



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.10
文章编号: 2095-1264(2024)06-0716-07

铁蛋白作为药物载体在肿瘤治疗中的应用进展*

潘文杰, 石峰*

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院核医学科, 湖南长沙, 410013)

摘要: 铁蛋白具有良好的生物相容性和极低的免疫原性, 已成为最有前途的抗肿瘤纳米药物载体之一。本文探讨了铁蛋白作为药物载体在肿瘤治疗中的应用: 简单介绍铁蛋白的结构及转运机制, 重点阐述铁蛋白的特性及多种功能化修饰策略, 包括肿瘤靶向修饰、改变包封和控制药物释放所需的条件(如 pH 值和温度等), 最后对目前铁蛋白在肿瘤临床治疗中的应用前景和所面临的挑战进行了展望。

关键词: 纳米粒子; 铁蛋白; 肿瘤治疗; 药物载体; 研究进展

中图分类号: R979.1; R943 **文献标识码:** A

Progress in the application of ferritin as a drug carrier in tumor treatment*

PAN Wenjie, SHI Feng*

(Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University/
Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Ferritin has good biocompatibility and extremely low immunogenicity, making it one of the most promising tumor nanomedicine carriers. This article aimed to explore the application progress of ferritin as a drug carrier in tumor treatment. It briefly introduced the structure and transport mechanism of ferritin, and focused on the characteristics of ferritin and the role of various functionalization modification strategies in tumor treatment, including tumor targeted modification, the mild conditions such as pH value and temperature required to change encapsulation and control drug release. Finally, the prospects and challenges faced by the current application of ferritin in tumor clinical treatment were discussed.

Keywords: Nanoparticles; Ferritin; Tumor treatment; Drug carrier; Research progress

0 前言

恶性肿瘤已成为危害中国居民健康的主要原因。据统计, 2018 年全球恶性肿瘤新发病例约 1 808 万例, 死亡病例约 956 万例, 中国的发病率和死亡率分别为 23.7% 和 30.0%, 均高于全球平均水平^[1]。目前, 恶性肿瘤的治疗手段主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗及免疫抑制治疗。然而, 手术治疗后复发和转移风险大, 而常规放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗可能产生副作用和耐药性, 在一定程度上

限制了其发展。因此, 迫切需要研究一种无毒、可生物降解且低免疫原性的药物载体, 以提高抗肿瘤药物的生物利用度, 同时降低全身毒副作用。

近几十年来, 各种纳米药物递送系统不断涌现。目前市场上的纳米材料主要包括脂质纳米颗粒、蛋白质基纳米颗粒、聚乙二醇化聚合物纳米药物和金属基纳米颗粒。然而, 常见的纳米药物载体仍存在不足, 如大多数载体无法有效释放药物、聚合物粒子毒副作用大、脂质体热力学不稳定等。铁蛋白药物载体(ferritin drug carrier, FDC)具有多种简

*基金项目: 湖南省自然科学基金面上项目(2024JJ5241); 湖南创新型省份建设专项(2023SK4043)。

作者简介: 潘文杰, 男, 硕士研究生, 研究方向为甲状腺肿瘤。

*通信作者: 石峰, 男, 教授, 主任医师, 研究方向为甲状腺肿瘤。

易的包封方式和“天然”靶向转运能力,还可以精准控制药物释放,在肿瘤精准诊疗及疫苗等领域中展现出巨大潜力,有望成为下一代肿瘤靶向药物递送系统。本文综述了 FDC 在肿瘤治疗中的研究进展,为晚期难治性恶性肿瘤的治疗提供新视角。

1 铁蛋白的笼状结构

铁蛋白广泛存在于动物、植物及微生物中,是生物体内主要的铁储存蛋白^[2]。在真核生物中,铁蛋白通常由重链铁蛋白(heavy chain ferritin, HF_n)和轻链铁蛋白(light chain ferritin, LF_n)组成,它们共同参与氧化应激过程,将 Fe²⁺螯合并转化为无害的 Fe³⁺,进而保护细胞免受 Fe²⁺的损伤^[3]。HF_n 相对分子质量为 21 kDa,内径 8 nm,外径 12 nm,由 5 个 α 螺旋和它们之间的 loop 区组成 24 亚基笼状结构^[4]。在 pH 值为 7 时, HF_n 内表面带负电荷,外表面不带电荷。每个铁蛋白分子含有 8 个三重孔道和 6 个四重孔道用于连接蛋白质外部和腔体,孔径 0.3 nm~0.5 nm^[5]。研究发现,通过三价铁还原和二价铁螯合可以将天然氧化铁颗粒中的铁离子从铁蛋白中去除,从而形成一个中空的铁蛋白,称为脱铁蛋白^[6]。脱铁蛋白具有铁蛋白几乎所有的生物特性。带有正电荷的有机小分子药物和金属离子可以通过外部孔道凭借静电引力进入铁蛋白空腔^[7],但无法通过笼状狭窄孔道渗出,能有效避免药物过早释放。因此,可以利用铁蛋白的笼状结构和分子间的相互作用装载不同的抗肿瘤药物,包括放化疗、光疗、靶向治疗及免疫抑制药物等。

2 铁蛋白的转运过程

转铁蛋白(transferrin, Tf)受体是一种 II 型跨膜糖蛋白,主要参与铁的代谢和调节细胞生长,包括 I 型转铁蛋白受体(transferrin receptor 1, TfR1)和 II 型转铁蛋白受体(transferrin receptor 2, TfR2)^[8]。转铁蛋白受体的一级结构由 3 个功能结构域组成,分别为胞内 N 端结构域、膜内部结构域和胞外 C 端结构域。研究发现, TfR1 在癌症中的高表达可能是癌基因被激活后发生特异性转录诱导的结果,也可能是由肿瘤抑制因子失活而触发^[9]。肿瘤细胞代谢活跃,对铁的需求量大,在恶性肿瘤细胞中转铁蛋白受体的数量比正常细胞中高 100 倍^[10],且这种转铁蛋白受体的表达程度与部分肿瘤的分级和分期密切相关,如乳腺癌^[11]、胶质瘤^[12]、肺腺癌^[13]等。有研究发现, HF_n 是转铁蛋白受体的新配体,并证明 Tf 不能阻止 HF_n 与 TfR1 结合,也不能阻止 TfR1 介导的 HF_n 摄取^[14]。因此, HF_n 可能具有与 Tf 相同的转运机制。

Tf 主要通过循环机制和溶酶体降解机制进入细胞,但尚无明确定论。相关研究^[15]报道了 Tf 可能的内吞机制(图 1):第一步, Tf 通过分子间相互作用吸附到细胞表面受体上,形成 Tf-TfR1 复合物,并通过聚集在网格蛋白包被的凹坑中,从而被封闭在内吞小体内;第二步,在一定的温度和能量状态下, Tf 中的铁离子经内吞小体酸化后释放;第三步,释放的铁离子通过阳离子转运体进入细胞质发挥作用;第四步, Tf-TfR1 复合物被运输到细胞表面,当 pH

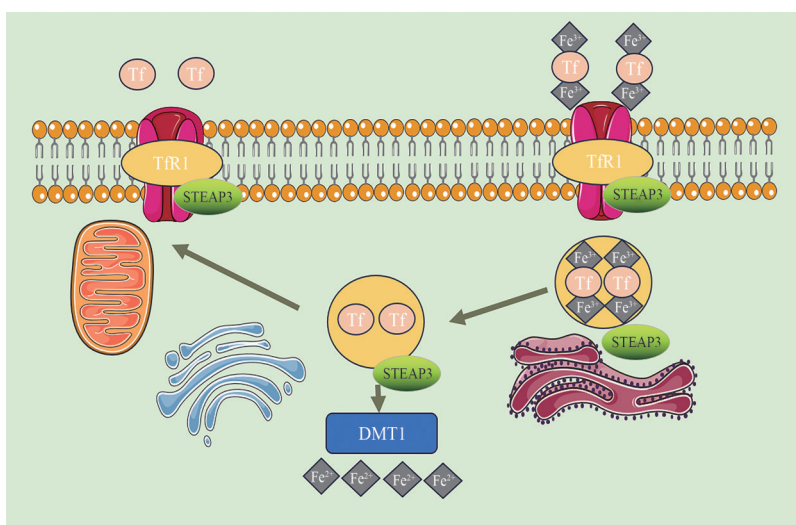


图 1 转铁蛋白内吞机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of endocytosis mechanism of transferrin

值为 7.4 时,在低亲和力状态下,Tf-TfR1 复合物通过构象改变分离出 Tf,然后各自参与下一次循环。其中 10% 的 Tf 经过内吞小体后进入溶酶体降解^[16]。研究发现,TfR1 的转运效率会受到其他因素的影响,如铁转运刺激因子^[17]和遗传性血色素沉着症候选基因^[18]。在铁缺乏状态下,肝细胞 TfR1 会通过隔离遗传性血色素沉着症候选基因来限制信号的传导,从而抑制铁调节蛋白对血清铁的反应^[19]。

3 铁蛋白的特性及功能化修饰策略

在恶性肿瘤精准治疗中,铁蛋白已成为最有潜力的纳米载体之一^[20]。通过功能化修饰,铁蛋白在保持原有生物学行为的同时,降低了自组装的极端条件,并在保证稳定性的前提下获得了多重靶向能力。目前,铁蛋白表面功能化修饰主要包括利用基因工程改变靶向基因顺序和氨基酸残基化学基团^[21]。功能化修饰后的铁蛋白拥有稳定且独特的笼状结构和多种药物释放控制方式,并具备主动靶向转运能力,可显著提高药物在体内的传递效率,增强疗效并减少全身不良反应。因此,铁蛋白可结合放化疗、免疫治疗、光疗及显像剂等实现肿瘤诊疗一体化。

3.1 释放药物可控特性

3.1.1 pH 值 研究发现,pH 值诱导铁蛋白分解的触发因素是蛋白二聚体内部单体旋转引起的轻微膨胀,最终导致盐桥和氢键丢失,引发铁蛋白解聚^[22]。当 pH 值在 2.0 或 12.0 时,铁蛋白分解成亚基,将 pH 值调整至中性时,铁蛋白又可以自组装成笼状结构^[23]。三阴性乳腺癌的肿瘤干细胞在化疗后容易产生耐药。有研究者利用调整溶液 pH 值的方式成功将槲皮素和姜黄素封装在铁蛋白中,用于治疗三阴性乳腺癌,结果表明,采用铁蛋白作为药物载体时,仅需较少的药物剂量便可取得良好的治疗效果^[24]。Wu 等^[25]在 pH 值介导下制备了拉帕替尼/土槿皮乙酸(pseudolaric acid B, PAB)铁蛋白纳米粒,尝试将拉帕替尼和 PAB 通过铁蛋白靶向递送到三阴性乳腺癌细胞,体外和体内实验结果均表明携带药物的铁蛋白纳米粒具有较高的转运效率和较好的治疗效果。

Kim 等^[26]发现,当 pH 值从 1.96 升高时,分解的 HF_n 在恢复中性环境后形成带有 2 个孔的空心球形结构,表明 pH 值介导的铁蛋白自组装过程并非完全可逆。这种包封方式可能会限制铁蛋白作为药

物载体的应用。研究报道,删除铁蛋白的部分氨基酸^[3]和延伸肽(extension peptide, EP)结构^[27],以及采用脉冲电场^[28]和常压冷等离子体^[29]处理,可使铁蛋白在 pH 值约为 4 的温和条件下分解;当 pH 值约升高到 7 时,分解的铁蛋白可自组装成完整的笼状蛋白。Li 等^[30]据此设计了载微滴乳剂全氟戊烷(per-fluoropentane, PFP)铁蛋白纳米粒,并在纳米粒表面修饰了可靶向卵巢癌细胞的叶酸。实验结果表明,PFP 在 pH 值为 5.0 的条件下几乎完全被释放至卵巢癌细胞,在低强度聚焦超声照射 4 min 后,PFP 爆炸产生物理冲击波,破坏肿瘤细胞的结构。Ahn 等^[31]通过基因工程培养了多种功能化修饰铁蛋白,包括删除 e 螺旋和开放部分 4 倍通道的铁蛋白,结果发现,与天然铁蛋白相比,在 pH 值为 4 时,几乎所有的阿霉素分子能够在 5 h 内从这种功能化修饰后的铁蛋白中释放。总之,理想的铁蛋白药物载体应在无限接近肿瘤微环境的 pH 值下释放药物,这样既能确保铁蛋白的结构完整,避免药物从残缺的孔道提前漏出,也能确保铁蛋白空腔内的药物在靶细胞内完全释放。

3.1.2 温度 研究表明,将天然铁蛋白加热至 80℃ 左右可影响其二级结构,最常见的是 α 螺旋紊乱导致孔道变大^[32]。高温可扩大铁蛋白的孔道,促进药物的释放;而在温度下降后,铁蛋白的结构可自然恢复。光热疗法(photothermal therapy, PTT)和光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)已广泛用于治疗某些难治性恶性肿瘤。光疗的疗效主要取决于光吸收剂的光热转换效率和光敏剂在肿瘤中的积累量。铁蛋白纳米载体被认为是光热剂或光敏剂的理想载体,其主要作用是将光热剂或光敏剂靶向转运至肿瘤细胞。近红外线光产生高温,使铁蛋白释放药物,诱导肿瘤细胞死亡。

Wang 等^[33]设计了磷酸钙铁蛋白药物载体,将光敏剂运送至靶细胞区域。随着 pH 值下降,磷酸钙与 H⁺ 反应解体后铁蛋白暴露,铁蛋白在酸性和高温环境下产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),最终诱导肿瘤细胞死亡。实验结果显示,这种 pH 值和温度双重控制药物释放的方式显著提高了药物的疗效,在治疗后的第 26 天,裸鼠体内的肿瘤体积均小于 150 mm³。Zhou 等^[34]将光敏剂包封在成纤维细胞激活蛋白(fibroblast-activation protein, FAP)特异性单链可变片段修饰的铁蛋白中,设计了铁蛋白纳米粒,用于治疗小鼠乳腺癌,结果表明这

种铁蛋白联合光疗的方法可以延缓裸鼠体内的肿瘤生长。有研究发现,当 ROS 大量累积时,体内会产生谷胱甘肽来维持氧化还原稳态,而光敏剂芦荟大黄素可以特异性抑制铁死亡关键蛋白谷胱甘肽转移酶 P1 (glutathione S-transferase P1, GSTP1),从而增强 PDT 的疗效^[35]。芦荟大黄素无法直接作用于肿瘤细胞。因此,研究者设计了一种靶向口腔鳞癌细胞的铁蛋白纳米药物,实验结果证实了铁蛋白载体包封和释放光敏剂的可行性。Li 等^[36]将 PTT 与化疗联合制备了铁蛋白纳米药物:先将阿霉素包封在铁蛋白中,再将 Au 修饰在铁蛋白壳层表面。负载阿霉素的铁蛋白在酸性条件和特异光照射下释放药物,实现多种方式杀伤肿瘤细胞。类似的治疗策略还有普鲁士蓝修饰的铁蛋白纳米粒子装载吉西他滨,用于治疗乳腺癌^[37],以及近红外荧光染料修饰的铁蛋白纳米粒子负载阿霉素,用于治疗结直肠癌^[38]等。在光疗中,铁蛋白作为药物及光热剂的载体,在光热及酸性条件下可精准控制其负载药物的释放,以减少药物和光疗带来的全身副作用。这些实验表明,铁蛋白作为新一代药物载体,能靶向输送各种治疗药物至肿瘤细胞,并有效利用肿瘤微环境发挥抗肿瘤作用。

3.1.3 离子浓度 多项研究证明,尿素能扩大铁蛋白的通道尺寸,允许更大物质进入铁蛋白内腔,而不损害蛋白质的结构^[39-40]。Dong 等^[41]成功利用离子浓度梯度将紫杉醇包封在铁蛋白中,并将细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 肽抑制剂修饰在铁蛋白 C 端,实现双重靶向抑制肿瘤生长。该实验结果表明,铁蛋白药物载体携带的紫杉醇可有效抑制人乳腺癌细胞和肺癌细胞的生长。

3.2 靶向转运特性

3.2.1 天然主动靶向转运 铁蛋白药物载体不仅能依靠小分子药物的增强渗透与滞留效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 积聚在病变组织^[42],还具有与 TfR1 结合的天然靶向转运特性。肿瘤细胞对铁的代谢需求显著高于正常细胞,需要更多的 TfR1 来内化循环铁。因此,可以利用铁蛋白与肿瘤细胞表面高表达的 TfR1 结合实现靶向转运。然而,由于不同肿瘤细胞和不同分化程度的相同肿瘤细胞中 TfR1 表达存在差异,单一靶向药物载体的治疗效果有限。为解决这一问题,研究者将阿霉素包封在铁蛋白中,并使用黏蛋白 1 (mu-

cin 1, MUC1) 的适配体 5TR1 修饰铁蛋白表面,实现双重靶向转运^[43]。实验结果显示,大量铁蛋白纳米粒聚集在结直肠癌细胞中,显著减少了阿霉素对健康器官的毒性。Ma 等^[44]成功制备了铁蛋白载紫杉醇纳米药物,用于靶向治疗小鼠乳腺癌,通过 TfR1 介导的内吞作用将紫杉醇靶向传递到小鼠乳腺癌细胞内,治疗效果良好且全身毒性低。此外,研究者还开发了多肽和抗体等靶向修饰方式,如环肽 RDG (Arg-Gly-Asp)^[45-47]、表皮生长因子受体^[48]、CendR 结构域^[49]、叶酸^[50]、成纤维细胞激活蛋白^[51]等,以增强铁蛋白纳米药物对不同肿瘤的靶向能力。

3.2.2 脑靶向特性 脑实质因由于血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的存在,使得许多药物难以进入脑组织内发挥治疗作用。研究发现,铁蛋白受体在血脑屏障的表达水平高于正常组织^[52],且铁蛋白可通过脑内皮细胞的胞吞作用跨越血脑屏障。Huang 等^[53]通过整合素 $\alpha 2\beta 1$ 靶向修饰铁蛋白包封阿霉素,成功实现了药物透过血脑屏障治疗原位胶质瘤。Zhang 等^[54]利用 pH 值介导的自组装方式,将金试剂包封在铁蛋白中,当铁蛋白穿过血脑屏障进入脑实质后,在酸性环境下释放金元素,诱导致死性自噬和凋亡来消灭胶质瘤细胞。这些研究均证实了铁蛋白作为治疗脑实质及神经系统肿瘤药物载体的可行性。铁蛋白有潜力成为新一代难治性脑实质及神经系统肿瘤的药物载体。

3.3 其他

在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中,血管附近的成纤维细胞和胶原纤维已成为纳米载体扩散的物理障碍,影响纳米制剂在肿瘤中的分布。研究表明,将 CendR 肽与神经蛋白特异性结合^[55],或将肿瘤穿透肽基序修饰在铁蛋白的 C 端^[56],均可增强铁蛋白药物的穿透力。尽管铁蛋白的血液循环时间比大多数纳米药物长,但仍未达到理想纳米药物所拥有的血浆半衰期。Wang 等^[57]通过将白蛋白结合域修饰在铁蛋白表面,制备了载阿霉素铁蛋白纳米药物,结果显示这种方式延长了其血浆半衰期约 17.2 h,在没有改变铁蛋白生物活性的前提下显著提高了铁蛋白的稳定性。由于铁蛋白内腔带负电荷,许多带负电的药物无法被包封在铁蛋白空腔中,但阎锡蕴院士团队发现,将铁蛋白内表面的负电荷氨基酸 (谷氨酸和天冬氨酸) 突变为正电荷氨基酸 (赖氨酸和精氨酸),可以实现铁蛋

白内表面电荷的正向转变。研究表明,内表面正电荷修饰后的铁蛋白纳米药物在体内外实验中均表现出显著的治疗效果^[58]。

4 总结与展望

本文汇总了铁蛋白作为纳米药物载体在肿瘤治疗中的部分探索(表 1),实验数据证明了多功能化修饰后的铁蛋白在纳米药物中的巨大潜力,可作为药物载体具有多种优势(如简易的封装方式、精准快速的药物释放、多重靶向转运能力及较长的体

循环时间等)。这些特性显著提高了药物的生物利用度,为治疗某些难治性晚期肿瘤及因血脑屏障阻碍的脑实质及神经系统肿瘤提供了新思路。FDC 将是现代药剂学发展的重要方向之一。我们设想是否可以将放射性药物封装在铁蛋白内腔,靶向转运至肿瘤细胞,利用放射性药物衰变释放的射线破坏肿瘤细胞的 DNA 双链,从而根除肿瘤细胞,同时显著减少射线对人体的毒副作用。本团队正在设计一种治疗碘难治型分化型甲状腺癌的纳米药物,目前已完成制备和细胞摄取实验。

表 1 铁蛋白作为纳米药物载体在肿瘤治疗中的应用情况

Tab.1 Application of ferritin as nano-drug carrier in tumor therapy

包埋物	封装、释放药物方式	修饰方式	靶细胞	参考文献
槲皮素和姜黄素	pH 值	/	乳腺癌	[24]
拉帕替尼	pH 值	/	乳腺癌	[25]
光敏剂	pH 值/温度	磷酸钙	乳腺癌	[33]
光敏剂	pH 值/温度	FAP	乳腺癌	[34]
芦荟大黄素	pH 值/温度	/	口腔鳞癌	[35]
阿霉素	pH 值/温度	Au	肝癌	[36]
阿霉素	pH 值/温度	近红外荧光染料	恶性肿瘤	[38]
紫杉醇	尿素	ERK 抑制剂	乳腺癌和肺癌	[41]
阿霉素	pH 值	MUC1	结直肠癌	[43]
紫杉醇	pH 值	Tlip-1	乳腺癌	[44]
阿霉素	pH 值	整合素 $\alpha 2\beta 1$	胶质瘤	[53]
Au 试剂	pH 值/温度	/	胶质瘤	[54]

在国外,FDC 研究已较为成熟,大部分处于不同临床试验阶段。但国内对 FDC 的研究尚不完善,进入临床试验及上市的药物并不多,主要由于 FDC 存在以下不足:(1)铁蛋白纳米载体的很多功能依赖于功能化修饰,这需要更复杂的制备工艺;(2)某些药物装载效率低,如带负电荷或疏水性的药物易从通道漏出等;(3)铁蛋白进入细胞的途径及转铁蛋白受体在各细胞中的表达情况还有待研究,这将直接影响铁蛋白纳米制剂的疗效及毒副作用。未来,需要更深入地研究铁蛋白机制并优化铁蛋白药物载体,包括制备工艺优化和多种功能化修饰研究等方面。相信在研究人员的不断努力下,FDC 将成为新一代肿瘤靶向药物递送系统,并且在肿瘤诊疗一体化领域发挥更大的作用。

参考文献

[1] 曹毛毛,陈万青.中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J].中国肿瘤临床,2019,46(3):145-149. DOI: 10.3969/j.issn.1000-

8179.2019.03.246.

[2] ZHANG J L, CHEN X H, HONG J J, et al. Biochemistry of mammalian ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative responses [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64 (3): 352-362. DOI: 10.1007/s11427-020-1795-4.

[3] SUDAREV V V, DOLOTOVA S M, BUKHALOVICH S M, et al. Ferritin self-assembly, structure, function, and biotechnological applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 319-343. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.126.

[4] 王乐乐.铁蛋白结构设计 with 功能研究[D].太原:山西大学,2020. DOI: 10.27284/d.cnki.gsxiu.2020.000651.

[5] CHEN H, TAN X Y, HAN X E, et al. Ferritin nanocage based delivery vehicles: from single-, co- to compartmentalized-encapsulation of bioactive or nutraceutical compounds [J]. *Biotechnol Adv*, 2022, 61: 108037. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2022.108037.

[6] ZANG J C, ZHENG B W, ZHANG X Q, et al. Design and site-directed compartmentalization of gold nanoclusters within the intrasubunit interfaces of ferritin nanocage [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 79. DOI: 10.1186/s12951-019-0512-0.

[7] ZANG J C, CHEN H, ZHAO G H, et al. Ferritin cage for encapsulation and delivery of bioactive nutrients: from structure, property to applications [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(17): 3673-3683. DOI: 10.1080/10408398.2016.1149690.

- [8] KAWABATA H. Transferrin and transferrin receptors update [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 46–54. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.037.
- [9] TRUILLET C, CUNNINGHAM J T, PARKER M F L, et al. Noninvasive measurement of mTORC1 signaling with ⁸⁹Zr-transferrin [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3045–3052. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-2448.
- [10] POOJA D, KULHARI H, TUNKI L, et al. Nanomedicines for targeted delivery of etoposide to non-small cell lung cancer using transferrin functionalized nanoparticles [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(61): 49122–49131. DOI: 10.1039/C5RA03316K.
- [11] TONIK S E, SHINDELMAN J E, SUSSMAN H H. Transferrin receptor is inversely correlated with estrogen receptor in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1986, 7(2): 71–76. DOI: 10.1007/BF01806791.
- [12] LI X, CHENG Y, YANG Z F, et al. Glioma-targeted oxaliplatin/ferritin clathrate reversing the immunosuppressive microenvironment through hijacking Fe²⁺ and boosting Fenton reaction [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 93. DOI: 10.1186/s12951-024-02376-w.
- [13] KONDO K, NOGUCHI M, MUKAI K, et al. Transferrin receptor expression in adenocarcinoma of the lung as a histopathologic indicator of prognosis [J]. *Chest*, 1990, 97(6): 1367–1371. DOI: 10.1378/chest.97.6.1367.
- [14] WANG Z R, ZHANG S, ZHANG R F, et al. Bioengineered dual-targeting protein nanocage for stereoscopic loading of synergistic hydrophilic/hydrophobic drugs to enhance anticancer efficacy [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(29): 2102004. <https://doi.org/10.1002/adfm.202102004>.
- [15] GOMME P T, MCCANN K B, BERTOLINI J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10(4): 267–273. DOI: 10.1016/S1359-6446(04)03333-1.
- [16] MATSUI T, ITOH T, FUKUDA M. Small GTPase Rab12 regulates constitutive degradation of transferrin receptor [J]. *Traffic*, 2011, 12(10): 1432–1443. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2011.01240.x.
- [17] BARISANI D, CONTE D. Transferrin receptor 1 (TfR1) and putative stimulator of Fe transport (SFT) expression in iron deficiency and overload: an overview [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2002, 29(3): 498–505. DOI: 10.1006/bcmd.2002.0588.
- [18] GONCALVES MONTEIRO D, RISHI G, GORMAN D M, et al. Engineering peptide inhibitors of the HFE-transferrin receptor 1 complex [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6581. DOI: 10.3390/molecules27196581.
- [19] XIAO X, MOSCHETTA G A, XU Y, et al. Regulation of iron homeostasis by hepatocyte TfR1 requires HFE and contributes to hepcidin suppression in β -thalassemia [J]. *Blood*, 2023, 141(4): 422–432. DOI: 10.1182/blood.2022017811.
- [20] SINGH V K, SAINI A, CHANDRA R. The implications and future perspectives of nanomedicine for cancer stem cell targeted therapies [J]. *Front Mol Biosci*, 2017, 4: 52. DOI: 10.3389/fmolb.2017.00052.
- [21] JIN Y L, HE J Y, FAN K L, et al. Ferritin variants: inspirations for rationally designing protein nanocarriers [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(26): 12449–12459. DOI: 10.1039/c9nr03823j.
- [22] LI Z P, MAITY B, HISHIKAWA Y, et al. Importance of the subunit-subunit interface in ferritin disassembly: a molecular dynamics study [J]. *Langmuir*, 2022, 38(3): 1106–1113. DOI: 10.1021/acs.langmuir.1c02753.
- [23] BELLINI M, MAZZUCHELLI S, GALBIATI E, et al. Protein nanocages for self-triggered nuclear delivery of DNA-targeted chemotherapeutics in Cancer Cells [J]. *J Control Release*, 2014, 196: 184–196. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.10.002.
- [24] MANSOURIZADEH F, ALBERTI D, BITONTO V, et al. Efficient synergistic combination effect of quercetin with curcumin on breast cancer cell apoptosis through their loading into Apo ferritin cavity [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 191: 110982. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110982.
- [25] WU X H, SHENG H, ZHAO L P, et al. Co-loaded lapatinib/PAB by ferritin nanoparticles eliminated ECM-detached cluster cells *via* modulating EGFR in triple-negative breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 557. DOI: 10.1038/s41419-022-05007-0.
- [26] KIM M, RHO Y, JIN K S, et al. pH-dependent structures of ferritin and apoferritin in solution: disassembly and reassembly [J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(5): 1629–1640. DOI: 10.1021/bm200026v.
- [27] YANG R, LIU Y Q, MENG D M, et al. Alcalase enzymolysis of red bean (adzuki) ferritin achieves nanoencapsulation of food nutrients in a mild condition [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(8): 1999–2007. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b05656.
- [28] MENG D M, WANG B W, ZHEN T Y, et al. Pulsed electric fields-modified ferritin realizes loading of rutin by a moderate pH transition [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(46): 12404–12411. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b03021.
- [29] YANG R, LIU Y Q, MENG D M, et al. Effect of atmospheric cold plasma on structure, activity, and reversible assembly of the phytoferritin [J]. *Food Chem*, 2018, 264: 41–48. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.04.049.
- [30] LI J P, JI H, JING Y, et al. pH- and acoustic-responsive platforms based on perfluoropentane-loaded protein nanoparticles for ovarian tumor-targeted ultrasound imaging and therapy [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2020, 15(1): 31. DOI: 10.1186/s11671-020-3252-z.
- [31] AHN B, LEE S G, YOON H R, et al. Four-fold channel-nicked human ferritin nanocages for active drug loading and pH-responsive drug release [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(11): 2909–2913. DOI: 10.1002/anie.201800516.
- [32] PRIOR R, REIFENBERGER G, WECHSLER W. Transferrin receptor expression in tumours of the human nervous system: relation to tumour type, grading and tumour growth fraction [J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1990, 416(6): 491–496. DOI: 10.1007/BF01600299.
- [33] WANG C L, WANG X J, ZHANG W, et al. Shielding ferritin with a biomineralized shell enables efficient modulation of tumor microenvironment and targeted delivery of diverse therapeutic agents [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(5): e2107150. DOI: 10.1002/adma.202107150.
- [34] ZHOU S Y, ZHEN Z P, PASCHALL A V, et al. FAP-targeted photodynamic therapy mediated by ferritin nanoparticles elicits an immune response against cancer cells and cancer associated fibroblasts [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(7): 2007017. DOI: 10.1002/adfm.202007017.
- [35] WU M B, LING W W, WEI J J, et al. Biomimetic photosensitizer nanocrystals trigger enhanced ferroptosis for improving cancer treatment [J]. *J Control Release*, 2022, 352: 1116–1133. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.11.026.

- [36] LI M, WU D, CHEN Y W, et al. Apoferritin nanocages with Au nanoshell coating as drug carrier for multistimuli-responsive drug release [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 95: 11–18. DOI: 10.1016/j.msec.2018.10.060.
- [37] LI H, ZHANG W, DING L, et al. Prussian blue-modified ferritin nanoparticles for effective tumor chemo-photothermal combination therapy via enhancing reactive oxygen species production [J]. *J Biomater Appl*, 2019, 33(9): 1202–1213. DOI: 10.1177/0885328218825175.
- [38] LIN C Y, SHIEH M J. Near-infrared fluorescent dye-decorated nanocages to form grenade-like nanoparticles with dual control release for photothermal theranostics and chemotherapy [J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(4): 1384–1398. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00088.
- [39] CHAKRABORTI S, CHAKRABARTI P. Self-assembly of ferritin: structure, biological function and potential applications in nanotechnology [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1174: 313–329. DOI: 10.1007/978-981-13-9791-2_10.
- [40] YANG R, LIU Y Q, MENG D M, et al. Urea-driven epigallocatechin gallate (EGCG) permeation into the ferritin cage, an innovative method for fabrication of protein-polyphenol co-assemblies [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(7): 1410–1419. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04671.
- [41] DONG Y X, MA Y M, LI X, et al. ERK-peptide-inhibitor-modified ferritin enhanced the therapeutic effects of paclitaxel in cancer cells and spheroids [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(9): 3365–3377. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00303.
- [42] SHI Y, VAN DER MEEL R, CHEN X Y, et al. The EPR effect and beyond: strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy [J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7921–7924. DOI: 10.7150/thno.49577.
- [43] YAZDIAN-ROBATI R, BAYAT P, DEHESTANI S, et al. Smart delivery of epirubicin to cancer cells using aptamer-modified ferritin nanoparticles [J]. *J Drug Target*, 2022, 30(5): 567–576. DOI: 10.1080/1061186X.2022.2025600.
- [44] MA Y M, LI R K, DONG Y X, et al. tLyP-1 peptide functionalized human H chain ferritin for targeted delivery of paclitaxel [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 789–802. DOI: 10.2147/IJN.S289005.
- [45] YIN B H, HO W K H, XIA X Y, et al. A multilayered mesoporous gold nanoarchitecture for ultraeffective near-infrared light-controlled chemo/photothermal therapy for cancer guided by SERS imaging [J]. *Small*, 2023, 19(6): e2206762. DOI: 10.1002/sml.202206762.
- [46] LIU H X, MEI C M, DENG X R, et al. Rapid visualizing and pathological grading of bladder tumor tissues by simple nanodiagnosics [J]. *Biomaterials*, 2021, 264: 120434. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120434.
- [47] HAO Y, CHEN Y W, HE X L, et al. RGD peptide modified platinum nanozyme co-loaded glutathione-responsive prodrug nanoparticles for enhanced chemo-photodynamic bladder cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121975. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121975.
- [48] ZHANG T B, WANG R R, LI Z H, et al. Anti-EGFR single-chain Fv antibody fragment displayed on the surface of ferritin H-chain protein nanoparticle for asthma therapy [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(9): 6690–6702. DOI: 10.1021/acs-abm.1c00308.
- [49] DONG Y X, YANG K, XU Z C, et al. Effective delivery of paclitaxel-loaded ferritin *via* inverso CendR peptide for enhanced cancer therapy [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(2): 942–952. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00616.
- [50] AMER RIDHA A, KASHANIAN S, RAFIPOUR R, et al. A promising dual-drug targeted delivery system in cancer therapy: nano complexes of folate-apoferritin-conjugated cationic solid lipid nanoparticles [J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, 26(6): 673–681. DOI: 10.1080/10837450.2021.1920037.
- [51] LI L, ZHOU S Y, LV N N, et al. Photosensitizer-encapsulated ferritins mediate photodynamic therapy against cancer-associated fibroblasts and improve tumor accumulation of nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(8): 3595–3599. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00419.
- [52] JEFFERIES W A, BRANDON M R, HUNT S V, et al. Transferrin receptor on endothelium of brain capillaries [J]. *Nature*, 1984, 312: 162–163. DOI: 10.1038/312162a0.
- [53] HUANG C W, CHUANG C P, CHEN Y J, et al. Integrin $\alpha_2\beta_1$ -targeting ferritin nanocarrier traverses the blood-brain barrier for effective glioma chemotherapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 180. DOI: 10.1186/s12951-021-00925-1.
- [54] ZHANG J Z, ZHANG Z L, JIANG M, et al. Developing a novel gold(III) agent to treat glioma based on the unique properties of apoferritin nanoparticles: inducing lethal autophagy and apoptosis [J]. *J Med Chem*, 2020, 63(22): 13695–13708. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01257.
- [55] WANG R F, SHEN Q, LI X, et al. Efficacy of inverso isomer of CendR peptide on tumor tissue penetration [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(5): 825–832. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.06.006.
- [56] YUAN Z W, WANG B, TENG Y L, et al. Rational design of engineered H-ferritin nanoparticles with improved siRNA delivery efficacy across an *in vitro* model of the mouse BBB [J]. *Nanoscale*, 2022, 14(17): 6449–6464. DOI: 10.1039/d1nr07880a.
- [57] WANG C Y, ZHANG C, LI Z L, et al. Extending half life of H-ferritin nanoparticle by fusing albumin binding domain for doxorubicin encapsulation [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(3): 773–781. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b01545.
- [58] ZHANG B L, CHEN X H, TANG G H, et al. Constructing a nanocage-based universal carrier for delivering TLR-activating nucleic acids to enhance antitumor immunotherapy [J]. *Nano Today*, 2022, 46: 101564. DOI: 10.1016/j.nantod.2022.101564.

校稿: 王娟 于静

本文引用格式: 潘文杰, 石峰. 铁蛋白作为药物载体在肿瘤治疗中的应用进展 [J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(6): 716–722. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.10.

Cite this article as: PAN Wenjie, SHI Feng. Progress in the application of ferritin as a drug carrier in tumor treatment [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 716–722. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.10.