

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220362

· 综述 ·

外泌体在铁死亡相关疾病中的作用及靶向治疗策略研究进展

张立^{1,2}, 杨珊珊³, 王培¹, 朱宇⁴, 刘旭雯^{1,2}, 肖健^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院胸心外科, 上海 200003
2. 广西大学医学院, 南宁 530004
3. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院特需诊疗科二病区, 上海 200433
4. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093

[摘要] 铁死亡是一种铁依赖性非细胞凋亡的程序性细胞死亡方式。迄今为止, 铁死亡已被证明参与了许多疾病的病理生理机制, 如神经退行性疾病、缺血/再灌注损伤和肿瘤等。外泌体作为细胞间的信息传递途径, 已被证明在铁死亡进程中具有重要调控意义。同时, 外泌体作为一种免疫原性低、生物相容性好、效率高的药物传递载体, 在疾病治疗中的应用愈发广泛。本文总结了近年外泌体在铁死亡相关疾病发生机制中的调控作用及以铁死亡为靶点的新型外泌体治疗策略的研究进展。

[关键词] 铁死亡; 外泌体; 肿瘤微环境; 靶向治疗

[引用本文] 张立, 杨珊珊, 王培, 等. 外泌体在铁死亡相关疾病中的作用及靶向治疗策略研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(10): 1212-1218. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220362.

Role of exosomes in ferroptosis-related diseases and targeted therapeutic strategies: research progress

ZHANG Li^{1,2}, YANG Shanshan³, WANG Pei¹, ZHU Yu⁴, LIU Xuwen^{1,2}, XIAO Jian^{1,2*}

1. Department of Cardiothoracic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China
2. Medical College of Guangxi University, Nanning 530004, Guangxi, China
3. The Second Ward, Department of VIP Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
4. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

[Abstract] Ferroptosis is an iron-dependent, non-apoptotic programmed cell death pattern. So far ferroptosis has been proved to be involved in the pathophysiological mechanisms of many diseases, such as neurodegenerative diseases, ischemia/reperfusion injury, and tumors. Exosomes, as an intercellular messaging pathway, have been reported to play an important role in regulating ferroptosis process. Meanwhile, exosomes are increasingly used in diseases as a drug delivery vehicle due to low immunogenicity, good biocompatibility, and high efficiency. This article summarizes the regulatory role of exosomes in ferroptosis-related diseases and novel exosome therapeutic strategies targeting ferroptosis.

[Key words] ferroptosis; exosomes; tumor microenvironment; targeted therapy

[Citation] ZHANG L, YANG S, WANG P, et al. Role of exosomes in ferroptosis-related diseases and targeted therapeutic strategies: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(10): 1212-1218. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220362.

铁死亡是2012年提出的一种新型程序性细胞死亡形式, 由细胞内过量积累的脂质过氧化物诱导发生。铁死亡具有铁依赖性的特点, 铁死亡会导

致细胞线粒体聚缩、膜密度增加、嵴减少/消失, 而细胞中未见核浓缩或染色质边缘化^[1-2]。铁死亡受多种细胞代谢途径的调节, 包括氧化还原稳态、

[收稿日期] 2022-04-30 [接受日期] 2022-09-27

[基金项目] 国家自然科学基金(82070255), 海军军医大学(第二军医大学)“远航”军事医学人才项目(2019-YH-12), 海军军医大学(第二军医大学)深蓝人才工程(SL03)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82070255), Military Medical Talent Project of “Long Voyage” of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2019-YH-12) and Shenlan Project of Naval Medical University (Second Military Medical University) (SL03).

[作者简介] 张立, 硕士. E-mail: 2022522868@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885904, E-mail: 18916066266@189.cn

铁代谢、线粒体活性及氨基酸、脂质、糖的代谢等^[3]。目前有关铁死亡的发生机制主要集中于氧化还原稳态失调引发的铁死亡及铁稳态失调诱导的铁死亡^[4]。靶向铁死亡治疗疾病,能够克服传统疾病治疗中出现的耐药性等问题^[5-6]。

外泌体是一种能被机体内大多数细胞分泌的微小囊泡,具有脂质双层膜,直径约为30~150 nm,携带有母细胞的多种蛋白质、脂类、DNA和RNA等重要信息^[7-9]。外泌体广泛存在于体液中,在多种疾病中发挥着重要作用。基于外泌体具有免疫原性低、生物相容性好、稳定性高等特性,可被设计成载药的靶向工具,以克服传统药物治疗中的治疗瓶颈^[10-11]。

近年来铁死亡在疾病中的调节机制逐步被阐明,开发靶向铁死亡的工程化外泌体能解决传统治疗方法中出现的不良反应和耐药性,特别是解决肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的获得性免疫抑制,正逐步成为研究热点,具有潜在的临床应用前景。本文总结了近年外泌体在铁死亡相关疾病发生机制中的调控作用及以铁死亡为靶点的新型外泌体治疗策略的研究进展,以期对相关研究和疾病治疗提供新思路。

1 铁死亡

1.1 铁死亡相关疾病 研究表明铁死亡广泛参与体内异常代谢和生化过程,在肿瘤、炎症、神经退化、肾衰竭和心脏缺血/再灌注损伤等病理过程中发挥重要作用^[3,12]。成骨细胞发生铁死亡会导致骨质疏松和骨坏死^[13],神经元铁死亡会诱导帕金森病等神经退行性疾病^[14]。肿瘤的发生也与细胞长期暴露于富氧、富铁环境诱导的铁死亡有关^[1]。富氧环境会诱导巨噬细胞产生大量活性氧,促进线粒体脂质过氧化诱导的铁死亡发生,对细胞内能量中枢线粒体产生破坏^[1,15]。在富铁的环境中,铁死亡发生时细胞内堆积的铁离子会催化芬顿反应生成羟基自由基,导致抑癌基因的氧化损伤,同时铁作为多种酶的辅助因子,调节细胞增殖所必需的癌基因的过表达^[1,16]。此外,巨噬细胞作为最常见的宿主免疫细胞^[17],研究发现铁死亡通过驱动Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)对肿瘤相关巨噬细胞的极化促进肿瘤生长,提示铁死亡通过调节免

疫细胞参与肿瘤转移的过程^[17-18]。

1.2 铁死亡与肿瘤治疗 传统的肿瘤治疗主要以促进细胞凋亡为主,但许多肿瘤细胞具有耐药性,影响了肿瘤治疗效果^[5]。因此,基于非凋亡程序性细胞死亡的肿瘤治疗具有重要的治疗意义^[6]。越来越多的证据表明,铁死亡由于其独特的机制基础,可作为一种新的潜在肿瘤治疗方式。有研究显示顺铂诱导的铁死亡可作为杀伤肿瘤细胞的一种方式^[19],利用铁死亡诱导剂或与放射治疗等其他疗法结合的手段能够治疗前列腺癌^[20]。

在体内可通过多种方式诱导铁死亡,从而起到治疗肿瘤的目的。谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)是铁死亡的中枢调节因子^[21],阻断GPX4介导的抗脂质氧化途径可诱导铁死亡。Ye等^[22]在许多肿瘤病例中发现,一些小分子与辐射协同作用能够抑制GPX4,从而促进肿瘤细胞发生铁死亡,抑制肿瘤细胞生长。增加细胞内的活性氧含量同样可诱导铁死亡。Lei等^[23]的研究显示,电离辐射在放射治疗过程中产生的活性氧诱导了参与脂质代谢的酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)的高表达,进而引起肿瘤细胞铁死亡。另有研究揭示了一种基于铁死亡的肿瘤抑制新模式,通过肿瘤抑制基因p53下调胱氨酸/谷氨酸转运蛋白中的关键组成成分溶质载体家族7成员11的表达,抑制细胞对胱氨酸的摄取,进而诱导肿瘤细胞铁死亡^[24]。某些天然来源的化合物如黄芩及其衍生物、青蒿素及其衍生物,被证明具有诱导肿瘤细胞铁死亡的药理学功能^[25]。外泌体作为细胞间的信号传递者,广泛分布于细胞外基质中,细胞脱离细胞外基质中的外泌体也会诱导铁死亡^[26],这为通过诱导铁死亡治疗肿瘤提供了新思路。

2 外泌体

2.1 外泌体的作用机制 外泌体是纳米级的囊泡,几乎所有的细胞都可以分泌外泌体。外泌体起源于母细胞内陷形成的内体,后形成携带母细胞的蛋白质、脂类、DNA和RNA等多种重要信息的多泡体,最后多泡体与母细胞膜特定部位融合形成芽泡,将泡体中的外泌体释放到细胞外,完成外泌体的分泌^[8]。外泌体广泛存在于血液、眼泪、尿

液、唾液、乳汁、腹水等体液中,以囊泡的形式起到治疗与修复细胞损伤的作用,影响细胞的生理状态并与多种疾病的发生与进程密切相关^[27-28]。外泌体携带母细胞的多种遗传分子,被证明在调节细胞间的通讯中发挥重要调节作用。Baxter^[29]指出炎症条件下细胞分泌的外泌体是一种具有功能的生物活性分子,主要通过细胞因子、趋化因子和miRNA的转移诱导靶细胞的促炎症反应。外泌体在细胞间的转移形成了一种全身范围的信息传递系统。外泌体发挥作用时,可与受体细胞的细胞膜上配体结合,黏附到受体细胞表面,修复细胞膜损伤^[30];或被受体细胞内吞,直接进入受体细胞内部释放所携带的遗传信息对细胞器进行修复,调控受体细胞^[30-31];在细胞外,外泌体可促进细胞微循环,全面调节细胞微环境^[30]。

2.2 外泌体对疾病的治疗 随着外泌体相关研究的深入,研究者发现外泌体广泛参与机体免疫应答、抗原呈递、细胞分化、肿瘤生长与侵袭等各种生物过程^[11]。外泌体治疗疾病可解决传统治疗手段中的许多壁垒^[5,8,10]。外泌体含有多种具有生物活性的内源性分子,包括脂质、蛋白质和核酸(DNA、mRNA、miRNA、lncRNA等),这些内容物在细胞通讯中发挥着重要作用,调节靶细胞的各种细胞过程,包括邻近细胞和偏远部位的细胞^[10-11]。Gan等^[32]报道血浆来源的外泌体通过促进纤维细胞增殖、迁移和抗辐射相关基因的表达,改善辐射后伤口的愈合,以及有助于胶原形成的细胞外基质的沉积和重塑,使得血浆来源的外泌体治疗成为一种更为安全有效的辐射后创伤并发症的治疗方法。外泌体是纳米级别的脂质囊泡,可自由通过血脑屏障,显著降低细胞治疗引起的肿瘤发生和栓塞^[11]。Haddad等^[33]发现外泌体作为谷胱甘肽的纳米载体治疗阿尔茨海默病,能恢复认知能力,并克服口服治疗药物存在的血脑屏障问题,在避免细胞毒性的同时实现谷胱甘肽的脑部输送。外泌体膜主要是脂质双分子层结构,结合蛋白较少,因此它们的免疫原性低于细胞,可避免被免疫细胞识别和吞噬^[11];工程化外泌体,可防止所载药物快速降解,使其稳定、持续地发挥功能特性,并实现靶向运输^[10-11]。

值得注意的是,来自肿瘤细胞的外泌体因含有多种肿瘤抗原,可用于设计肿瘤疫苗,引发强抗肿

瘤免疫,从而解决传统肿瘤疫苗由于TME的免疫抑制特性所削弱的抗肿瘤效能^[10]。诱导持续有效的抗肿瘤免疫在肿瘤治疗中具有极大的研究前景。Hu等^[34]开发了肿瘤细胞来源的成纤维细胞活化蛋白 α 基因工程化的外泌体样纳米囊泡,作为一种易于大量制备的肿瘤疫苗,通过靶向诱导特异的肿瘤细胞产生强而特异的细胞毒性T淋巴细胞免疫反应,已被证明在结肠癌、黑色素瘤、肺癌和乳腺癌中能抑制肿瘤生长。

3 基于铁死亡干预靶点的外泌体治疗策略研究进展

3.1 外泌体调节铁死亡 铁死亡是一种以铁依赖性的脂质过氧化积累为特征的细胞死亡调控过程,导致众多疾病的发生^[1]。研究表明体内不同细胞来源的外泌体参与了不同疾病的铁死亡调节。Li等^[35]报道内皮祖细胞来源的外泌体携带的miRNA-137可恢复出血性卒中时下降的神经细胞miRNA-137水平,抑制神经细胞铁死亡,参与缺血性脑卒中的神经保护。Xia等^[36]报道人脐静脉血内皮祖细胞来源的外泌体通过抑制特异性蛋白1和激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,抑制铁死亡诱导剂erastin诱导的人脐静脉内皮细胞铁死亡。Zhang等^[37]报道HBV感染的肝细胞来源的外泌体通过miRNA-222抑制人肝星状细胞的铁死亡,加重肝纤维化。Wei等^[38]发现脓毒症诱导胞浆来源的外泌体携带的lncRNA核旁斑组装转录本1高表达,并可能通过调节miRNA-9-5p促进转铁蛋白受体和谷草转氨酶1(glutamic-oxaloacetic transaminase 1, GOT1)的高表达,进而促进铁死亡,加重脓毒症相关脑病。

此外,外泌体可调节TME中巨噬细胞和肿瘤细胞间的铁死亡,在肿瘤的发生、转移、生长中发挥重要作用。Zhang等^[39]报道TME中癌症相关成纤维细胞来源的外泌体通过靶向抑制花生四烯酸-15-脂加氧酶(arachidonate-15-lipoxygenase, ALOX15)和阻断胃癌中脂质过氧化物积累,抑制胃癌细胞铁死亡。Brown等^[26]指出,在乳腺上皮和乳腺癌细胞中,促进铁死亡的刺激物可诱导参与脂质动态调节有关的Prominin2蛋白高表达,后者可促进外泌体携带铁蛋白转运出肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞铁死亡。同时,该研究发现,抑制外泌体

的形成会降低细胞对铁死亡的抗性,表明外泌体在调节细胞铁死亡敏感性方面起着重要作用。另有研究发现,石棉可诱导TME中大量巨噬细胞来源的外泌体将铁蛋白从巨噬细胞运输到间皮细胞,引起巨噬细胞铁死亡,促进石棉诱导的间皮癌的发生^[40]。Chen等^[17]发现鼻咽癌细胞来源、巨噬细胞移动抑制因子高表达的外泌体可被TME中巨噬细胞吸收,从而抑制巨噬细胞的铁死亡,促进鼻咽癌的转移。Song等^[41]指出,在TME中外泌体可通过将高表达的miRNA-4443转移到非小细胞肺癌细胞而赋予其顺铂耐药性,过表达miRNA-4443可抑制顺铂诱导的铁死亡抑制蛋白1介导的铁死亡,从而促进体内肿瘤生长。

3.2 基于铁死亡靶点的外泌体治疗策略 外泌体的合成、释放、转移是机体一种直接的自我保护机制^[5]。同时外泌体也被证明能够通过调节一些细胞程序性死亡间接起到治疗作用。如外泌体在不同细胞程序性死亡(自噬、焦亡、坏死、铁死亡)驱动下产生不同的促炎能力,对相关疾病产生不同的调节作用^[29]。

许多研究利用外泌体能够抑制铁死亡这一特点,发挥疾病治疗的作用。有研究显示,来源于小鼠血管内皮细胞的外泌体可通过抑制成骨细胞铁死亡逆转骨质疏松^[13]; Zhang等^[42]指出,骨髓间充质干细胞来源的外泌体携带的Mir9-3hg(Mir9-3 host gene)可通过调节pumilio RNA结合家族成员蛋白2与过氧化物还原酶6,抑制心肌细胞铁死亡,减轻缺血/再灌注诱导的心肌损伤; Ishii等^[14]报道了星形胶质细胞可能通过外泌体向神经元提供相关的转录本或蛋白质,提高神经元对氧化应激的抵抗能力,保护神经元免受铁死亡,缓解包括帕金森病在内的神经退行性疾病的发病;脂肪来源干细胞的外泌体miRNA-19b-3p可以抑制铁调节蛋白2的表达,有效地减弱血红素诱导的神经细胞铁死亡,显著改善脑出血小鼠神经功能^[43]; Song等^[44]研究发现,人脐带血的间充质干细胞外泌体可通过携带的miRNA-23a-3p抑制二价金属离子转运体1的表达,从而抑制心肌细胞铁死亡,对急性心肌梗死和心肌细胞缺氧损伤具有保护作用。目前为止,外泌体通过调节铁死亡来治疗相关疾病的研究仍较少,具有广阔的研究前景。

3.3 铁死亡靶向干预的工程化外泌体进展 肿瘤

长期以来困扰着医学领域,传统放疗的不良副反应和肿瘤耐药性等问题日益突出^[5]。长时间的阿霉素化学治疗可诱导心肌细胞多种形式的死亡,如细胞凋亡、焦亡等,同时可导致多种心脏并发症^[45];大剂量和长期的类固醇治疗可引起氧化应激,降低成骨细胞的活力和功能,导致骨质疏松和骨坏死^[46];电离辐射治疗恶性肿瘤会损伤邻近组织,导致严重的伤口并发症^[32]。肿瘤干细胞是肿瘤复发和产生耐药性的另一个重要原因。Zhang等^[47]指出,化学治疗药物的药物毒性通过增加人异质性胞核核糖核蛋白A1(human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNP A1)的表达,增加胃癌细胞的外泌体lnc-ENDOG-1:1(lncFERO)的水平,并与硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)mRNA相互作用,导致胃癌细胞干性增强和获得性免疫抑制。此外,传统的肿瘤治疗主要以促进细胞凋亡为主,但许多肿瘤细胞具有化学治疗耐药性,诱导细胞凋亡存在缺陷,因此基于诱导铁死亡的肿瘤治疗可作为一种新的潜在肿瘤治疗方式^[5-6]。

外泌体作为一种免疫原性低、生物相容性好、效率高的药物传递载体,近年来在基于铁死亡治疗肿瘤方面受到越来越多的关注^[11]。研制工程化外泌体来调控靶向细胞的铁死亡在肿瘤治疗中很有前景。如通过CD47表面功能化可使外泌体有效逃脱单核吞噬细胞系统的吞噬作用,增加其在肿瘤组织中的分布,利于后续对肿瘤细胞铁死亡的调控作用^[48];为避免直接以铁死亡诱导剂erastin为化学治疗药物带来的水溶性差、肾毒性等不良副反应,一种含有叶酸标记的装载erastin的外泌体可靶向过表达叶酸受体的三阴性乳腺癌细胞,抑制GPX4的表达,上调半胱氨酸双加氧酶1的表达,从而诱导肿瘤细胞铁死亡,对肿瘤细胞的增殖和迁移有更好的抑制作用^[49]; Hu等^[34]开发的一种靶向成纤维细胞活化蛋白 α 的肿瘤细胞衍生外泌体囊泡,通过激活细胞免疫反应促进肿瘤细胞铁死亡,能更有效地抑制肿瘤生长。

此外,为了提高治疗肿瘤的效率,开发一些具有协同效应的工程化外泌体具有良好的前景。Du等^[48]报道,同时装载有铁死亡诱导剂erastin和光敏剂RB(rose Bengal)的工程化外泌体,在特定波长激光照射后能诱导肝细胞癌发生明显的铁死

亡,提高治疗肿瘤的效率。Xie等^[50]研制出一款组装有铁死亡诱导离子(Fe^{3+})和外泌体PD-L1抑制剂(GW4869)的半导体聚合物,通过抗外泌体PD-L1和诱导铁死亡的新型协同作用抑制了小鼠黑色素瘤高转移细胞的肿瘤免疫并且诱发了肿瘤细胞铁死亡,增强了淋巴结转移性肿瘤的免疫记忆,为肿瘤治疗提供了新思路。

3.4 基于铁死亡靶点的外泌体疗法的难点 目前的发现和研究表明,外泌体可调节不同细胞铁死亡抗性,对铁稳态、细胞内转运和肿瘤治疗具有重大意义。然而目前相关研究仍有待于进一步深入。外泌体基于铁死亡治疗疾病的难点主要是以下几方面:(1)铁死亡在机体内的激活是自体被动的应激机制还是主动的防御手段,目前尚未阐明;(2)不同细胞抵抗铁死亡的能力各不相同,不同细胞的抵抗机制尚不明确^[25];(3)肿瘤具有巨大的遗传异质性,针对特定肿瘤的铁死亡需要更为深入地了解相应肿瘤遗传背景下的铁死亡调控机制;(4)各种类型的细胞外泌体在铁死亡引起的损伤修复中起到极其复杂的调控作用,可决定铁死亡的发展方向,如何在TME中精确利用铁死亡进行疾病的治疗尚不明确^[16]。

4 结 语

铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化作用驱动的非细胞凋亡的程序性细胞死亡方式,在神经退行性疾病、缺血/再灌注损伤、肿瘤等疾病的发生、发展中起关键作用。近年来,基于铁死亡对众多疾病调控机制及影响因素的研究越来越深入。遗憾的是,铁死亡在TME中的复杂机制有待进一步研究。外泌体作为一种免疫原性低、生物相容性好、效率高的药物传递载体,近年来在调节铁死亡方面受到越来越多的关注,开发基于铁死亡的工程化外泌体在临床诊治上具有广阔的前景。

[参考文献]

- [1] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [2] DOLMA S, LESSNICK S L, HAHN W C, et al. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(3): 285-296. DOI: 10.1016/s1535-6108(03)00050-3.
- [3] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [4] WANG Y, WEI Z, PAN K, et al. The function and mechanism of ferroptosis in cancer[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(11/12): 786-798. DOI: 10.1007/s10495-020-01638-w.
- [5] XU Z, ZENG S, GONG Z, et al. Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 160. DOI: 10.1186/s12943-020-01278-3.
- [6] YANG R Z, XU W N, ZHENG H L, et al. Involvement of oxidative stress-induced annulus fibrosus cell and nucleus pulposus cell ferroptosis in intervertebral disc degeneration pathogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 2725-2739. DOI: 10.1002/jcp.30039.
- [7] RAPOSO G, NIJMAN H W, STOOORVOGEL W, et al. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(3): 1161-1172. DOI: 10.1084/jem.183.3.1161.
- [8] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [9] VALADI H, EKSTRÖM K, BOSSIOS A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(6): 654-659. DOI: 10.1038/ncb1596.
- [10] HE C, ZHENG S, LUO Y, et al. Exosome theranostics: biology and translational medicine[J]. *Theranostics*, 2018, 8(1): 237-255. DOI: 10.7150/thno.21945.
- [11] YANG B, CHEN Y, SHI J. Exosome biochemistry and advanced nanotechnology for next-generation theranostic platforms[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(2): e1802896. DOI: 10.1002/adma.201802896.
- [12] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
- [13] YANG R Z, XU W N, ZHENG H L, et al. Exosomes derived from vascular endothelial cells antagonize glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting ferritinophagy with resultant limited ferroptosis of osteoblasts[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6691-6705. DOI: 10.1002/jcp.30331.
- [14] ISHII T, WARABI E, MANN G E. Circadian control of BDNF-mediated Nrf2 activation in astrocytes protects dopaminergic neurons from ferroptosis[J]. *Free*

- Radic Biol Med, 2019, 133: 169-178. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.002.
- [15] RENAUDIN X. Reactive oxygen species and DNA damage response in cancer[M]//Chromatin and genomic instability in cancer. Amsterdam: Elsevier, 2021: 139-161. DOI: 10.1016/bs.iremb.2021.04.001.
- [16] WU S, LI T, LIU W, et al. Ferroptosis and cancer: complex relationship and potential application of exosomes[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 733751. DOI: 10.3389/fcell.2021.733751.
- [17] CHEN W, ZUO F, ZHANG K, et al. Exosomal MIF derived from nasopharyngeal carcinoma promotes metastasis by repressing ferroptosis of macrophages[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 791187. DOI: 10.3389/fcell.2021.791187.
- [18] 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(11): 2069-2083. DOI: 10.1080/15548627.2020.1714209.
- [19] GUO J, XU B, HAN Q, et al. Ferroptosis: a novel anti-tumor action for cisplatin[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(2): 445-460. DOI: 10.4143/crt.2016.572.
- [20] GHOOCHANI A, HSU E C, ASLAN M, et al. Ferroptosis inducers are a novel therapeutic approach for advanced prostate cancer[J]. Cancer Res, 2021, 81(6): 1583-1594. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3477.
- [21] YANG W S, SRIRAMARATNAM R, WELSCH M E, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell, 2014, 156(1/2): 317-331. DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.010.
- [22] YE L F, CHAUDHARY K R, ZANDKARIMI F, et al. Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers[J]. ACS Chem Biol, 2020, 15(2): 469-484. DOI: 10.1021/acscchembio.9b00939.
- [23] LEI G, ZHANG Y, KOPPULA P, et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression[J]. Cell Res, 2020, 30(2): 146-162. DOI: 10.1038/s41422-019-0263-3.
- [24] JIANG L, KON N, LI T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62. DOI: 10.1038/nature14344.
- [25] YE J, ZHANG R, WU F, et al. Non-apoptotic cell death in malignant tumor cells and natural compounds[J]. Cancer Lett, 2018, 420: 210-227. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.061.
- [26] BROWN C W, AMANTE J J, CHHOY P, et al. Prominin2 drives ferroptosis resistance by stimulating iron export[J]. Dev Cell, 2019, 51(5): 575-586.e4. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.10.007.
- [27] IBRAHIM A, MARBÁN E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology[J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78: 67-83. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-104929.
- [28] BANG C, BATKAI S, DANGWAL S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2014, 124(5): 2136-2146. DOI: 10.1172/jci70577.
- [29] BAXTER A A. Stoking the fire: how dying cells propagate inflammatory signalling through extracellular vesicle trafficking[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7256. DOI: 10.3390/ijms21197256.
- [30] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. Annu Rev Biochem, 2019, 88: 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- [31] HANG J, LI S, LI L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2015, 13(1): 17-24. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.
- [32] GAN F, WANG R, LYU P, et al. Plasma-derived exosomes boost the healing of irradiated wound by regulating cell proliferation and ferroptosis[J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(1): 100-114. DOI: 10.1166/jbn.2021.3008.
- [33] HADDAD M, HERVÉ V, BEN KHEDHER M R, et al. Glutathione: an old and small molecule with great functions and new applications in the brain and in Alzheimer's disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35(4): 270-292. DOI: 10.1089/ars.2020.8129.
- [34] HU S, MA J, SU C, et al. Engineered exosome-like nanovesicles suppress tumor growth by reprogramming tumor microenvironment and promoting tumor ferroptosis[J]. Acta Biomater, 2021, 135: 567-581. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.09.003.
- [35] LI Y, WANG J, CHEN S, et al. miR-137 boosts the neuroprotective effect of endothelial progenitor cell-derived exosomes in oxyhemoglobin-treated SH-SY5Y cells partially via COX2/PGE2 pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 330. DOI: 10.1186/s13287-020-01836-y.
- [36] XIA J, SONG X, MENG J, et al. Endothelial progenitor cells-derived exosomes transfer microRNA-30e-5p to regulate Erastin-induced ferroptosis in human umbilical vein endothelial cells via the specificity protein 1/adenosine monophosphate-activated protein kinase axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(2): 3566-3580. DOI: 10.1080/21655979.2022.2025519.
- [37] ZHANG Q, QU Y, ZHANG Q, et al. Exosomes derived from hepatitis B virus-infected hepatocytes promote liver fibrosis via miR-222/TFRC axis[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(2): 467-481. DOI: 10.1007/s10565-

- 021-09684-z.
- [38] WEI X B, JIANG W Q, ZENG J H, et al. Exosome-derived lncRNA NEAT1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting ferroptosis through regulating miR-9-5p/TFRC and GOT1 axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1954-1969. DOI: 10.1007/s12035-022-02738-1.
- [39] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 43. DOI: 10.1186/s12943-020-01168-8.
- [40] ITO F, KATO K, YANATORI I, et al. Ferroptosis-dependent extracellular vesicles from macrophage contribute to asbestos-induced mesothelial carcinogenesis through loading ferritin[J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102174. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102174.
- [41] SONG Z, JIA G, MA P, et al. Exosomal miR-4443 promotes cisplatin resistance in non-small cell lung carcinoma by regulating FSP1 m6A modification-mediated ferroptosis[J]. *Life Sci*, 2021, 276: 119399. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119399.
- [42] ZHANG J K, ZHANG Z, GUO Z A, et al. The BMSC-derived exosomal lncRNA Mir9-3hg suppresses cardiomyocyte ferroptosis in ischemia-reperfusion mice via the Pum2/PRDX6 axis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(2): 515-527. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.10.017.
- [43] YI X, TANG X. Exosomes from miR-19b-3p-modified ADSCs inhibit ferroptosis in intracerebral hemorrhage mice[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 661317. DOI: 10.3389/fcell.2021.661317.
- [44] SONG Y, WANG B, ZHU X, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(1): 51-64. DOI: 10.1007/s10565-020-09530-8.
- [45] TIAN C, YANG Y, BAI B, et al. Potential of exosomes as diagnostic biomarkers and therapeutic carriers for doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(5): 1328-1338. DOI: 10.7150/ijbs.58786.
- [46] YANG R Z, XU W N, ZHENG H L, et al. Exosomes derived from vascular endothelial cells antagonize glucocorticoid-induced osteoporosis by inhibiting ferritinophagy with resultant limited ferroptosis of osteoblasts[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6691-6705. DOI: 10.1002/jcp.30331.
- [47] ZHANG H, WANG M, HE Y, et al. Chemotoxicity-induced exosomal lncFERO regulates ferroptosis and stemness in gastric cancer stem cells[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1116. DOI: 10.1038/s41419-021-04406-z.
- [48] DU J, WAN Z, WANG C, et al. Designer exosomes for targeted and efficient ferroptosis induction in cancer via chemo-photodynamic therapy[J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8185-8196. DOI: 10.7150/thno.59121.
- [49] YU M, GAI C, LI Z, et al. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3173-3182. DOI: 10.1111/cas.14181.
- [50] XIE L, LI J, WANG G, et al. Phototheranostic metal-phenolic networks with antiexosomal PD-L1 enhanced ferroptosis for synergistic immunotherapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(2): 787-797. DOI: 10.1021/jacs.1c09753.

[本文编辑] 商素芳