doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2026.25.0926

• 综　述 •

肿瘤相关巨噬细胞铁死亡在肝细胞癌免疫逃逸中的作用及中医药调控研究进展

彭金香[1,2]，李晓娟[2,3]，卢曼[1]，徐新华[1]，舒孟仙[4]，吴沣[4]

Role of Macrophage Ferroptosis in Immune Evasion of Hepatocellular Carcinoma and Research Progress on Traditional Chinese Medicine Intervention

PENG Jinxiang[1,2], LI Xiaojuan[2,3], LU Man[1], XU Xinhua[1], SHU Mengxian[4], WU Feng[4]

1. Medical Department, Hubei Enshi College, Enshi 445000, China; 2. School of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430060, China; 4. Department of Pulmonary Disease Diabetes Mellitus, The Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, China

Corresponding Author: WU Feng, E-mail: wf379738863@163.com

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) develops within a profoundly immunosuppressive tumor immune microenvironment (TIME), which limits the efficacy of immunotherapy. Polarization of tumor-associated macrophages (TAMs) toward a pro-tumorigenic M2 phenotype is a major driver of immune escape. Ferroptosis, an iron-dependent regulated cell death program, intersects with hepatic iron metabolism and immune regulation and thus offers promising points of therapeutic intervention. This review systematically elucidates the mechanistic role of TAM ferroptosis in HCC immune evasion and highlights a "bidirectional regulation" intervention strategy grounded in the Traditional Chinese medicine (TCM) principle of "fortifying healthy qi and eliminating pathogens" (Fuzheng Quxie). This strategy employs "eliminating pathogens" (Quxie) approaches to exploit the metabolic vulnerability of M2-like TAMs and precisely induce their ferroptosis. Moreover, it utilizes "fortifying healthy qi" (Fuzheng) approaches to protect M1-like TAMs and $CD8^+$ T cells from oxidative damage. This parallel "induction-protection" paradigm demonstrates the unique advantages of TCM in systemically remodeling TIME through multitarget synergistic actions. Accordingly, precision regulation of TAM ferroptosis based on the Fuzheng Quxie theory represents a promising integrative Chinese-Western medicine strategy for overcoming current bottlenecks in HCC immunotherapy, although its clinical translational potential warrants further validation.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Tumor-associated macrophages; Ferroptosis; Immune escape; Traditional Chinese medicine

Funding: 2024 Enshi Prefecture "Qihang" Special Science and Technology Program; Hubei Administration of Traditional Chinese Medicine Research Program (No. ZY2023Q028); National Natural Science Foundation of China, General Program (No. 81979728); 2022 Ministry of Education Industry-University Collaborative Education Program (No. 220505181164558); 2023 Key Special Program for Traditional Chinese Medicine of Hubei University of Chinese Medicine; Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital Research Program (No. 2023ZDSYS11)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘　要：肝细胞癌（HCC）的高度免疫抑制性肿瘤微环境（TIME）是免疫治疗效果受限的关键。肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）向促肿瘤M2型极化是免疫逃逸的主要驱动机制。铁死亡作为一种铁依赖性程序性细胞死亡，与肝脏铁代谢及免疫调控密切相关，为肿瘤干预提供了新靶点。本文系统阐述了TAMs铁死亡在HCC免疫逃逸中的作用机制，重点论述了基于中医药"扶正祛邪"思想的"双向调控"干预

收稿日期：2025-12-06；**修回日期：**2026-03-04

基金项目：2024年恩施州"启航专项"科技计划项目；湖北省中医药管理局科研项目（ZY2023Q028）；国家自然科学基金面上项目（81979728）；2022年度教育部产学合作协同育人项目（220505181164558）；2023年度湖北中医药大学中医药重点专项；恩施土家族苗族自治州中心医院科研项目（2023ZDSYS11）

作者单位：1. 445000 恩施，湖北恩施学院医学部；2. 430065 武汉，湖北中医药大学中医学院；3. 430060 武汉，湖北时珍实验室；4. 445000 恩施，恩施土家族苗族自治州中心医院肺病糖尿病科

通信作者：吴沣，男，博士，副主任医师，主要从事肿瘤的中医药防治研究，E-mail: wf379738863@163.com，ORCID: 0009-0005-6459-6119

作者简介：彭金香，女，硕士，副教授，主要从事中医学教学和中医药防治肿瘤研究，ORCID: 0009-0009-7370-5355

策略。该策略一方面通过“祛邪”之法，利用M2型TAMs的代谢脆弱性精准诱导其铁死亡；另一方面通过“扶正”之法，保护M1型TAMs及$CD8^+$ T细胞等抗肿瘤免疫细胞免于氧化损伤。这种双向调节模式展现了中医药系统性重塑TIME的独特优势。因此，基于“扶正祛邪”理论精准调控TAMs铁死亡，是突破当前HCC免疫治疗瓶颈极具潜力的中西医结合新策略，其临床转化价值有待进一步验证。

关键词：肝细胞癌；肿瘤相关巨噬细胞；铁死亡；免疫逃逸；中医药

中图分类号：R735.7

0 引言

肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma, HCC）是全球第六大常见癌症，也是导致癌症相关死亡的第三大原因，尤其在中国，该病所带来的疾病负担沉重[1-2]。尽管治疗手段不断进步，但HCC的5年生存率仍不理想[3-4]。以PD-1/PD-L1抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors, ICIs）已成为晚期HCC的一线治疗方案，但临床研究提示该方案客观缓解率仅约27%，原发或继发耐药问题突出[5]，其根本原因在于HCC形成了高度复杂的肿瘤免疫微环境（Tumor immune microenvironment, TIME），导致肿瘤免疫逃逸的发生[6-7]。

肿瘤相关巨噬细胞（Tumor-associated macrophages, TAMs）因其在TIME中高度富集、显著的可塑性及与不良预后的明确相关性，成为极具潜力的干预靶点[8]。TAMs不仅直接抑制T细胞功能，更扮演着重塑整个免疫抑制微环境的“中枢”角色。

在HCC的TIME中，TAMs是最丰富的髓系细胞之一，与免疫抑制和治疗疗效密切相关[9]。TAMs易向促肿瘤的M2型极化[10]，通过分泌白介素-10（Interleukin-10, IL-10）和转化生长因子-β（Transforming growth factor-β, TGF-β）等免疫抑制因子，上调PD-L1表达，诱导血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor, VEGF）生成，从而构建并维持免疫抑制微环境，显著削弱ICIs的疗效[11-12]。因此，精准靶向并功能性重编程TAMs是突破HCC免疫治疗瓶颈的关键[13]。

铁死亡（Ferroptosis）是一种铁依赖性、以脂质过氧化积累为特征的程序性细胞死亡（Regulated cell death, RCD）[14]，其核心机制涉及铁稳态失衡、谷胱甘肽（Glutathione, GSH）耗竭及谷胱甘肽过氧化物酶4（Glutathione peroxidase 4, GPX4）失活[15-16]。肝脏是对铁死亡高度敏感的器官，因此，诱导铁死亡可有效杀伤HCC[17-18]。此外，铁死亡与抗肿瘤免疫应答之间存在密切的相互调控[19-20]。已有研究提示，在特定肿瘤微环境条件下，M2型TAMs因其铁代谢与能量代谢特征，可能表现出相对更高的铁死亡易感性[21]，这为选择性清除免疫抑制细胞、解除TIME“刹车”提供了潜在新思路。

中医药强调“扶正祛邪、整体调控”理念，与现代肿瘤免疫治疗相契合[22-23]，其核心优势体现在"整体观念"和"辨证论治"上——中药活性成分与复方可通过多成分、多靶点方式调控TIME、重编程TAMs功能，甚至直接影响铁死亡通路[24-26]。这种系统性的干预模式为传统中医治法与现代生物学概念进行理论对接提供了可能。其中，“清热解毒、益气活血”法作为中医治疗肝癌的经典治则，其在调控TAMs铁死亡方面具有重要的理论与临床转化价值[27-28]。因此，将中医药的系统调控理论与靶向TAMs铁死亡的精准策略相结合，有望为突破肝癌免疫治疗瓶颈提供全新的整合性解决方案和丰富的药物来源。

本综述旨在系统阐述TAMs铁死亡在HCC免疫逃逸中的关键作用与分子机制，梳理靶向TAMs铁死亡的现代干预策略，并重点总结中医药相关研究进展与潜在优势，以期为构建“靶向铁死亡、免疫调控与中医药整合”的中西医结合治疗新范式提供理论依据与研究方向。

1 TAMs铁死亡的分子机制

1.1 铁死亡的核心调控网络

铁死亡的调控网络精密而复杂，主要围绕三大核心模块展开：铁代谢、脂质代谢与抗氧化系统[29-30]。（1）铁代谢：细胞内二价铁（Fe^{2+}）通过芬顿反应产生活性氧（Reactive oxygen species, ROS），触发脂质过氧化并推进铁死亡。上调转铁蛋白受体1（Transferrin receptor 1, TFR1/TFRC）促进外源铁摄取，或增强铁蛋白自噬释放储存铁，均可提高游离铁池（Labile iron pool, LIP）水平，从而敏化铁死亡；与之相对，铁转运蛋白（Ferroportin, FPN）介导的铁外排可一定程度抵消铁死亡驱动力[31]。（2）脂质代谢：细胞膜磷脂中的多不饱和脂肪酸（Polyunsaturated fatty acids, PUFAs），尤以花生四烯酸（Arachidonic acid, AA）和肾上腺酸（Adrenic acid, AdA）为代表，是铁死亡的直接“燃料”。在脂氧合酶（Lipoxygenases, LOXs）或细胞色素P450氧化还原酶（POR）催化下，PUFAs被氧化生成磷脂氢过氧化物（Phospholipid hydroperoxides, PLOOHs），其失控累积即为铁死亡的执行分子事件[32]。（3）抗氧化系统：System Xc^-/GSH/GPX4轴是阻

滞铁死亡的核心“刹车”，其由SLC7A11与SLC3A2构成的System Xc^-转运胱氨酸以供GSH合成；GPX4以GSH为辅因子将有毒的PLOOHs还原为无毒的磷脂醇（PLOHs），从而中断铁死亡进程[16,33]。此外，还存在非GSH依赖的并行通路，如FSP1/CoQ10/NADPH轴与GCH1/BH4/DHFR轴，可清除脂质自由基、稳定膜抗氧化能力，对抑制铁死亡同样关键[34-36]。

1.2　TAMs的铁代谢特征与铁死亡敏感性

TAMs堪称机体铁代谢的“中央处理器”，在TIME中承担铁获取、储存与输出等多重功能。一方面，它通过吞噬衰老红细胞实现铁的回收，并依赖CD163介导清除血红蛋白-触珠蛋白复合物；另一方面，在肿瘤组织坏死、出血、缺氧及炎性反应的综合刺激下，血红素代谢与铁的再分配过程异常活跃，易形成“高铁通量”状态[37-38]。这种状态引发两种关键后果：其一，向外输出的铁可作为营养因子促进肿瘤细胞增殖与代谢重塑；其二，胞内铁超载使TAMs自身暴露于更强的氧化应激压力下，进而提高其对铁死亡的易感性。

值得强调的是，M1/M2型巨噬细胞的极化状态与铁稳态重塑之间具有情境依赖性。研究表明，M1型TAMs倾向于呈现“铁滞留”表型，表现为FPN表达下调及铁蛋白水平升高，而M2型则多呈“铁释放”表型，即FPN表达相对上调，从而可能为肿瘤生长提供支持[39]。然而，在TAMs的真实肿瘤生态环境中，受CD163高表达、血红素代谢/铁蛋白自噬增强等因素影响，局部游离铁池往往升高，从而使M2型TAMs在某些情境下对铁死亡更敏感[40]。在部分模型中，M2型TAMs的抗氧化能力相对较弱，表现为GPX4表达水平偏低或PUFAs含量较高，这进一步增加了该类细胞的脂质过氧化倾向[41]。这为“选择性靶向M2型TAMs、保留或促进M1型TAMs功能”的治疗策略提供了生物学基础；近期围绕氨基酸—半胱氨酸代谢与SLC7A11/xCT的调控研究亦为TAMs层面的“铁死亡易感性工程”提供了路径[33]。需要注意的是，M2型TAMs对铁死亡的易感性并非恒定不变，而是高度依赖于肿瘤类型、局部铁供给、氧化还原状态及炎性反应背景等多重因素，表现出明显的情境依赖性。最新研究表明，M2型TAMs因FPN和铁蛋白表达较低、NCOA4介导的铁蛋白自噬更活跃，导致游离铁池水平升高，从而对铁死亡更为敏感[42]。

1.3　铁死亡的免疫原性：情境依赖的“双刃剑”

铁死亡是否构成免疫原性细胞死亡（Immunogenic cell death, ICD）仍存争议。理想的ICD伴随三磷酸腺苷、高迁移率族蛋白B1和钙网蛋白等DAMPs的释放，促进树突状细胞成熟与交叉呈递，从而增强由T细胞介导的适应性抗肿瘤免疫应答[43]。部分研究显示，早期铁死亡阶段可诱发持久的抗肿瘤免疫，具备“疫苗化”潜力[44-45]；但也有证据提示，铁死亡释放的过量氧化脂质会抑制树突状细胞（DC）的抗原呈递功能，并削弱T细胞的杀伤活性，从而削弱免疫效果[46]。在HCC特有的免疫微环境中，还观察到肝细胞铁死亡可经由干扰素基因刺激因子信号激活TAMs，反向促进肿瘤进展[47]。

铁死亡的免疫效应呈现剂量—时间窗—细胞类型三重依赖——诱导强度/时序、死亡阶段所释放的“信号组合”以及受体细胞的表型与代谢状态共同决定铁死亡的免疫结局。这提示，在HCC中实现“有益的铁死亡”需精准控制目标细胞（优先锁定M2型TAMs）、时序与强度，并与免疫治疗的给药窗口相匹配，方能获得最优的“解抑制+促应答”联合作用。因此，铁死亡的治疗价值并不在于无差别诱导，而在于对目标细胞类型（如M2型TAMs）的精准限制及对诱导时序与强度的严格控制。为更直观地展示上述分子调控网络，我们绘制了TAMs铁死亡的分子机制图，见图1。

2　TAMs铁死亡在肝癌免疫逃逸中的作用

2.1　肝癌独特的免疫抑制微环境

肝脏作为天然的免疫耐受器官，其特有的免疫稳态为HCC的发生发展塑造了特殊的免疫微环境[48]。HCC的TIME呈现显著的免疫抑制特征，主要表现为：免疫抑制细胞浸润富集，以M2型TAMs与调节性T细胞（Tregs）为代表；效应T细胞功能耗竭，PD-1、T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3（TIM-3）等抑制性受体持续高表达；免疫抑制因子升高，如IL-10、TGF-β等呈现高表达状态。上述网络协同导致免疫系统对肿瘤的“功能性失明”，也是ICIs在HCC中应答率偏低的关键背景[49-50]。

2.2　M2型TAMs是肝癌免疫逃逸的核心驱动者

在HCC的TIME中，TAMs是连接免疫抑制与肿瘤进展的核心节点，它主要通过以下机制发挥作用：通过高表达PD-L1与T细胞PD-1结合，直接抑制T细胞活化与增殖，推动耗竭表型形成[51]；分泌IL-10、TGF-β等抑制性因子，维持免疫抑制生态[52]；通过高表达精氨酸酶-1（Arg-1）耗竭局部精氨酸、削弱T细胞代谢活性，亦可通过吲哚胺2,3-双加氧酶1（IDO1）、CD39/CD73-腺苷通路等进一步抑制T细胞，从而导致代谢重编程[53-55]；分

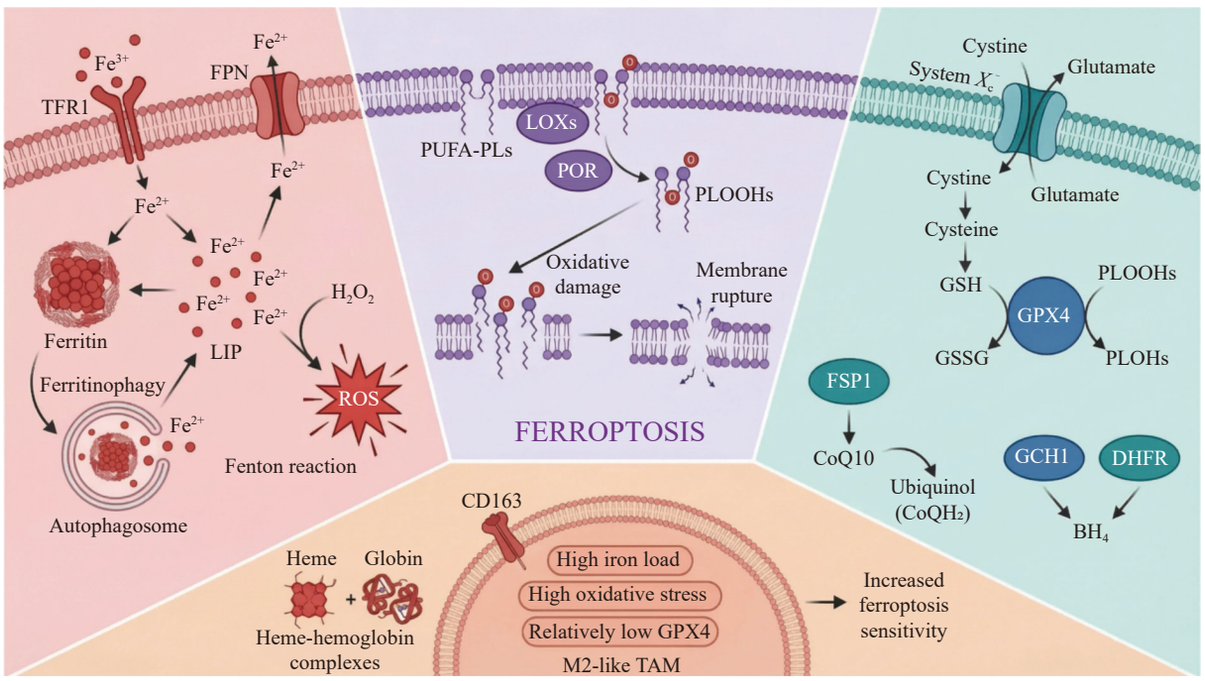


图 1　TAMs铁死亡的分子机制

Figure 1　Molecular mechanism of TAMs ferroptosis

泌VEGF和基质金属蛋白酶（MMPs）促进血管生成及肿瘤浸润与转移[26,56]。此外，TAMs可通过吞噬功能与清除微环境中的免疫刺激分子、钝化先天免疫信号通路等机制进一步协助免疫逃逸，加剧ICIs的原发或继发耐药趋势[57]。

2.3　M2型TAMs免疫抑制表型与铁死亡敏感性的分子关联

M2型TAMs的免疫抑制功能与其对铁死亡的高度敏感性并非两个独立的生物学现象，二者在分子层面紧密偶联，共同构成了M2型TAMs的“代谢脆弱性”。这一内在关联主要体现在三个方面：首先，其吞噬功能导致胞内铁过载。M2型TAMs通过其高表达的CD163受体持续清除衰老红细胞和凋亡细胞，导致血红素铁在胞内大量累积，为芬顿反应的发生和脂质过氧化的启动提供了充足的物质基础。其次，其促肿瘤代谢模式引发持续的氧化应激。为支持其促血管生成和组织修复及持续分泌免疫抑制因子等功能，M2型TAMs的能量代谢高度依赖于氧化磷酸化和脂肪酸氧化。这些代谢途径在高效生成ATP的同时亦伴随活性氧的持续产生，使其长期维持在高水平的基线氧化应激状态。最后，其功能维持限制了抗氧化系统的储备能力。在细胞资源有限的条件下，M2型TAMs需将大量资源优先用于合成和分泌精氨酸酶-1等功能性蛋白，这可能导致其核心抗氧化系统，即胱氨酸/谷氨酸反向转运体（System Xc^-）—谷胱甘肽（GSH）—谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）轴，代偿能力相对不足。因此，当面临内源性氧化应激累积或外源性促氧化干预时，其抗氧化系统更易发生功能失代偿，进而启动铁死亡程序。

综上所述，M2型TAMs的“代谢脆弱性”源于其铁过载、高氧化应激和抗氧化防御不足的代谢特征。这一内在关联为精准利用该特性、选择性清除此免疫抑制细胞亚群提供了坚实的理论支持。

2.4　靶向TAMs铁死亡，重塑免疫微环境

鉴于M2型TAMs在免疫逃逸中的核心地位及其对铁死亡的相对高敏感性，选择性诱导TAMs铁死亡成为一种具有生物学可行性的策略，其核心逻辑在于：通过精准触发TAMs的脂质过氧化与铁稳态失衡，瓦解免疫抑制网络中心，从而“解放”被抑制的抗肿瘤免疫。预期获益体现在以下四个方面：首先，选择性清除免疫抑制源，减少IL-10、TGF-β等抑制性因子的主要细胞来源；其次，逆转M1/M2比值，相对提升具有抗肿瘤功能的M1型TAMs的比例与效应；第三，促进T细胞浸润与活化，削弱TAMs构筑的物理与化学屏障，增强CD8+T细胞进入肿瘤核心区域并发挥杀伤作用[58]。最后，激活适应性免疫，诱导TAMs铁死亡可释放DAMPs，从而促进DCs成熟和抗原交叉呈递，增强适应性抗肿瘤免疫应答。

近年的研究证据表明，调控肿瘤—免疫细胞轴上的关键分子可间接或直接通过铁死亡通路重

编程TAMs表型。例如，在HCC的TAMs中，抑制APOC1可诱导M2型TAMs发生铁死亡并促进其向M1样表型重编程，这可能与NRF2-系统Xc⁻/SLC7A11-GSH-GPX4等抗氧化防御相关通路的调控有关，从而改善抗PD-1免疫治疗反应[59]；抑制胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白3（IGF2BP3），可降低核糖核苷酸还原酶M2（RRM2）mRNA稳定性，从而解除对铁死亡的抑制，阻断M2极化[60]。这些研究从不同层面验证了“铁死亡—TAMs极化—免疫重塑”的因果链条[61-62]，为在HCC中实施该策略提供了初步实验依据。

TAMs—铁死亡—肿瘤的互作具有情境依赖性与双刃剑效应。在索拉非尼等治疗背景下，TAMs可形成其胞外陷阱（METs）并通过抑制肿瘤细胞铁死亡产生耐药[57,63]；过量氧化脂质的释放亦可能抑制DC功能并损害抗肿瘤免疫；在肝脏特有的免疫环境中，肝细胞等非肿瘤细胞的铁死亡还可能经STING通路反向促进肿瘤进展[64]。

因此，在干预HCC免疫逃疫的过程中，应关注目标细胞选择性、诱导强度与时间窗，以及与ICIs/抗血管治疗的配伍与给药顺序，以期实现“解抑制+促应答”的最优联合作用。此外，“M2型TAMs对铁死亡更敏感”这一前提，虽已获得前述APOC1、IGF2BP3等HCC相关研究的初步支持，但其普适性仍需审慎看待：HCC存在不同的铁死亡相关分子亚型[65]，不同亚型的TAMs代谢特征和铁死亡敏感性可能存在差异；此外，肿瘤分期、肝脏基础疾病及个体遗传背景也可能影响该策略的响应。因此，临床转化时需关注患者分层与个体化治疗。

3　中医药干预TAMs铁死亡的研究进展

中医药以“整体观念、辨证论治”为核心，强调“扶正祛邪”，与现代肿瘤免疫治疗“调动自身免疫系统攻击肿瘤”的理念相契合。近年来，越来越多研究从分子层面揭示了中医药对肿瘤免疫与铁死亡的调控机制。

3.1　中药活性成分对铁死亡的双向调控作用

多种中药单体对铁死亡具有双向调节作用。一方面，部分单体可通过不同机制诱导铁死亡：例如，青蒿素类化合物通过增加细胞内铁库与ROS水平，并下调GPX4表达来触发铁死亡[66]；葫芦素B在HCC细胞中亦可下调GPX4蛋白表达[67]；而小檗碱在多种模型中通过抑制Nrf2/FTH1通路或GPX4表达诱导铁死亡[68]。与之相对，黄芪甲苷、人参皂苷、姜黄素等均表现出显著的抗氧化效应，提示其可能通过抑制铁死亡，在一定情境下保护免疫效应细胞[69-70]。这些单体直接调控免疫细胞铁死亡的证据仍有待进一步充实。总体而言，这种“诱导—抑制”的双向策略为依据细胞类型与时空背景实现“择靶施治”提供了可行性。

3.2　基于“扶正祛邪”的TAMs铁死亡双向调控策略

基于中药单体对铁死亡的双向调控潜力，结合中医药“扶正祛邪”的整体思想，可构建一个针对TAMs铁死亡的系统性干预策略。一方面，通过“清热解毒”、“活血化瘀”等“祛邪”之法，利用M2型TAMs固有的代谢脆弱性，精准诱导其发生铁死亡，以瓦解免疫抑制网络；另一方面，通过“益气健脾”等“扶正”之法，保护M1型TAMs和效应T细胞等抗肿瘤免疫细胞，避免其在复杂的肿瘤微环境中因过度氧化应激而受到损伤，从而实现对肿瘤免疫微环境的重塑。

3.2.1　祛邪：诱导M2型TAMs铁死亡

“祛邪”策略旨在利用M2型TAMs“高铁负荷、高氧化应激、抗氧化防御不足”的特性，通过多靶点干预其铁死亡调控网络以清除之。“清热解毒”、“活血化瘀”类药物为此提供了丰富的干预手段。“清热解毒”类药物（如半枝莲、白花蛇舌草）的抗炎、抗肿瘤活性，可能与在M2型TAMs中诱导适度氧化应激、打破其脆弱的氧化还原稳态平衡、最终触发铁死亡有关[71]。同时，“活血化瘀”类药物（如丹参、莪术、三七）可通过改善微循环、调节免疫细胞功能，间接影响肿瘤微环境中的铁分布与代谢。例如，丹参水提物可通过调控COX-2/PGE2级联反应减少TAMs浸润[72]；三七总皂苷通过抑制JAK2/STAT3通路促进M1极化[73]；莪术醇亦可促使M2向M1表型转化[74]。这些作用共同指向一个科学假说：中医药可通过重编程TAMs功能、重塑其代谢与氧化还原状态，使M2型TAMs对铁死亡通路更易被敏化，从而提高其铁死亡易感性。

3.2.2　扶正：保护抗肿瘤免疫效应细胞

在诱导M2型TAMs死亡的同时，必须保护M1型TAMs和CD8+T细胞等抗肿瘤免疫细胞的活性，此即为“扶正”。“益气扶正”类药物（如黄芪、人参、白术）富含多糖、皂苷和黄酮类化合物，具有显著的抗氧化和免疫调节活性，能够改善宿主免疫与代谢稳态[75-76]。在TAMs铁死亡的调控中，这种保护作用可能体现在：稳定M1型TAMs的细胞膜，避免其发生脂质过氧化；维持CD8+ T细胞的线粒体功能和代谢稳态，延缓其功能耗竭。通过这种方式，“益气扶正”药为抗肿瘤免疫应答的持续有效提供了保障。

3.2.3 复方配伍：实现"祛邪"与"扶正"协同的整合策略 中药复方通过“君臣佐使”的配伍原则，可在同一处方中兼顾“祛邪”与“扶正”，实现对TAMs铁死亡的精准双向调控[77]。例如，在对肝癌细胞的研究中，已证实鳖甲煎丸、实脾消积方等复方可通过诱导铁死亡发挥抗肿瘤效应[78-79]，在对TAMs的研究发现，益气扶正方可通过抑制CCL2–AMPK–mTOR信号，阻断TAMs向M2型极化[80]，这种“祛邪”与“扶正”协同的整合策略是中医药的独特优势，也是未来中西医结合治疗HCC的重要方向，但其在TAMs铁死亡调控中的具体机制和临床疗效有待系统性验证。

4 总结与展望

TAMs 铁死亡是连接细胞代谢、程序性死亡与肿瘤免疫的关键节点，为理解并干预HCC的免疫逃逸提供了新的视角。本文系统论述了在HCC的免疫抑制性TIME中，以M2型TAMs为核心的免疫逃逸机制，并提出了基于中医药“扶正祛邪”思想的精准干预新策略。该策略的核心在于将传统医学中“祛邪”与“扶正”的理念具体化为一种针对TAMs铁死亡过程的“双向调控”机制。一方面，应用“清热解毒、活血化瘀”等治法选择性诱导M2型TAMs铁死亡；另一方面，应用“益气扶正”等治法保护M1型TAMs及CD8+效应T细胞。这种兼顾“诱导免疫抑制细胞死亡”与“保护免疫效应细胞活性”的系统性干预模式，为中医药“整体调控”理论提供了现代免疫学诠释，也为克服免疫检查点抑制剂耐药提供了极具潜力的中西医结合新思路。

然而，该策略的临床转化仍面临挑战，需审慎评估其“双刃剑”效应。主要风险包括非特异性肝细胞损伤、经STING通路反常激活促瘤信号以及过量氧化脂质对免疫的抑制作用。中医药“扶正祛邪”整合策略的独特优势在于其系统性的风险规避能力：“祛邪”药作用强度温和，可避免氧化应激的爆发性累积；“扶正”药（如黄芪）兼具肝保护和抗氧化活性；“辨证论治”则允许动态调整“扶正”与“祛邪”的比例，实现疗效与安全性的个体化平衡。为将理论转化为实践，未来研究需聚焦于：利用单细胞与空间多组学技术绘制高分辨率互作图谱；整合网络药理学与功能基因组学高效确证关键活性物质与靶点；开发靶向TAMs的智能递送系统；并最终通过严谨的临床研究，系统评价中西医结合策略的安全性与有效性[81]。

以“木犀草素”为“祛邪”代表，以“黄芪多糖”为“扶正”代表，通过调控TAMs铁死亡，对该“双向调控”策略进行验证。木犀草素可直接靶向并抑制GPX4蛋白，利用M2型TAMs的“代谢脆弱性”优先诱导其铁死亡[82]。黄芪多糖作为广谱的免疫调节剂，则能保护并增强CD8+ T细胞的抗肿瘤活性[83]。该假说的验证将从两个层面展开：通过体外实验确证木犀草素与黄芪多糖的联合使用对不同免疫细胞的差异性调控；通过体内荷瘤动物模型，评估木犀草素与黄芪多糖的联合使用与PD-1抗体联用能否实现抗肿瘤免疫增效。这一研究路径为中医药“扶正祛邪”理论与TAMs铁死亡调控的结合提供了具体的分子基础和可行的验证方案。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[3] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, *et al*. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.

[4] Alawyia B, Constantinou C. Hepatocellular Carcinoma: a Narrative Review on Current Knowledge and Future Prospects[J]. Curr Treat Options Oncol, 2023, 24(7): 711-724.

[5] Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al*. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905.

[6] Su X, Yan X, Zhang H. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: mechanistic insights and therapeutic potential of traditional Chinese medicine[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 173.

[7] Anderson NR, Minutolo NG, Gill S, *et al*. Macrophage-Based Approaches for Cancer Immunotherapy[J]. Cancer Res, 2021, 81(5): 1201-1208.

[8] Vitale I, Manic G, Coussens LM, *et al*. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment[J]. Cell Metab, 2019, 30(1): 36-50.

[9] Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, *et al*. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(11): 799-820.

[10] Denardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(6): 369-382.

[11] Ringelhan M, Pfister D, O'connor T, *et al*. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Immunol, 2018, 19(3): 222-232.

[12] Greten TF, Villanueva A, Korangy F, *et al*. Biomarkers for immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(11): 780-798.

[13] Liu F, Li X, Zhang Y, *et al*. Targeting tumor-associated macrophages to overcome immune checkpoint inhibitor resistance in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 227.

[14] Dixon SJ, Olzmann J A. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424-442.

[15] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[16] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, *et al*. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285.

[17] Jiang Y, Yu Y, Pan Z, *et al*. Ferroptosis: a new hunter of hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 136.

[18] Yang M, Cui W, Lv X, *et al*. S100P is a ferroptosis suppressor to facilitate hepatocellular carcinoma development by rewiring lipid metabolism[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 509.

[19] Wang W, Green M, Choi JE, *et al*. CD8(+) T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. Nature, 2019, 569(7755): 270-274.

[20] Hou CY, Lv P, Yuan HF, *et al*. Bevacizumab induces ferroptosis and enhances CD8(+) T cell immune activity in liver cancer via modulating HAT1 and increasing IL-9[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(9): 1951-1963.

[21] Wang W, Li H, Liang S, *et al*. Bridging the gap: ferroptosis of immune cells in the tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1648432.

[22] 贺佳文, 韩冰, 卢佳萱, 等. 从肿瘤微环境的重塑探索扶正解毒法治疗肿瘤的机制[J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 273-276. [He JW, Han B, Lu JX, *et al*. Exploring the mechanism of the "strengthening and detoxification" therapy for tumors by studying the remodeling of the tumor microenvironment[J]. Huan Qiu Zhong Yi Yao, 2024, 17(7): 273-276.]

[23] 李娜娜, 马祯慧, 张颖, 等. 基于“阴阳自和”理论探析中医药对肿瘤免疫微环境及其免疫细胞的调控作用[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(12): 22-27. [Li NN, Ma ZH, Zhang Y, *et al*. Exploring regulation of tumor immune microenvironment and immune cells by traditional Chinese medicine based on theory of"yin-yang self-harmony"[J]. Shanghai Zhong Yi Yao Za Zhi, 2024, 58(12): 22-27.]

[24] Zhang J, Gao J, Cui J, *et al*. Tumor-associated macrophages in tumor progression and the role of traditional Chinese medicine in regulating TAMs to enhance antitumor effects[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1026898.

[25] Zhu J, Shen P, Xu Y, *et al*. Ferroptosis: a new mechanism of traditional Chinese medicine for cancer treatment[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1290120.

[26] 龙丽娟, 王宗玉, 赵雅丽, 等. 中药调控免疫细胞治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(2): 349-358. [Long LJ, Wang ZY, Zhao YL, *et al*. Research advances in traditional Chinese medicine for the treatment of hepatocellular carcinoma by regulating immune cells[J]. Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi, 2025, 41(2): 349-358.]

[27] Li Y, Li C, Fan J, *et al*. The Application of Traditional Chinese Medicine-Derived Formulations in Cancer Immunotherapy: A Review[J]. Cancer Manag Res, 2025, 17: 23-34.

[28] 徐朦, 张鹏, 张国梁. 益气解毒方治疗原发性肝癌的作用机制: 基于网络药理学及分子对接方法[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(6): 805-814. [Xu M, Zhang P, Zhang GL. Exploration of the therapeutic mechanism of Yiqi Jiedu recipe for treatment of primary liver cancer based on network pharmacology and molecular docking[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2022, 42(6): 805-814.]

[29] Dai E, Chen X, Linkermann A, *et al*. A guideline on the molecular ecosystem regulating ferroptosis[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(9): 1447-1457.

[30] 朱秀萍, 徐亚萍, 陆扬, 等. 铁死亡及其抑制剂研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(11): 1985-1996. [Zhu XP, Xu YP, Lu Y, *et al*. Research Progress on Ferroptosis and Its Inhibitors[J]. Zhongguo Xian Dai Ying Yong Yao Xue, 2025, 42(11): 1985-1996.]

[31] Zhong M, Wang Y, Min J, *et al*. Iron metabolism and ferroptosis in human health and disease[J]. BMC Biol, 2025, 23(1): 263.

[32] Sun D, Wang L, Wu Y, *et al*. Lipid metabolism in ferroptosis: mechanistic insights and therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1545339.

[33] 程新月, 史文杰, 刘熔, 等. 核因子κB信号通路调控铁死亡的机制及在肝脏疾病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1700-1707. [Cheng XY, Shi WJ, Liu R, *et al*. Mechanism of the nuclear factor-kappa B signaling pathway regulating ferroptosis and its role in liver diseases[J]. Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi, 2025, 41(8): 1700-1707.]

[34] Kraft VAN, Bezjian CT, Pfeiffer S, *et al*. GTP Cyclohydrolase 1/Tetrahydrobiopterin Counteract Ferroptosis through Lipid Remodeling[J]. ACS Cent Sci, 2020, 6(1): 41-53.

[35] Bersuker K, Hendricks J M, Li Z, *et al*. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 688-692.

[36] 王杨, 吕思远, 王梦蕾, 等. 基于CAFs介导谷胱甘肽合成探讨温下方正丁醇提取部位改善肺癌顺铂耐药的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(19): 5558-5565. [Wang Y, Lyu SY, Wang ML, *et al*. Mechanism of n-butanol fraction of Wenxia Formula extract in ameliorating cisplatin resistance in lung cancer via CAFs-mediated glutathione synthesis[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2025, 50(19): 5558-5565.]

[37] Mora J, Mertens C, Meier J K, *et al*. Strategies to Interfere with Tumor Metabolism through the Interplay of Innate and Adaptive Immunity[J]. Cells, 2019, 8(5): 445.

[38] Chen S, Ma J, Tang J, *et al*. Research progress of macrophage ferroptosis in inflammatory bowel disease and inflammation-cancer transformation[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1658280.

[39] 戈文珂, 吴卫兵. 肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞极化的影响因素及其意义[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(3): 228-237. [Ge WK, Wu WB. Influencing Factors and Significance of Tumor-associated Macrophage Polarization in Tumor Microenvironment[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2023, 26(3): 228-237.]

[40] 郭浩越, 毛锐, 王冉, 等. 不同表型肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤进展中的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(9): 482-486. [Guo HY, Mao R, Wang R, *et al*. Role of different phenotype tumor-associated macrophages in tumor progression[J]. Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang, 2018, 45(9): 482-486.]

[41] 罗春英, 刘发煇, 侯婉云, 等. 细胞铁死亡发生机制及其敏感性对肿瘤的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(1): 59-62. [Luo CY, Liu FH, Hou WY, *et al*. The mechanism of cellular

ferroptosis and its sensitivity in influencing tumors[J]. Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi, 2021, 37(1): 59-62.]

[42] Lai X, Wu A, Liu Y, *et al*. Ferritinophagy activation states determine the susceptibility to ferroptosis of macrophages in bone marrow and spleen[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(10): 4567-4585.

[43] Chen R, Zou J, Liu J, *et al*. DAMPs in the immunogenicity of cell death[J]. Mol Cell, 2025, 85(20): 3874-3889.

[44] Efimova I, Catanzaro E, Van Der Meeren L, *et al*. Vaccination with early ferroptotic cancer cells induces efficient antitumor immunity[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001369.

[45] 黄桂芹, 付宇, 缪明星, 等. 铁死亡介导的抗肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(7): 700-704. [Huang GQ, Fu Y, Miao MX, *et al*. Research Progress on Ferroptosis-mediated Antitumor Immunotherapy[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2023, 50(7): 700-704.]

[46] Wiernicki B, Maschalidi S, Pinney J, *et al*. Cancer cells dying from ferroptosis impede dendritic cell-mediated anti-tumor immunity[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3676.

[47] Su W, Gao W, Zhang R, *et al*. TAK1 deficiency promotes liver injury and tumorigenesis via ferroptosis and macrophage cGAS-STING signalling[J]. JHEP Rep, 2023, 5(5): 100695.

[48] Seyhan D, Allaire M, Fu Y, *et al*. Immune microenvironment in hepatocellular carcinoma: from pathogenesis to immunotherapy[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(10): 1132-1158.

[49] Rimassa L, Finn R S, Sangro B. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 506-515.

[50] 徐家豪, 尹东旭, 李宇辰, 等. 晚期肝细胞癌的系统治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(11): 2306-2314. [Xu JH, Yin DX, Li YC, *et al*. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi, 2024, 40(11): 2306-2314.]

[51] Nosaka T, Ohtani M, Yamashita J, *et al*. PD-L1(+) tumor-associated macrophages induce CD8(+) T Cell exhaustion in hepatocellular carcinoma[J]. Neoplasia, 2025, 69: 101234.

[52] 黄凯翔, 陈科. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤中的作用及相关治疗研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(11): 893-906. [Huang KX, Chen K. Research Progress on the Roles of Tumor-Associated Macrophages in Malignant Tumors[J]. Zhong Liu Xue Za Zhi, 2024, 30(11): 893-906.]

[53] 刘晓丽, 谭钦文, 徐健, 等. 氨基酸代谢重编程对肝细胞癌免疫微环境的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(12): 2531-2537. [Liu XL, Tan QW, Xu J, *et al*. Effect of amino acid metabolic reprogramming on immune microenvironment of hepatocellular carcinoma[J]. Lin Chuang Gan Dan Bing Za Zhi, 2024, 40(12): 2531-2537.]

[54] 陈洪丞成, 张宏权, 魏潇凡. PD-L1表达及其调控在肿瘤治疗中作用的研究进展[J]. 生理科学进展, 2023, 54(6): 526-532. [Chen HCC, Zhang HQ, Wei XF. The Role of PD-L1 Expression and Regulation in Oncotherapy[J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2023, 54(6): 526-532.]

[55] 王文泽, 陈跃鹏, 岑丽芳, 等. 肿瘤免疫治疗靶点CD73及其抑制剂研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(13): 1864-1878. [Wang WZ, Chen YP, Chen LF, *et al*. Research Progress of Tumor Immunotherapy Target CD73 and Its Inhibitors[J]. Zhongguo Xian Dai Ying Yong Yao Xue, 2024, 41(13): 1864-1878.]

[56] 刘齐, 陈柯磊, 孟响, 等. 巨噬细胞在肿瘤免疫治疗中的作用及相关药物的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2025, 41(6): 433-439. [Liu Q, Chen KL, Meng X, *et al*. Research progress on the role of macrophages in tumor immunotherapy and related therapeutic agents[J]. Mian Yi Xue Za Zhi, 2025, 41(6): 433-439.]

[57] 乔蓉, 秦鸿雁, 陈衍. 肿瘤相关巨噬细胞在肝细胞癌免疫治疗耐药中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(8): 715-719. [Qiao R, Qin HY, Chen Y. Tumor-associated macrophages involved in immunotherapy resistance of hepatocellular carcinoma[J]. Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi, 2023, 30(8): 715-719.]

[58] 李雨凝, 张乐蒙. 肿瘤相关巨噬细胞在抗肿瘤免疫治疗中的应用及展望[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2024, 45(6): 983-993. [Li YN, Zhang LM. Application and Prospect of Tumor-associated Macrophages in Anti-tumor Immunotherapy[J]. Zhongshan Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ke Xue Ban), 2024, 45(6): 983-993.]

[59] 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 Biology, 2022, 56: 102463.

[60] Gao H, Shi L, Liu J, *et al*. FOXM1-activated IGF2BP3 promotes cell malignant phenotypes and M2 macrophage polarization in hepatocellular carcinoma by inhibiting ferroptosis via stabilizing RRM2 mRNA in an m6A-dependent manner[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(5): 3051-3066.

[61] Gao J, Zhang X, Liu Y, *et al*. Ferroptosis in immune cells: Implications for tumor immunity and cancer therapy[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2025, 84: 59-73.

[62] Cui K, Wang K, Huang Z. Ferroptosis and the tumor microenvironment[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 315.

[63] Huang X, Yi N, Zhu P, *et al*. Sorafenib-induced macrophage extracellular traps via ARHGDIG/IL4/PADI4 axis confer drug resistance through inhibiting ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. Biol Direct, 2024, 19(1): 110.

[64] 王适豪, 石万瑞, 刘铁, 等. cGAS-STING通路在肿瘤免疫治疗中的作用机制与研究进展[J]. 高等学校化学学报, 2025, 46(1): 76-85. [Wang SH, Shi WR, Liu Y, *et al*. Research Progress and Mechanism of cGAS-STING Pathway in Tumor Immunotherapy[J]. Gao Deng Xue Xiao Hua Xue Xue Bao, 2025, 46(1): 76-85.]

[65] Liu Z, Wang L, Liu L, *et al*. The Identification and Validation of Two Heterogenous Subtypes and a Risk Signature Based on Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 619242.

[66] 代国年, 孙凯瑞, 周雅馨, 等. 基于铁死亡的青蒿素衍生物多病靶向治疗研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(17): 6389-6403. [Dai GN, Sun KR, Zhou YX, *et al*. Ferroptosis-driven targeted therapy of artemisinin derivatives across multiple diseases[J]. Zhong Cao Yao, 2025, 56(17): 6389-6403.]

[67] 洪婷, 王依蕾, 曾海荣, 等. 葫芦素B诱导细胞铁死亡抑制肝癌Huh-7细胞增殖的机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(4): 638-645. [Hong T, Wang YL, Zeng HR, *et al*. Mechanism of cucurbitacin B suppresses proliferation of hepatocellular carcinoma Huh-7 cells via inducing ferroptosis[J]. Zhongguo Yao Li Xue Tong Bao, 2023, 39(4): 638-645.]

[68] 姬健钧, 邱文奎. 小檗碱诱导骨肉瘤细胞铁死亡的作用及机制[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 296-303. [Ji JJ, Qiu WK. Effect and

mechanism of berberine-induced ferroptosis in osteosarcoma cells[J]. Zhongguo Yao Fang, 2024, 35(3): 296-303.]

[69] 焦泉慧, 钟凌云, 程子文, 等. 中药及其天然产物通过靶向铁死亡治疗癌症研究进展[J]. 医药导报, 2024, 43(03): 408-413. [Jiao QH, Zhong LY, Cheng ZW, *et al*. Research Advances in Traditional Chinese Medicine and Natural Products for Cancer Treatment by Targeting Ferroptosis[J]. Yi Yao Dao Bao, 2024, 43(3): 408-413.]

[70] 陈凯, 孟兆菲, 闵静婷, 等. 姜黄素通过抑制TXNIP/TRX-1/GPX4通路介导的铁死亡减轻脓毒症小鼠肺损伤[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(9): 1805-1813. [Chen K, Meng ZF, Min JT, *et al*. Curcumin alleviates septic lung injury in mice by inhibiting TXNIP/TRX-1/GPX4-mediated ferroptosis[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2024, 44(9): 1805-1813.]

[71] Li Y, Zhang J, Zhang K, *et al*. Scutellaria barbata Inhibits Hepatocellular Carcinoma Tumorigenicity by Inducing Ferroptosis of Hepatocellular Carcinoma Cells[J]. Front Oncol, 2022, 12: 693395.

[72] Song M, Qian C, Zhang T, *et al*. Salvia mitiorrhiza Bunge aqueous extract attenuates infiltration of tumor-associated macrophages and potentiates anti-PD-L1 immunotherapy in colorectal cancer through modulating Cox2/PGE2 cascade[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 316: 116735.

[73] 谭东明, 谢奇, 丁旭, 等. 三七总皂苷通过JAK2/STAT3通路调控巨噬细胞极化抑制小鼠黑色素瘤B16-F10细胞的活力[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(11): 1109-1115. [Tan DM, Xie Q, Ding X, *et al*. Panax notoginseng saponins inhibit the viability of mouse melanoma B16-F10 cells by regulating macrophage polarization via JAK2/STAT3 pathway[J]. Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi, 2024, 31(11): 1109-1115.]

[74] 唐勤, 王晶, 陈冰, 等. 胶束莪术醇对卵巢癌相关巨噬细胞极化的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(05): 840-846. [Tang Q, Wang J, Chen B, *et al*. Effect of micellar curcumol on polarization of macrophages associated with ovarian cancer[J]. Anhui Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2024, 59(5): 840-846.]

[75] Zhang A, Zheng Y, Que Z, *et al*. Astragaloside IV inhibits progression of lung cancer by mediating immune function of Tregs and CTLs by interfering with IDO[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(11): 1883-1890.

[76] Cui D, Zhang C, Zhang L, *et al*. Natural anti-cancer products: insights from herbal medicine[J]. Chin Med, 2025, 20(1): 82.

[77] 王姝雯, 白旭峰, 曹清雨, 等. 基于铁死亡探讨铁脂代谢紊乱的调节机制及中药干预的研究进展[J]. 医药导报, 2024, 43(11): 1816-1821. [Wang SW, Bai XF, Cao QY, *et al*. Research Progress of Regulating Mechanism and Traditional Chinese Medicine Intervention of Iron Lipid Metabolic Disorder Based on Ferroptosis[J]. Yi Yao Dao Bao, 2024, 43(11): 1816-1821.]

[78] 陈伟光, 何春雨, 文彬, 等. 鳖甲煎丸通过p62/Keap1/NRF2信号通路调控肝癌细胞铁死亡的作用机制研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2025, 56(1): 51-58. [Chen WG, He CY, Wen B, *et al*. Biejiajian Pill Regulates Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma Cells via p62/Keap1/NRF2 Signaling Pathway: A Mechanism Study[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao(Yi Xue Ban), 2025, 56(1): 51-58.]

[79] Yang R, Fu X, Wang Z, *et al*. Unlocking the potential of Traditional Chinese Medicine (TCM): Shipi Xiaoji formula (SPXJF) as a novel ferroptosis inducer in hepatocellular carcinoma[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340: 119236.

[80] 刘怡辰, 诸君, 张国磊, 等. 益气扶正方通过调控肿瘤相关巨噬细胞极化抗肺癌转移的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(2): 67-74. [Liu YC, Zhu J, Zhang GL, *et al*. Experiment study on Yiqi Fuzheng Prescription in anti-lung cancer metastasis by regulating the polarization of tumor associated macrophages[J]. Shanghai Zhong Yi Yao Za Zhi, 2022, 56(2): 67-74.]

[81] He Y, de Araújo Júnior RF, Cruz LJ, *et al*. Functionalized Nanoparticles Targeting Tumor-Associated Macrophages as Cancer Therapy[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(10): 1670.

[82] Cao Q, Ding S, Zheng X, *et al*. Luteolin Induces GPX4-dependent Ferroptosis and Enhances Immune Activation in Colon Cancer[J]. Phytomedicine, 2025, 146: 157117.

[83] Lin C, Liu H, Dong S, *et al*. Beyond Traditional Use: The Scientific Evidence for the Role of Astragali radix in Organ Protection via Modulating Oxidative Stress, Cell Death, and Immune Responses[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2025, 18(10): 1448.

[**编辑**：刘红武；**校对**：邱颖慧]

作者贡献：

彭金香：文献收集、整理及分析，论文撰写与修改

李晓娟：研究指导与监督，论文修改与审定

卢曼、徐新华：文献筛选、整理及分析

舒孟仙：文献收集，论文撰写与修改

吴　沣：主题选定，研究指导与监督，论文修改与审定