



铁基药物的研发现状与趋势

余文兵^{1,4†}, 陈冬冬^{2†}, 李艳¹, 黄斌^{2*}, 顾宁^{1,3*}

1. 东南大学生物科学与医学工程学院, 南京 211102

2. 南京医科大学生物医学工程与信息学院, 江苏省生物医学电磁精准诊疗高校重点实验室, 南京 210029

3. 南京大学医学院, 南京鼓楼医院, 江苏省血管信息与健康工程医学重点实验室, 南京 210093

4. 长三角医学先进技术创新中心, 泰州 225403

† 同等贡献

* E-mail: huangbinb31@njmu.edu.cn; guning@nju.edu.cn

收稿日期: 2025-12-19; 接受日期: 2026-03-20; 网络版发表日期: 2026-09-03

江苏省前沿引领技术基础研究重大项目(编号: BK20222002)资助

摘要 铁是生命体内不可或缺的元素, 在众多生理过程中发挥着至关重要的作用. 铁基药物早期应用于治疗缺铁性贫血. 随着纳米技术的快速发展, 铁基药物的应用已经扩展到诊断和治疗等多个领域. 本文综述了铁基药物的发展现状与趋势, 聚焦其在贫血治疗、慢性肾脏病、癌症治疗、成像技术以及热疗等方面的最新研究进展, 并分析了药物在体内的主要作用机制与铁稳态. 重点关注了超顺磁性铁氧化物纳米颗粒在磁共振成像、磁热疗中的应用潜力, 以及普鲁士蓝纳米颗粒、二茂铁衍生物在多酶催化、活性氧清除及癌症治疗中的作用. 最后, 本文还探讨了铁基药物在临床应用中面临的挑战, 包括毒性、选择性有限以及铁超载等问题; 同时对铁基药物未来的发展趋势进行了展望. 本文为新型铁基药物的研究提供参考, 有助于加快铁基药物的研制进程.

关键词 铁基药物, 铁氧化物, 铁离子, 磁共振成像, 磁热疗

1 引言

铁是生命体内不可或缺的元素, 对维持正常生理功能至关重要, 在氧气运输与存储、能量代谢、免疫反应等生理过程中发挥关键作用. 如铁元素参与合成血红蛋白(hemoglobin (Hb), 注: 为了便于阅读, 本文涉及的所有英文缩写见表1)和肌红蛋白, 二者分别在血液与骨骼/心肌中承担氧气的运输与储存^[1]. 铁元素也是细胞色素的重要组成部分, 细胞色素参与细胞呼吸链氧化磷酸化过程, 帮助生成三磷酸腺苷, 为细胞

提供能量^[2]. 铁离子还会影响免疫细胞的增殖与分化, 参与调控炎症反应, 在免疫系统中起重要作用^[3]. 此外, 铁离子是过氧化氢酶、过氧化物酶和羟化酶等酶的辅基, 这些酶在抗氧化、解毒等过程中发挥关键作用. 铁元素的缺乏容易引起人体贫血和免疫力下降等多种疾病.

自然界中的铁元素大多以氧化物形式存在. 铁氧化物用于疾病治疗最早可以追溯到秦汉. 比如, 《神农本草经》将磁石(主要成分为 Fe_3O_4)列为中品, 载其“味辛、寒, 主周痹风湿, 肢节中痛, 不可持物, 洗洗酸

引用格式: 余文兵, 陈冬冬, 李艳, 等. 铁基药物的研发现状与趋势. 中国科学: 技术科学, 2026, 56: 2065–2085

Yu W B, Chen D D, Li Y, et al. Research status and development trend of iron-based drugs (in Chinese). Sci Sin Tech, 2026, 56: 2065–2085, doi: 10.1360/SST-2025-0422

表 1 主要英文缩写

Table 1 Main English abbreviations

中文名称	英文名称	英文缩写
血红蛋白	Hemoglobin	Hb
磁共振成像	Magnetic resonance imaging	MRI
缺铁性贫血	Iron deficiency anemia	IDA
食品药品监督管理局	Food and Drug Administration	FDA
正电子发射断层显像	Positron emission tomography	PET
氧化铁纳米颗粒	Iron oxide nanoparticles	IONs
超顺磁性氧化铁纳米颗粒	Superparamagnetic iron oxide nanoparticles	SPIONs
交变磁场	Alternating magnetic field	AMF
慢性肾脏病	Chronic kidney disease	CKD
极小氧化铁纳米颗粒	Exceedingly/extremely small iron oxide nanoparticles	ESIONs
极小磁性氧化铁纳米颗粒	Exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles	ESMIONs
乳铁蛋白	Lactoferrin	Lf
脑胶质瘤	Glioblastoma multiforme	GBM
活性氧物种	Reactive oxygen species	ROS
超顺磁性氧化铁纳米颗粒组装体	Superparamagnetic iron oxide nanoparticle assembly	SPIOCA
普鲁士蓝	Prussian blue	PB
普鲁士蓝纳米颗粒	Prussian blue nanoparticles	PBNPs
免疫原性细胞死亡	Immunogenic cell death	ICD
光热治疗	Photothermal therapy	PTT
近红外	Near infrared	NIR
二茂铁氯喹	Ferroquine	FQ
单核吞噬细胞系统	Mononuclear phagocyte system	MPS

消, 除大热烦满及耳聋^[4]. 早在17世纪, 国外就开展了铁基药物的相关研究, 如英国医生Sydenham提倡使用“Chalybeate”(用莱茵葡萄酒调制的含铁粉糖浆)来治疗萎黄病^[5]. 19世纪, 法国医生Pierre Blaud首次将硫酸亚铁用于治疗缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA), 补铁剂由此开始应用于临床^[6]. 20世纪初, 补铁剂在临床上得到更广泛应用^[7]. 近年来, 纳米技术的快速发展加速了补铁剂的崛起, 不仅提升传统补铁治疗的效果, 还扩展至更广泛的医学领域, 如慢性肾脏病治疗^[8]、癌症治疗^[9,10]、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[11,12]、磁热疗^[13]、耳聋治疗^[14]等(图1). 这些补铁剂中, 铁离子、铁氧化物或铁络合物为主要活性成分, 统称为铁基药物.

本文综述目前已经上市或具有潜力的各种铁基药物, 包括铁离子药物、铁氧化物药物和铁络合物药物

等(图2), 评估这些药物在不同疾病中的疗效和不足, 总结部分已上市铁基药物的适应症, 同时比较不同铁基药物的主要作用机制(表2). 最后展望铁基药物的发展趋势, 为未来研究和临床应用提供参考.

2 铁基药物研究进展

2.1 铁离子药物

铁离子药物主要用于补铁, 铁同位素离子药物则用于体内示踪. 临床上常用的补铁剂主要包括口服与静脉注射两类. 静脉注射铁剂起效迅速, 能快速提高血清铁水平, 因此常用于重症贫血患者^[15-17]; 口服铁剂则因使用方便、副作用相对较轻, 多用于轻至中度贫血的治疗. 铁同位素离子药物则通过标记铁离子, 追踪其在体内的吸收、转运及利用过程, 为研究体内

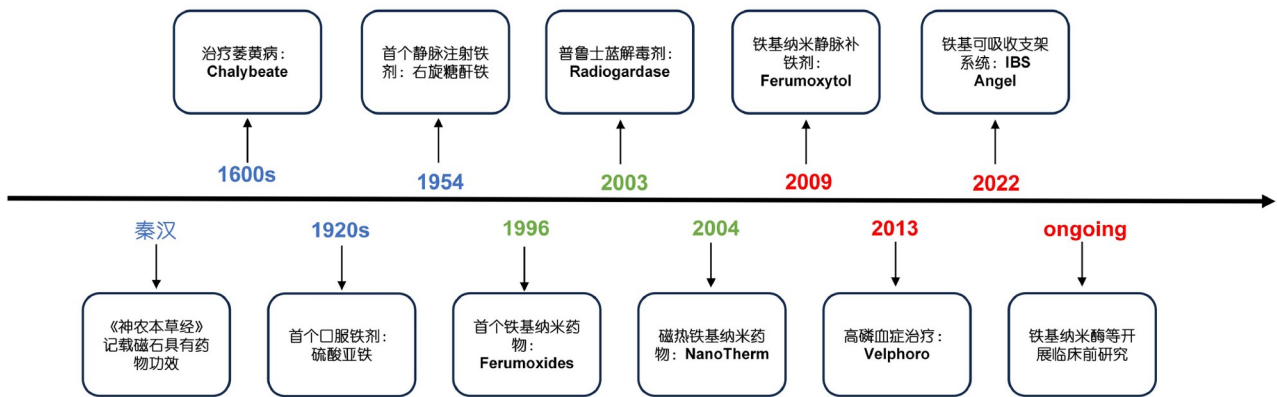


图 1 铁基药物的发展历程

Figure 1 The development history of iron-based medicines.

铁代谢动力学提供重要手段。

2.1.1 口服补铁剂

口服补铁剂由二价或三价铁离子组成, 包括硫酸亚铁、柠檬酸铁(表2)等。因为 Fe^{2+} 比 Fe^{3+} 更容易吸收, 因此简单的亚铁盐是最常见的口服补铁剂。口服硫酸亚铁早已广泛应用于临床治疗儿童IDA。Aycicek等人^[18]研究了硫酸亚铁治疗IDA的效果。结果表明, 硫酸亚铁治疗30天后可显著提高Hb和铁蛋白水平, 同时降低氧化应激指数, 改善氧化应激状态。硫酸亚铁通过提

高抗氧化酶活性, 能有效恢复机体抗氧化防御, 并促进病理性过氧化物的清除。尽管其较高的生物利用度可能带来轻度氧化应激风险, 但未见显著毒性或严重不良事件。柠檬酸铁是由柠檬酸和 Fe^{3+} 结合形成的盐, 具有良好的生物利用度和药效。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准其用于未进行透析治疗的慢性肾病成年患者IDA的治疗^[19]。Lewis等人^[20]发现柠檬酸铁在透析患者中既能有效控制血磷水平, 又能作为铁补充剂治疗贫血, 具有双重作用。这些研究表明, 铁盐的类型和剂型选择对IDA及慢性病贫血具有不同的疗效。 Fe^{2+} 在快速补充铁和改善氧化状态方面表现出显著的效果, 适合用于急性贫血的治疗; 而 Fe^{3+} , 如柠檬酸铁常用于慢性病患者, 能够有效调控磷酸盐水平并提供铁元素, 特别适用于慢性肾病和透析患者。

2.1.2 静脉注射补铁剂

对于无法口服补铁剂或口服治疗效果不佳的IDA患者, 临床上常采用静脉注射补铁剂。该方式无需经过胃肠道, 可将铁元素直接输注至血液循环中, 从而迅速纠正贫血症状。常见的静脉注射补铁剂包括蔗糖铁、葡萄糖酸铁、铁异麦芽糖1000和羧麦芽糖铁(表2)等。

Cuenca等人^[21]研究了蔗糖铁在老年患者股骨骨折修复手术中的治疗效果, 术前注射蔗糖铁可有效减少输血需求, 提高术后Hb水平, 降低术后感染率和30天死亡率, 同时缩短住院时间。蔗糖铁则通过快速补充铁储备、促进红细胞生成和减轻术后炎症反应, 显著

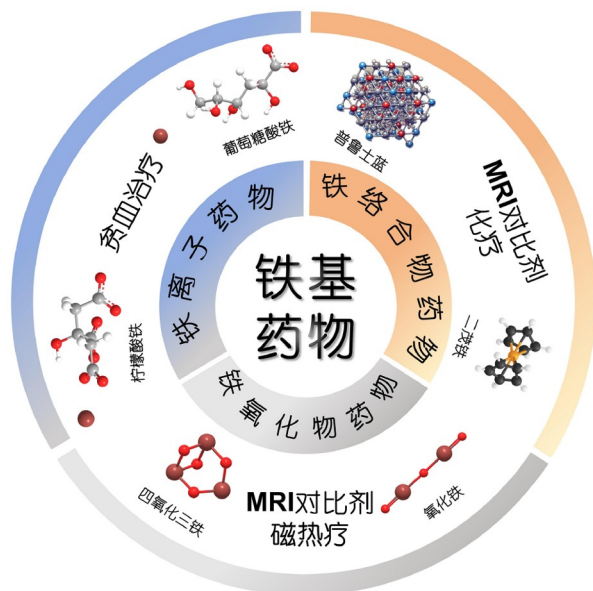


图 2 铁基药物的分类

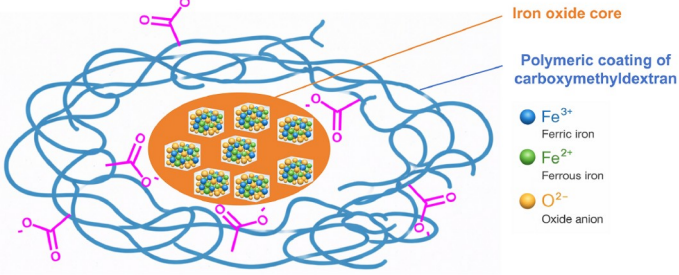
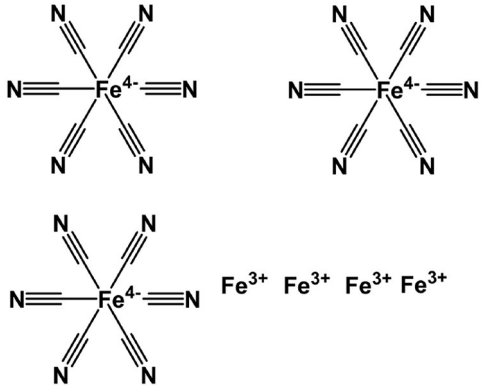
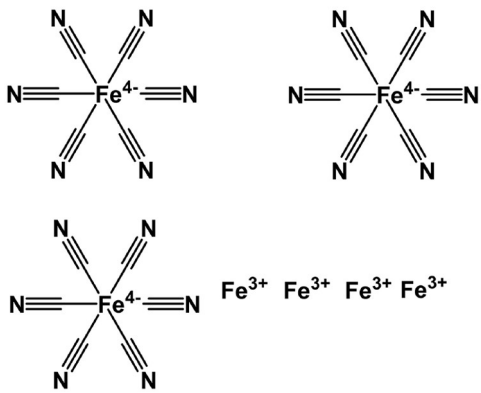
Figure 2 The classification of iron-based drugs.

表 2 (网络版彩色)典型铁基药物的作用机制及适应症

Table 2 (Color online) Mechanism of action and indications of typical iron-based drugs

药物名称	化学结构示意图	主要作用机制	适应症
蔗糖铁 ^[21,22]		复合物在体内解离为铁离子与蔗糖, 铁离子由转铁蛋白运输至红系前体细胞, 并用于合成Hb, 从而实现补铁	老年人手术相关贫血、妊娠期IDA
葡萄糖酸铁 ^[15]		以“药物结合铁”形态存在, 在24 h内有相当一部分会转化为铁离子释放, 随后被转运至转铁蛋白, 从而有效补充转铁蛋白铁池, 为造血提供原料并最终纠正缺铁	血液透析的成人和慢性肾脏病儿童患者的缺铁性贫血
异麦芽糖酐铁 1000 ^[23]		以铁-糖复合物的形式进入体内, 释放可供利用的铁离子, 最终通过转铁蛋白转运, 用于Hb合成与机体铁库的重建	补铁治疗, 适用于炎症性肠病相关贫血患者
羧基麦芽糖铁 ^[16,24]		以铁(III)羟化物与羧基麦芽糖聚合物形式释放铁离子, 通过释放并提供可利用铁离子来纠正缺铁	治疗妊娠期贫血, 改善铁缺乏症状、提高心功能
柠檬酸铁 ^[20]		口服后在肠腔与膳食磷结合, 沉淀为不溶性磷酸铁以降低磷吸收; 同时铁离子可在肠道被还原并吸收进入体内, 用于改善缺铁	治疗IDA、有效控制血磷水平
硫酸亚铁 ^[18]		口服后提供可吸收的Fe ²⁺ 来源, 经肠上皮摄取-铁转运蛋白外排, 进入循环并装载至转铁蛋白, 通过提高可吸收铁供给来纠正缺铁与支持造血	提供基础补铁治疗

(续表)

药物名称	化学结构示意图	主要作用机制	适应症
Ferumoxytol ^[11]		成像效应基于氧化铁颗粒对水质子弛豫的调制能力, 可用于血池及组织对比增强成像, 并应用于炎症等相关领域的成像研究	MRI的T ₂ 对比剂, 用于检测组织异常或血液循环分析
口服普鲁士蓝		在胃肠道内主要通过离子交换与表面吸附作用, 对铯、铊等离子表现出高亲和力, 能有效结合并阻断其重吸收, 从而实现解毒。这一过程并不以供铁为主要作用机制	用于治疗铊或放射性铯中毒
铁氧化物	超顺磁性氧化铁等铁氧化物纳米颗粒(可包覆聚合物/多糖/无机壳)	进入血液后快速形成蛋白冠并显著影响吞噬摄取; 其主要机制多由材料磁学/表面功能驱动	影像学检查中的MRI成像、肿瘤成像、癌症免疫治疗等
二茂铁	有机金属配合物	以可逆的Fe(II)/Fe(III)氧化还原循环为核心; 其通过诱发促氧化效应、放大活性氧物种(reactive oxygen species, ROS), 并与铁死亡信号网络耦合, 最终发挥抗肿瘤等作用	靶向治疗、肿瘤免疫调节、化疗增敏
普鲁士蓝纳米颗粒		普鲁士蓝纳米颗粒(Prussian blue nanoparticles, PBNPs)形成表面蛋白冠而被单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)识别和摄取, 随后经由内吞-溶酶体途径降解, 释放出的铁离子进入细胞铁池, 进而触发机体的铁稳态反馈	肿瘤光热/光声诊疗一体化与药物联合治疗平台

改善了患者的早期预后。在研究中未观察到相关不良反应, 进一步证明其在老年患者中的安全性和适用性。在一项比较静脉注射蔗糖铁与口服铁制剂治疗妊娠期

IDA临床试验中^[22], 静脉注射蔗糖铁组在第30天Hb水平平均增加5.1 g/dL, 显著高于口服组的3.1 g/dL, 且铁储备也得到更有效的补充。且静脉注射组治疗依从性

较高, 副作用较少, 主要为注射部位不适和一过性低血压, 而口服组则因胃肠道不适影响治疗持续性. 该研究为蔗糖铁在妊娠期贫血治疗中的应用提供了强有力的证据.

葡萄糖酸铁是一种高效、安全的静脉补铁制剂, 在接受化疗和阿法依泊汀治疗的癌症相关性贫血患者中表现出显著优势. 与口服硫酸亚铁或不补铁相比, 葡萄糖酸铁可快速补充功能性铁缺乏, 显著提高Hb水平和响应率. 此外, 葡萄糖酸铁能显著增加铁储备, 改善转铁蛋白饱和度, 且未观察到严重不良反应或铁过载风险^[15]. 铁异麦芽糖1000也可用于治疗IDA, 特别是炎症性肠病患者的贫血, 其在血浆中以铁异麦芽糖结合的形式存在, 很少有游离铁离子, 从而降低了氧化应激和毒性风险. 此外, 它的肾脏排泄率低, 这意味着大部分铁用于造血系统, 减少了肾脏对药物清除的影响^[23]. Froessler等人^[16]研究表明羧麦芽糖铁可以治疗妊娠期贫血, 提高Hb水平. Mentz等人^[24]证实羧麦芽糖铁可用于改善心力衰竭患者的生活质量, 减轻其症状. 这些研究表明, 静脉注射补铁剂在治疗急性贫血、慢性贫血以及孕期铁缺乏症时明显优于口服补铁剂, 尤其在需要快速补铁的情况下. 静脉补铁剂通过绕过胃肠道直接进入血液循环, 显著提高生物利用度, 并能在短时间内有效改善临床症状. 此外, 相较于口服补铁剂, 静脉补铁剂的胃肠道副作用较少, 适用于有胃肠吸收障碍的患者. 然而, 尽管静脉补铁剂具有较好的疗效, 长期使用仍需监测铁负荷, 以防止铁超载等副作用. 总体而言, 静脉补铁剂提供了更高效且更安全的治疗方案, 尤其对于急性贫血和铁吸收不良的患者具有显著优势.

2.1.3 铁同位素示踪技术

铁同位素是指原子序数相同但中子数和质量数不同的一组核素. 自然界中的铁元素主要包含四种稳定核素: ^{54}Fe , ^{56}Fe , ^{57}Fe , ^{58}Fe ; 此外还存在多种放射性核素, 其中, ^{52}Fe 与 ^{59}Fe 因其可检测性与合适的物理特性, 在体内铁代谢示踪研究中最具代表性^[25]. 铁作为造血与氧化还原稳态的核心元素, 其在血浆转运、肝脾回收、骨髓利用等环节的动态变化与贫血、炎症及肿瘤等多种疾病密切相关^[26,27]. 将放射性铁元素引入铁转运通路后, 可借助高灵敏探测实现体内分布与周转的定量评估. 以 ^{52}Fe -柠檬酸正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)为代表, 示踪铁在血浆中转入转铁蛋白结合形态后, 可通过动态采集与室模型或图形分析获得血浆至组织的净摄取率等通量参数; 该方法在Wilson病中揭示了脑组织铁摄取通量的显著升高^[28]. Beshara等人^[29]用 ^{52}Fe 标记蔗糖铁, 并结合PET技术, 评估其在静脉补铁药物早期体内代谢量中的可行性. 研究证明 ^{52}Fe -PET能在单次成像窗口内同时获取血池、肝与骨髓的早期摄取参数. ^{59}Fe 红细胞动力学是核医学与血液学交叉领域的经典定量方法. Grimes和Hutt^[30]以 ^{59}Fe 标记铁-右旋糖酐追踪其体内代谢, 发现静脉给药后主要被网状内皮系统清除并在肝脾/骨髓短暂蓄积, 随后铁释放回循环并进入红细胞血红蛋白. 因此, 铁同位素示踪技术已成为关键研究工具, 既能精准指导铁基药物的安全应用, 又能深入揭示铁代谢毒性的产生机制, 为优化临床诊疗策略提供依据.

tron emission tomography, PET)为代表, 示踪铁在血浆中转入转铁蛋白结合形态后, 可通过动态采集与室模型或图形分析获得血浆至组织的净摄取率等通量参数; 该方法在Wilson病中揭示了脑组织铁摄取通量的显著升高^[28]. Beshara等人^[29]用 ^{52}Fe 标记蔗糖铁, 并结合PET技术, 评估其在静脉补铁药物早期体内代谢量中的可行性. 研究证明 ^{52}Fe -PET能在单次成像窗口内同时获取血池、肝与骨髓的早期摄取参数. ^{59}Fe 红细胞动力学是核医学与血液学交叉领域的经典定量方法. Grimes和Hutt^[30]以 ^{59}Fe 标记铁-右旋糖酐追踪其体内代谢, 发现静脉给药后主要被网状内皮系统清除并在肝脾/骨髓短暂蓄积, 随后铁释放回循环并进入红细胞血红蛋白. 因此, 铁同位素示踪技术已成为关键研究工具, 既能精准指导铁基药物的安全应用, 又能深入揭示铁代谢毒性的产生机制, 为优化临床诊疗策略提供依据.

2.2 铁氧化物药物

2.2.1 药物设计原则

铁氧化物纳米颗粒(iron oxide nanoparticles, IONs)的特性与其在体内的行为紧密相关. 通过精确调控材料参数, 可以有效改变其稳定性、体内循环时间、清除速度、肿瘤靶向效率及成像性能. 因此, IONs的设计核心在于控制颗粒尺寸、优化表面修饰、调整磁性并确保其生物相容性与稳定性^[31~33]. 其中超顺磁性铁氧化物纳米颗粒(superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs)具有较小的尺寸和良好的生物相容性, 能够有效穿透组织, 在肿瘤成像中表现出优异的效果^[34]. 表面功能化是提升IONs生物相容性、稳定性和靶向能力的关键, 常用的聚合物如聚乙二醇、右旋糖酐、壳聚糖和白蛋白等, 能有效提高颗粒的稳定性, 改善亲水性, 进而增强其生物相容性^[35]. 例如, 聚乙二醇修饰的超小IONs在血管成像和实时监测中具有优异性能, 提升了横向弛豫时间(T_2)加权影像的对比度和生物相容性^[36]. 此外, 响应性设计使IONs能够响应肿瘤微环境如pH值、谷胱甘肽和酶等, 优化药物递送效果和影像对比度.

2.2.2 结构-性能-功能

铁氧化物药物的性能与其结构特征密切相关. 在MRI成像中, 可通过增强局部磁场不均匀性显著提高横向弛豫率, 从而提升负对比敏感性^[37]. 在磁热疗方

面, 交变磁场(alternating magnetic field, AMF)下的热转换效率呈现对粒径、各向异性与粒子间偶极相互作用的显著依赖, 各向异性结构可进一步增强磁热效率^[38]。此外, 颗粒表面功能化可以有效改善其在生物体系中的分配和靶向性。通过调节颗粒的表面配体, 可以优化其在肿瘤微环境中的递送效率^[39]。

铁氧化物药物已经在分子影像、药物递送等多个领域展现出巨大的潜力。如SPIONs不仅可以作为MRI对比剂提升影像质量, 还可以通过外部磁场的引导实现药物靶向递送。此外, 铁氧化物药物在磁热疗中也显示出独特的优势, 能通过磁场引发局部加热作用, 杀伤肿瘤细胞。铁氧化物还可以结合其他功能, 如靶向治疗、成像、药物递送等, 用于构建多功能的诊疗平台^[40,41]。

2.2.3 慢性肾脏病治疗

高磷血症是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展过程中常见的并发症。血磷水平升高与肾功能进一步恶化、甲状旁腺机能亢进、骨代谢紊乱及心血管疾病的发生密切相关^[8]。有效控制高磷血症对提高CKD患者生存率及生活质量具有重要作用。目前高磷血症的治疗措施主要包括饮食限磷、合理使用磷结合剂、充分透析等。2013年, 蔗糖羟基氧化铁(Velphoro)咀嚼片获美国FDA批准上市, 用于治疗CKD透析患者的高磷血症, 以控制其血清磷水平。在胃肠道的水环境中, 通过Velphoro的羟基和/或肠道中的磷酸盐之间的配体交换, 结合的磷酸盐随粪便被清除。饮食中磷的吸收减少, 导致血清磷水平降低。

2.2.4 MRI对比剂

MRI作为一种非侵入性、无辐射的医学影像技术, 已经广泛应用于临床诊断中。MRI对比剂能够通过改变局部磁场的特性, 增强图像的对比度, 使得不同组织或病变部位的信号强度更加明显, 从而提高影像的可辨识度和诊断准确性。MRI对比剂主要通过两种途径发挥作用: 一是促进质子更快恢复至平衡状态, 增强纵向弛豫时间(T_1)加权成像信号; 二是引入局部磁场不均匀性, 加速质子相位失配, 降低 T_2 加权成像信号。传统的 T_1 钆基对比剂存在一些不足, 比如对不同组织的增强效果不均匀, 钆离子的泄漏可能引起对肾脏的毒性, 钆基探针的体内积累可能导致不良反应和

生物相容性问题^[42]。此外, Pasquini等人^[43]研究发现反复使用钆基对比剂可能导致钆在脑中沉积, 影响神经功能。为减少相关毒性, 建议优先使用环状螯合剂, 减少不必要的钆剂使用, 并探索IONs等替代对比剂, 以降低钆沉积和毒性风险。

传统SPIONs多以 T_2 负对比为主, 而近期工作表明极小铁氧化物可以实现 T_1 正对比^[11,44,45], 从而拓展其在肿瘤成像与细胞示踪中的应用边界。Wei等人^[11]探讨了极小IONs (exceedingly/extremely small iron oxide nanoparticles, ESIONs)作为MRI对比剂的应用, 研究表明ESIONs在提高图像对比度和信号强度方面表现出显著优势。与传统的对比剂不同, ESIONs在 T_1 加权MRI中提供增强的信号, 尤其适用于肿瘤成像和细胞标记。由于其具有较小的尺寸和优良的生物相容性, ESIONs能够有效穿过生物屏障并在体内快速分布。Shen等人^[44]报道了一种基于极小磁性IONs (exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles, ES-MIONs)的多功能治疗诊断纳米粒子, 旨在实现 T_1 加权MRI成像和化疗的联合应用。研究设计一种基于3.6 nm ESMIONs的药物递送系统。该系统通过酸敏感的 β -硫代丙酸酯链接物来调控靶向肽RGD₂的暴露与隐藏, 从而在血液循环中避免与正常细胞的结合, 在肿瘤微环境中则暴露RGD₂以增强肿瘤的靶向性(图3)。结果表明, 构建的DOX@ES-MION@RGD₂@mPEG纳米粒子(DOX: 阿霉素; mPEG: 聚乙二醇甲醚)不仅具有优异的 T_1 加权MRI成像效果, 还在化疗中展现出强大的抗肿瘤能力。体外和体内实验证明该系统能有效地靶向肿瘤细胞, 且在肿瘤小鼠模型中具有显著的肿瘤抑制效果。Chen等人^[45]则从合成工艺入手, 探讨了一种通过适度冷却共沉淀法合成ESIONs的制备方法, 并将其应用于pH依赖性的 T_1 加权MRI对比剂。ESIONs颗粒尺寸均匀, 并且其 T_1 加权MRI信号强度是上市药物Ferumoxytol (表2)的三倍, 表现出与钆剂相当的效果。进一步的研究发现, ESIONs的 T_1 加权MRI性能随着pH值的变化而改变, 呈现出在弱酸性条件下增强的信号强度。该方法不仅能提高ESIONs的MRI成像效果, 还使其在无需转染剂的情况下有效地标记间充质干细胞。同时还验证ESIONs在小鼠脑部和腹部的体内成像效果, 表明其在临床MRI应用中具有潜力, 尤其适用于干细胞示踪等领域。 T_1 增强型IONs的性能提升主要源于其超小尺寸带来的高表面/体积比。这一结构特征显

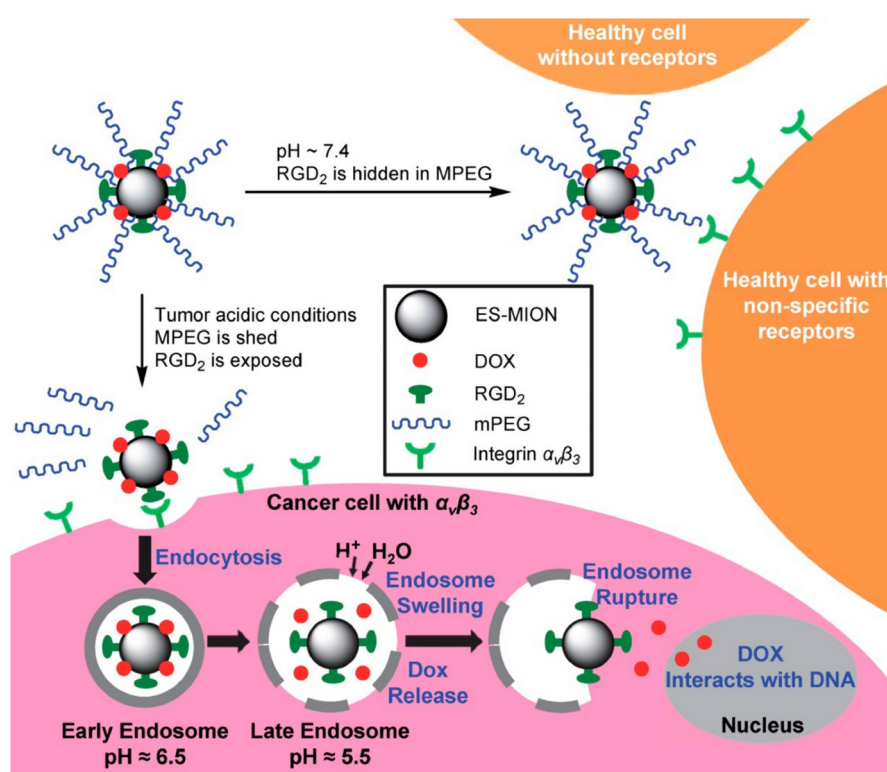


图3 DOX@ES-MION@RGD₂@mPEG复合纳米粒子的设计以及通过非特异性受体减少正常健康细胞非特异性摄取的原理(ES-MION: 超小型磁性氧化铁纳米颗粒; DOX: 阿霉素; RGD₂: RGD双肽; mPEG: 甲氧基聚乙二醇; 整合素 $\alpha_v\beta_3$). 图片引自文献[44], Copyright©2017, American Chemical Society

Figure 3 Design of DOX@ES-MION@RGD₂@mPEG composite nanoparticles and the principle of reducing nonspecific uptake by normal healthy cells with nonspecific receptors (ES-MION: exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles; DOX: doxorubicin; RGD₂: RGD dimer; mPEG: methoxy polyethylene glycol; integrin $\alpha_v\beta_3$). The figures are from ref. [44]. Copyright©2017, American Chemical Society.

著增加表面铁位点的数量, 增强与水分子的相互作用, 从而加快水质子的交换速率, 提高 r_1 , 强化 T_1 信号。

单一的 T_1 或 T_2 成像对比剂往往难以同时具备高灵敏度和特异性。因此, 越来越多的研究致力于开发基于铁氧化物的智能对比剂。这类材料能根据体内特定的时间或微环境做出响应, 动态调节其 T_1 与 T_2 信号的强弱比例, 实现双重成像验证, 提升病灶识别的精准度。Bai等人^[46]报道了c(RGDyK)修饰的超小IONS, 其具有肿瘤靶向和高 T_1 加权成像能力。这归因于其表面大量的顺磁中心, 快速水质子交换率和强大的超顺磁性。这些纳米颗粒可以主动靶向肿瘤部位, 并呈现与时间相关的 T_1 - T_2 对比增强成像效果。在体内MRI中, 静脉注射探针30 min后表现出最佳的 T_1 对比增强, 然后逐渐消失, 并在肿瘤部位产生 T_2 对比增强。结果表明, c(RGDyK)修饰的超小IONS可以有效提高MRI的诊断准确性和灵敏度。Lu等人^[47]开发了一种pH响应型 T_1 -

T_2 双模MRI对比剂。其以SPIONs为核心, 表面修饰有pH响应性聚合物。在正常组织中, 它主要产生 T_1 增强信号; 而在肿瘤酸性微环境中, 其表面性质发生改变, 信号模式从 T_1 主导切换为 T_2 主导。这种动态切换能力丰富了影像信息, 提升了肿瘤成像的灵敏度与特异性, 并能为监测肿瘤微环境及早期诊断提供支持, 展现出良好的应用前景。上述两种设计方法展示不同的信号切换机制, 为多模态成像和精准医学提供不同的技术路径。

Xie等人^[48]探索了乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)结合的SPIONs (Lf-SPIONs)作为MRI造影剂, 用于脑胶质瘤(glioblastoma multiforme, GBM)的检测。Lf-SPIONs体内注射48 h后, GBM的 T_2 加权图像显著增强, 且在肿瘤切片的血管区域周围清楚地观察到Lf-SPIONs。结果表明, Lf-SPIONs可以用作诊断GBM的敏感和特异性MRI造影剂。Li等人^[12]的研究发展了一种基于循环挤

压制备的纳米气泡形成的气液界面,与SPIONs自组装构建磁性纳米气泡的方法,并深入探究颗粒与气泡通过桥接作用发生自组装的机制.构建的磁性纳米气泡结构稳定,可实现靶向聚集并增强超声成像和MRI.通过超声能量调控,磁性纳米气泡能够快速进入胞内的内体中,且标记效率较常规共孵育方法提高2倍,从而实现磁性纳米气泡有效标记神经干细胞,有效避免共孵育方法中转染试剂导致的潜在细胞毒性作用.

2.2.5 纳米酶

铁基纳米酶是指以铁元素为核心活性中心、在纳米尺度上呈现类天然酶催化功能的一类功能材料,其催化行为通常源于表面暴露的 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 活性位点、晶面与缺陷结构以及界面电子转移能力. Gao等人^[49]首次提出了 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒具有内源性过氧化物酶样活性,同时证明 Fe_3O_4 纳米酶在免疫分析中可将靶标捕获、磁分离与催化显色读出集成于同一体系,突出其相较于天然酶在稳定性、可集成化与操作便捷性方面的优势.在疾病治疗场景中, Kong等人^[40]开发了E5修饰的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Pt}@\text{PEG}$ 纳米颗粒,用于联合CXCR4拮抗剂治疗急性髓系白血病.该平台能有效生成ROS并阻断CXCR4/CXCL12轴,抑制急性髓系白血病细胞的迁移与黏附,展现出显著疗效.相较于传统疗法,该纳米系统还具有循环时间延长、对主要器官副作用小的优势. Sun等人^[41]制备了油酸与聚醚共修饰的 Fe_3O_4 纳米颗粒.研究发现,该颗粒可通过表面脂质吸附与纳米酶催化的协同作用,有效清除高脂细胞及高脂饮食大鼠模型中的甘油三酯.这些研究表明,铁基纳米酶的功能不仅限于产生ROS以增强细胞毒性,还可通过界面-催化协同作用来调控代谢稳态.

2.2.6 磁致热疗药物

传统热疗难以精准地针对肿瘤部位,可能对周围健康组织造成损伤,且在深层肿瘤的治疗中效果不佳.治疗过程中温度不易均匀控制,过高或过低的温度都可能影响疗效或引发副作用.此外,传统热疗的治疗时间较长,患者耐受性较差,且可能引起皮肤烧伤、疼痛等副作用,这些问题促使了新型热疗技术的研发,以提高治疗的效果与安全性. SPIONs在热疗中具有高效局部加热、靶向治疗、较深治疗深度、温控性好及增强肿瘤细胞热敏感性等优势,显著提高了热疗的疗

效和安全性^[13].

Rivero等人^[50]采用电化学方法合成了不同成分的 $\text{Zn}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$ ($x = 0.2, 0.5, 0.8$),通过掺锌优化其光学和磁性特性,显著提高了光热转换效率和MRI对比效果.掺锌后的氧化铁纳米颗粒在近红外(near infrared, NIR)区域的吸收能力增强,使其在光热治疗(photothermal therapy, PTT)中能够更有效地将光能转化为热能,用于肿瘤治疗;同时,其增强的磁响应特性在MRI成像中表现出更高的对比度,赋予其优异的对对比剂性能,且体外细胞实验表明该材料具有低毒性. MFL AS1 (商品名NanoTherm®)是一种氨基硅烷包覆的四氧化三铁纳米颗粒,已在欧洲批准上市,用于恶性GBM的热疗. Curcio等人^[51]合成了一种基于氧化铁纳米花与硫化铜纳米壳的杂化纳米颗粒(IONF@CuS),用于磁热、光热和光动力三重协同治疗癌症.该纳米颗粒在AMF下可高效地将磁能转化为热能,在NIR光照射下展现高光热转换效率,并能在光照诱导下释放ROS,增强细胞凋亡.体外实验表明,IONF@CuS可被PC3癌细胞高效摄取,并在光热与光动力作用下显著提高癌细胞死亡率.体内实验显示,该纳米体系在小鼠肿瘤模型中可有效升温至 53°C ,并在12天内完全抑制肿瘤生长.此外,IONF@CuS可用于MRI和光声成像,实现精准癌症治疗-成像一体化.该纳米系统可在低剂量、低激光功率和低磁场强度下发挥高效抗肿瘤作用,为癌症的精准治疗提供了一种安全、高效的策略.研究表明,磁热治疗与光热治疗的结合不仅能通过局部加热提高肿瘤区域的温度,还能通过ROS生成增强细胞死亡.磁性纳米颗粒的高效光热转换性能与热效应相结合,增强治疗效果,并在不同的治疗机制下相互协作,从而提高肿瘤细胞的杀伤效率.

Maier-Hauff等人^[52]评估了MFL AS1联合外部放射治疗对复发性GBM患者的疗效和安全性.研究表明,在局部注射磁性铁氧化物纳米颗粒并结合外部放射治疗后,患者的肿瘤生长显著抑制,与单纯放疗组相比,联合治疗组的肿瘤缩小率提高了约30%,且生存期延长了约25%.影像学评估显示肿瘤区域的温度提高增强了放射治疗的效果,同时部分患者的临床症状如头痛和癫痫得到缓解.治疗过程未观察到严重副作用,无放射性损伤或系统性毒性反应. Wang等人^[53]提出了一种基于CD44靶向的锰锌铁氧体纳米颗粒,用于非小细胞肺癌的磁热-放疗协同治疗(图4).该颗粒可特

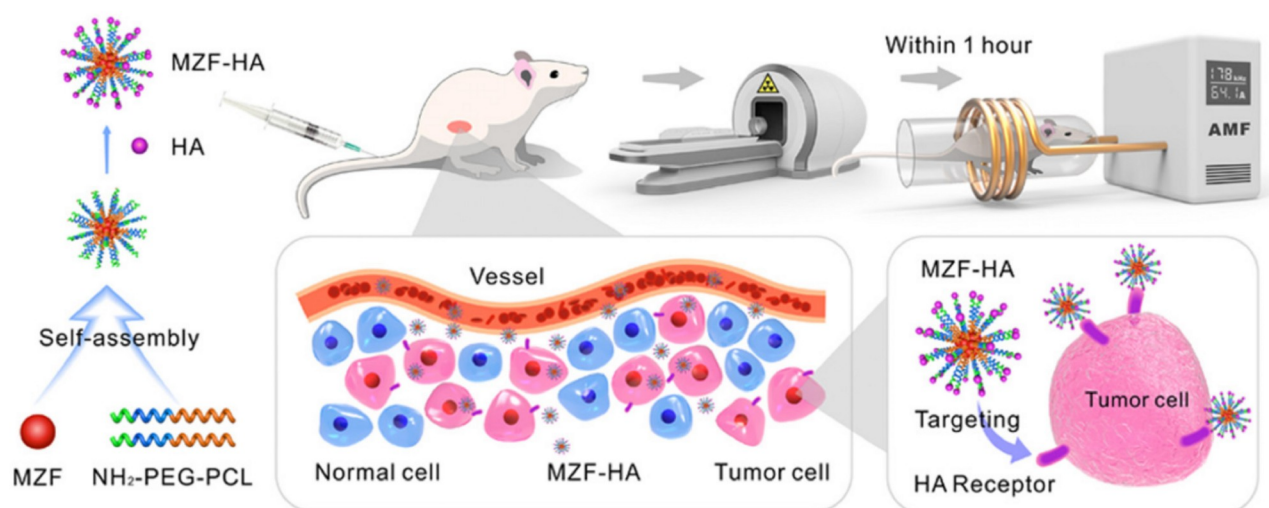


图4 MZF-HA系统进行靶向癌症治疗的示意图(MZF: 锰锌铁氧体磁性纳米颗粒; HA: 透明质酸; NH₂-PEG-PCL: 端氨基-聚乙二醇-聚己内酯共聚物)。图片引自文献[53], Copyright©2020, American Chemical Society

Figure 4 A schematic diagram demonstrating how to use the MZF-HA system for targeted cancer treatment (MZF: manganese-zinc ferrite magnetic nanoparticles; HA: hyaluronic acid; NH₂-PEG-PCL: amino-terminated polyethylene glycol-polycaprolactone copolymer). The figures are from ref. [53]. Copyright©2020, American Chemical Society.

异性富集于肿瘤部位, 在AMF下产生温和热疗, 有效改善肿瘤缺氧状态, 从而显著增强放疗疗效。研究表明, 磁热疗通过加热肿瘤区域, 改善肿瘤的氧合状态, 从而显著提升放射治疗的效果。加热不仅能够增强肿瘤细胞对辐射的敏感性, 还能够改善肿瘤微环境, 增强放射治疗的抗肿瘤效果, 最终大幅提高放疗的整体疗效。

Pan等人^[54]研究了磁热疗法结合免疫检查点抑制治疗在原发性和转移性肿瘤治疗中的应用。合成了CoFe₂O₄@MnFe₂O₄核壳纳米颗粒, 利用其高磁热效应在AMF下诱导肿瘤细胞死亡, 同时释放肿瘤相关抗原, 促进树突状细胞的成熟和T细胞的激活(图5)。通过在4T1肿瘤小鼠模型中的实验, 磁热疗法成功消除了原发性肿瘤, 并通过免疫应答有效抑制转移性肿瘤的生长。联合免疫检查点抑制治疗后, 细胞毒性T淋巴细胞浸润显著增强, 血清中免疫因子TNF- α 和IFN- γ 水平提高, 表明该策略能有效克服肿瘤免疫逃逸, 提高整体治疗效果。该研究证明, 磁热疗法结合免疫治疗能够同时消除原发瘤和抑制转移瘤, 为恶性肿瘤的临床治疗提供了新的方向和潜在的临床应用价值。Carter等人^[55]探讨了磁热疗法在激活抗肿瘤免疫应答中的潜力, 利用SPIONs在AMF作用下局部加热肿瘤, 诱导肿瘤细胞凋亡/坏死并释放抗原, 增强免疫原性。在GL261小鼠

胶质瘤模型中发现49% SPIONs保留在肿瘤区域, 成功抑制肿瘤生长, 并显著增加细胞毒性T淋巴细胞的浸润, 同时淋巴结的免疫状态也发生变化, 说明磁热疗法可能诱导全身抗肿瘤免疫反应, 为磁热-免疫联合治疗提供了新策略。这些研究表明, 磁热疗可通过局部加热直接杀伤肿瘤细胞, 并借助热应激促进免疫细胞向肿瘤区域的浸润, 激活抗肿瘤免疫应答。这种热消融与免疫激活的双重效应共同作用, 有助于打破肿瘤的免疫逃逸, 从而显著提升免疫治疗的效果。

2.2.7 耳聋治疗

噪音引起的感音神经性听力损失是一种由于长期或高强度噪音暴露引发的听力损伤, 主要通过损伤耳蜗毛细胞、引发氧化应激、炎症反应和钙离子失衡来实现^[56]。有研究表明, 肠道菌群的组成变化与听力损失的进展相关^[57]。Guo等人^[14]研究了SPIONs组装体(superparamagnetic iron oxide nanoparticle assembly, SPIOCA)在噪音性听力损失中的潜在保护作用(图6)。SPIOCA以三氧化二铁为核心, 羧甲基纤维素作为包覆剂。SPIOCA展现出优良的生物安全性, 且能够有效抵御胃酸的降解。口服SPIOCA可以抑制耳蜗内的免疫炎症反应, 有效保护噪声诱导的听力损失和耳蜗毛细胞缺失。SPIOCA通过调节肠道微生物群, 减少噪音

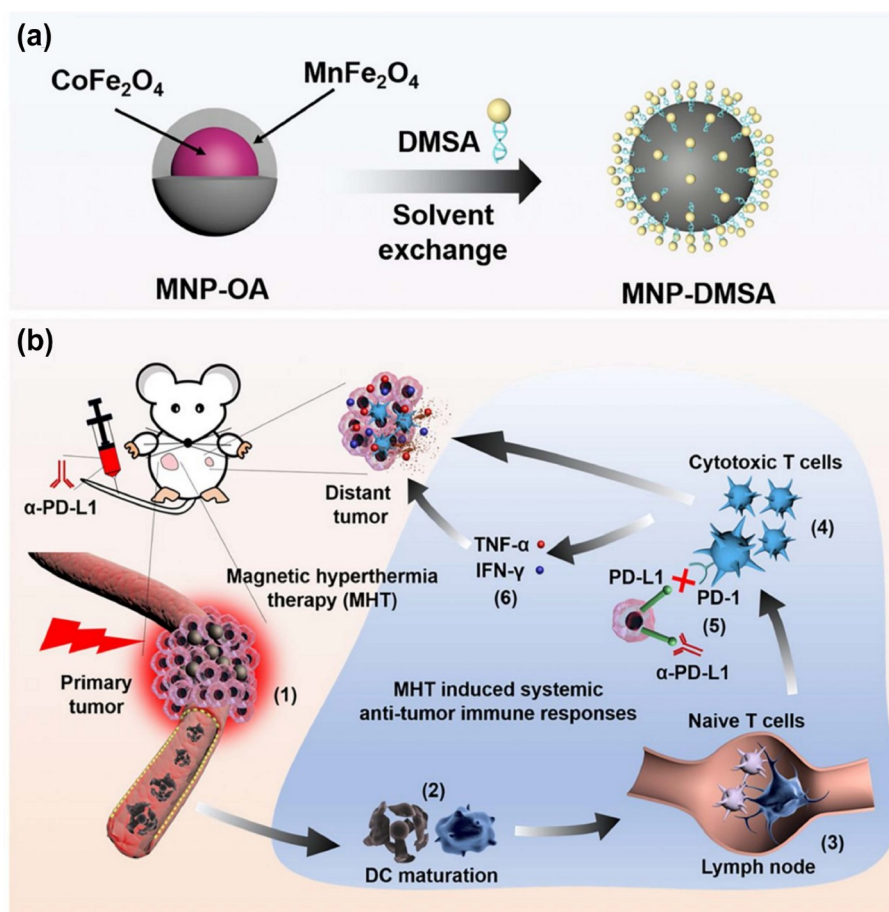


图 5 (a) CoFe_2O_4 与 MnFe_2O_4 纳米颗粒的示意图及进一步的MNP-DMSA合成。(b) MHT联合 α -PD-L1治疗诱导的抗转移瘤免疫反应机制(CoFe_2O_4 : 钴铁氧体; MnFe_2O_4 : 锰铁氧体; MNP-OA: 油酸修饰的磁性纳米颗粒; DMSA: 2,3-二巯基丁二酸; MNP-DMSA: DMSA修饰的磁性纳米颗粒; α -PD-L1: 抗PD-L1抗体; PD-1: 程序性死亡受体1; PD-L1: 程序性死亡配体1; $\text{TNF-}\alpha$: 肿瘤坏死因子- α ; $\text{IFN-}\gamma$: 干扰素- γ)。图片引自文献[54], Copyright©2020, American Chemical Society

Figure 5 (a) A schematic diagram of CoFe_2O_4 @ MnFe_2O_4 nanoparticles and further MNP-DMSA synthesis. (b) The mechanism of anti-tumor immune responses to metastatic tumors, which are induced by MHT in combination with α -PD-L1 treatment (CoFe_2O_4 : cobalt ferrite; MnFe_2O_4 : manganese ferrite; MNP-OA: oleic acid-modified magnetic nanoparticles; DMSA: 2,3-dimercaptosuccinic acid; MNP-DMSA: DMSA-modified magnetic nanoparticles; α -PD-L1: anti-PD-L1 antibody; PD-1: programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed death-ligand 1; $\text{TNF-}\alpha$: tumor necrosis factor- α ; $\text{IFN-}\gamma$: interferon- γ). The figures are from ref. [54]. Copyright ©2020, American Chemical Society.

暴露引起的有害菌增殖, 维持益生菌数量, 从而保持肠道微环境的稳态。通过抑制肠道炎症和氧化应激反应, SPIOCA保护肠道屏障的完整性, 减少促炎因子向血液的转运, 从而最终保护内耳的听力功能。此外, SPIOCA特异性诱导拟杆菌丰度增加, 通过调节肠-内耳轴中的鞘脂代谢, 进一步增强了听力保护效果。

2.2.8 趋磁细菌

趋磁细菌是一类能够在体内合成磁性纳米颗粒(磁小体), 并利用这些颗粒感知地磁场、进行定向移动和导航的原核微生物, 其趋磁性现象最早由Blake-

more系统报道^[58]。磁小体矿物核心通常为磁铁矿或胶黄铁矿(Fe_3S_4), 并常以链状有序排列, 从而在细胞尺度上形成稳定的磁矩, 使细菌得以沿地磁场方向进行定向迁移^[59,60]。磁小体的生物合成与遗传调控机制, 长期以来一直是生物矿化领域的研究重点。Yoza等人^[61]通过将聚合物逐级修饰于磁性细菌颗粒表面, 利用其表面高密度胺基与DNA之间的强静电作用, 显著提升DNA的结合能力, 并借助磁性实现快速分离与高效洗脱, 从而大幅提高DNA提取的整体效率。Herborn等人^[62]对其作为MRI对比剂的可行性进行了评估, 结果显示其具备显著的 T_2 对比增强潜力, 并为后续细胞与

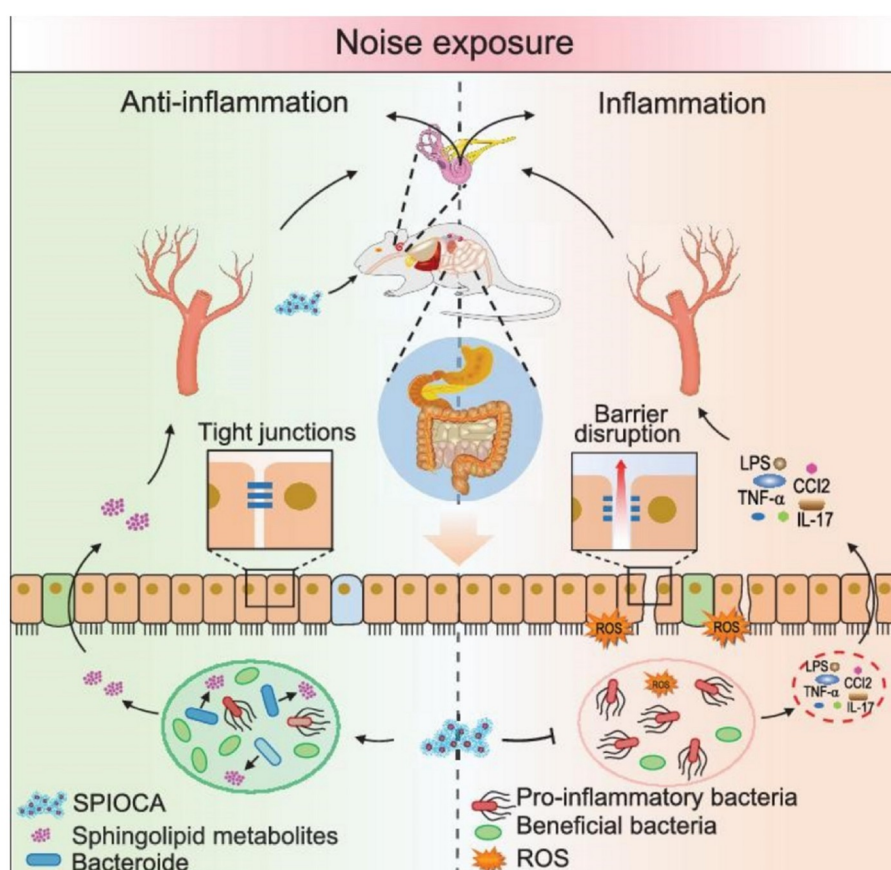


图 6 SPIOCA调控“微生物群-肠道-内耳”轴以发挥听力保护作用的机制示意图(SPIOCA: 超顺磁性氧化铁纳米颗粒组装体; 鞘脂代谢物; 拟杆菌; 促炎细菌; 有益细菌). 图片引自文献[14], Copyright©2024, The Author(s). Published by Oxford University Press on behalf of China Science Publishing & Media Ltd.

Figure 6 Schematic illustration of the mechanism through which SPIOCA regulates the microbiota-gut-inner ear axis for hearing protection (SPIOCA: superparamagnetic iron oxide nanoparticle assembly; sphingolipid metabolites; bacteroides; pro-inflammatory bacteria; beneficial bacteria). The figures are from ref. [14]. Copyright©2024, The Author(s). Published by Oxford University Press on behalf of China Science Publishing & Media Ltd.

动物验证奠定基础. Alphandéry等人^[63]进一步在体内外实验中证明磁小体链不仅可在体外高效杀伤肿瘤细胞, 在小鼠肿瘤内注射后亦能通过多次磁热循环实现肿瘤清除, 提示其作为生物源磁热治疗剂具有重要的转化潜力. 因此, 磁小体并非仅是生物来源的SPIONs替代物, 更是一种可遗传编程、可实现规模化制备和精确表面工程化的磁性纳米单元, 为一体化平台构建提供独特材料基础.

2.2.9 工程放大与临床转化

铁氧化物与传统铁基药物不同, 其活性成分通常为纳米尺寸的铁氧化物颗粒, 缺乏明确的分子结构.

这类药物的粒径、组成和结构在颗粒间存在差异, 且直接影响其性能与安全性. 如水合粒径小于6~8 nm时部分可通过肾脏清除, 而较大颗粒更易在肝脾蓄积, 可能引起长期残留、影像干扰或铁过载风险^[64,65]. 因此, 实现铁氧化物的可控制备是关键^[64]. 传统共沉淀法制备的产物均一性有限^[66], 目前通过连续流动合成与高温热分解技术相结合, 已能实现高质量铁氧化物的稳定、规模化制备^[67], 为保障产品批次间一致性与性能奠定了工程基础.

在临床转化方面, SPIONs面临多重挑战: 作为补铁剂, 其成本与用药便利性不如口服补铁剂, 且与某些现有静脉铁剂相似, 存在低磷血症等安全性争议^[68];

在作为成像对比剂时, 需与成熟的钆基试剂竞争^[69]; 若进一步赋予其诊疗一体化等复杂功能, 则会增加研发难度与监管审批的不确定性^[70]. 因此, 通过合成工艺的标准化、体内复杂行为的系统解析、临床定位的精准化以及监管科学的协同发展, 铁基药物面临的生产、安全与转化瓶颈能够被逐一突破, 并最终推动其临床价值的真正实现. 安全性是铁氧化物临床转化的前提. 纳米颗粒进入体内后易形成蛋白冠, 改变其免疫识别与器官分布行为. 其临床安全性主要取决于体内清除途径与铁释放动力学: 尽管降解产物可参与机体铁代谢, 具有一定生物相容性, 但过量游离铁释放可能通过氧化应激引发自由基损伤, 也可能涉及超敏反应、补体激活等免疫相关机制^[71].

2.3 铁络合物药物

铁络合物具有可调控的配位结构和优异的氧化还原性能, 在多种疾病诊疗中发挥着重要作用. 典型铁络合物如普鲁士蓝(Prussian blue, PB)和二茂铁, 已被广泛用于构建多功能治疗平台. PB拥有稳定的混合价态结构和显著的近红外吸收能力, 兼具抗氧化、PTT和MRI增强等多重功能; 而二茂铁则具有独特的金属有机结构, 可高效生成ROS, 在肿瘤治疗、化疗协同和抗疟等领域具有重要潜力.

2.3.1 普鲁士蓝

PB最早由Diesbach和Dippel于18世纪发现, 最初被用于绘画颜料和纺织染料, 随后其应用逐渐拓展至医药领域^[72]. PB的化学式为 $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$, 其结构为 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的混合价六氰高铁. 低自旋 Fe^{2+} 与C原子相连, 高自旋 Fe^{3+} 与PB结构中的N原子相连. 每个 $\text{Fe}^{2+}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{Fe}^{3+}$ 结构单元有5个未配对电子, PB结构中存在冗余的 Fe^{3+} 位点, 可以进行多功能修饰^[73]. PBNPs可作为多酶模拟物和ROS清除剂发挥生物学功能^[74,75]. PBNPs中 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 之间的电荷转移跃迁使其在712 nm处具有较强的NIR吸收峰, 因此, PBNPs具有优异的光热转换能力, 广泛应用于PTT^[76]. 此外PBNPs也可作为MRI对比剂, 在 T_1 加权成像中提供显著的信号增强^[77,78].

Feng等人^[79]研究了不同尺寸和晶体形态的PBNPs在多酶催化和MRI中的应用. 结果表明, 颗粒的尺寸和晶体结构对其催化活性和MRI成像效果有显著影响.

较小的颗粒显示出较高的催化活性, 而较大颗粒则在成像中具有更强的对比度. Long等人^[80]研究了仿生PB纳米复合物在三阴性乳腺癌治疗中的应用, 结合了化疗、PTT和免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD). 该复合物通过顺铂的靶向递送和PB的光热效应, 不仅直接杀伤癌细胞, 还通过促进免疫系统激活增强免疫反应, 有效抑制肿瘤生长. 实验结果表明, 仿生PB纳米复合物在小鼠模型中显示出优异的抗肿瘤效果, 并具有良好的生物相容性和较低的副作用, 为精准治疗和免疫治疗结合的癌症治疗提供了新思路. Bai等人^[81]开发了一种新型的两性离子修饰中空介孔PBNPs, 结合了化疗、PTT和ICD的多重治疗机制, 针对急性髓性白血病进行靶向治疗. 该纳米复合物通过顺铂的靶向释放和PB的光热效应增强了治疗效果, 同时通过诱导ICD激活免疫反应, 提高抗肿瘤效果. 在体内小鼠模型中, 该治疗策略有效抑制了肿瘤生长, 并展现出较好的生物相容性和安全性, 具有广泛的临床应用潜力. 这些研究表明, PBNPs在肿瘤治疗中的应用展现出显著的多模态治疗潜力, 特别是在结合化疗、PTT和ICD的综合策略下, 能够有效增强治疗效果. 通过尺寸调控与表面修饰, PBNPs显著增强了靶向递送效率、催化活性及MRI对比度, 同时改善了治疗效果并减少了副作用. 磁热效应、光热效应和ICD的协同作用, 使PBNPs不仅能够直接杀伤肿瘤细胞, 还通过激活免疫反应有效克服肿瘤免疫逃逸, 增强治疗效果. 这些特性使得PBNPs成为精准癌症治疗中极具应用潜力的材料.

2.3.2 二茂铁及其衍生物

二茂铁是一种金属有机框架, 具有18电子三明治结构、可逆 $\text{Fe}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$ 氧化还原行为及良好的空气/热稳定性. 二茂铁及其衍生物被广泛用于有机金属催化、电化学与材料领域, 并在生物医药(如前药设计与活性氧调控)中展现应用潜力^[82-85]. 在癌症治疗中, 二茂铁通过其铁中心的氧化还原反应产生ROS, 如羟基自由基和过氧化氢, 这些ROS能够对癌细胞造成氧化损伤, 进而诱导癌细胞死亡. 二茂铁还能够通过与其他化疗药物联合使用, 增强其抗肿瘤效果. 通过在其结构上加入不同的金属取代物(如钴、镍等)或功能性配体(如氮、氧或硫配体)得到二茂铁衍生物, 来改变其电子性质和亲脂性, 增强其对癌细胞的渗透性和抗

癌活性。这些衍生物通常表现出比二茂铁本身更强的生物活性^[82]。Lu等人^[86]研究了二茂铁连接紫杉醇前药在化疗与铁死亡治疗相结合中的应用。该前药结合了紫杉醇的抗癌作用和二茂铁引发的铁死亡效应,通过生成ROS增强了抗癌活性(图7)。在体外和小鼠模型中,二茂铁-紫杉醇前药展示了显著的抗肿瘤效果,能够有效抑制肿瘤生长并减少副作用。其具有良好的生物相容性和较低的毒性,成为一种有前景的抗癌药物,特别是在对抗耐药性肿瘤方面具有潜力。

疟疾,尤其是由疟原虫引起的疟疾,已经出现了传统治疗药物如氯喹的耐药性。通过化学合成方法,将二茂铁与氯喹分子结合,得到了一种新的二茂铁-氯喹类似物即ferroquine (FQ)。该类似物结合了二茂铁的铁金属中心和氯喹的抗疟效果,在体外实验中,FQ显著

抑制了耐药性疟原虫的生长,且在小鼠模型中有效减少了疟原虫数量并提高了治疗效果,展示了比传统氯喹更强的抗疟活性^[87,88]。Stringer等人^[89]研究了通过引入多胺链来增强FQ衍生物的抗疟效果。研究发现,这些衍生物能够有效抑制耐药性疟原虫的生长,并通过氧化还原反应生成自由基,破坏疟原虫细胞,抑制其增殖。FQ衍生物表现出较低的毒性和良好的生物相容性,有望成为抗疟药物的新候选物,特别是在对抗耐药性疟疾方面具有显著优势。

2.4 铁稳态调控

铁稳态是机体维持铁代谢需求与避免铁介导氧化损伤之间的动态平衡,其调控涵盖铁的吸收、转运、储存及回收利用等全过程^[26]。外源性补铁(包括铁基纳

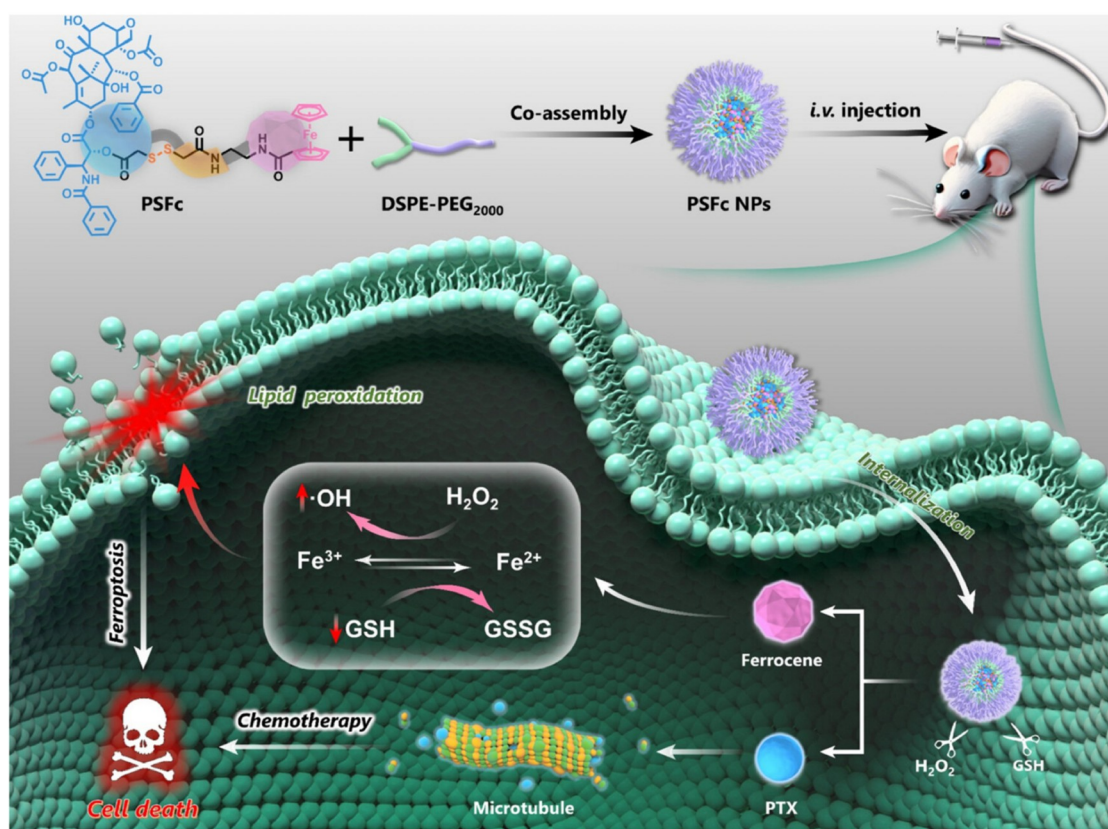


图7 PSFc纳米颗粒的制备和结合铁死亡治疗和化疗的抗肿瘤应用示意图(PSFc: 含二茂铁的聚合物前药; DSPE-PEG2000: 1,2-二硬脂酰-sn-甘油-3-磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000; 二茂铁; PTX: 紫杉醇; GSH: 还原型谷胱甘肽; GSSG: 氧化型谷胱甘肽)。图片引自文献^[86], Copyright©2024, American Chemical Society

Figure 7 Schematic depiction of preparation and antitumor application through combining ferroptosis therapy and chemotherapy of PSFc NPs (PSFc: ferrocene-containing polymeric prodrug; DSPE-PEG2000: 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-polyethylene glycol 2000; ferrocene; PTX: paclitaxel; GSH: reduced glutathione; GSSG: oxidized glutathione). The figures are from ref. ^[86]. Copyright©2024, American Chemical Society.

米材料降解释放的铁离子)最终均汇入该代谢网络;一旦铁负荷超出机体的缓冲能力,将导致非转铁蛋白结合铁/可交换铁池水平升高,进而可能诱发ROS生成与脂质过氧化等风险^[90,91]。不同铁基药物对铁稳态的干扰环节存在差异:口服铁剂的影响主要受胃肠道吸收波动及铁调素-铁转运蛋白轴的反馈调节制约^[92,93],而静脉铁剂与铁基纳米颗粒则更依赖于蛋白冠重塑、MPS摄取以及溶酶体内的铁释放动力学^[94,95]。

2.4.1 铁离子药物的稳态调控

口服补铁剂的疗效与风险主要由胃肠吸收波动及铁调素-铁转运蛋白轴介导的铁稳态反馈共同决定^[93],毒性多表现为与游离铁离子相关的胃肠刺激、氧化应激及长期铁负荷累积^[92,96];因此,相关研究应聚焦于提升吸收的可预测性并降低局部游离铁离子峰值暴露,例如,通过缓释/肠溶或络合递送策略改善耐受性与依从性,并结合铁调素动态特征实施个体化间歇给药,在补铁效率与稳态扰动之间取得平衡^[92,97]。静脉补铁剂作为复杂胶体,其体内命运受蛋白冠重塑与MPS摄取主导,溶酶体内铁释放动力学决定稳态扰动强度^[94,98],风险集中于非转铁蛋白结合铁峰值驱动的氧化应激与输注相关免疫反应^[90,99]。据此,未来的发展方向在于降低异常蛋白吸附/补体激活倾向,并将非转铁蛋白结合铁/游离铁暴露、氧化应激指标与临床不良事件纳入联动评价^[71]。

2.4.2 铁氧化物药物的稳态调控

铁氧化物对比剂进入血液后,其体内命运首先被生物分子/蛋白冠重塑:冠层决定了颗粒的生物学身份,进而影响补体沉积、调理素介导的吞噬以及MPS对其识别与清除;体内分布呈现显著的肝脾富集特征^[100]。被吞噬细胞摄取后,颗粒在溶酶体酸性环境中逐步降解,释放的铁离子进入细胞可交换铁池,进而被铁蛋白封存或经膜蛋白外排,触发细胞与全身铁稳态的代谢反馈^[95,101]。毒性往往呈现双向来源:快速溶出/过快铁释放可能抬升局部游离铁池并放大Fenton反应,加大相关氧化应激与脂质过氧化风险;而缓慢降解/长期滞留则更易造成肝脾等组织的持久负荷与慢性炎症或细胞器应激^[102]。

免疫调节型铁氧化物药物通常呈现更明显的免疫器官与吞噬细胞优先分布,其细胞内处理与溶酶体释

放可通过改变游离铁池与细胞氧化还原状态,驱动巨噬细胞极化重编程及炎症因子谱重塑^[103~105]。对应的安全性风险除铁相关氧化应激外,还需关注补体激活与输注相关急性反应等免疫学事件^[71]。未来可通过表面工程与可控蛋白冠策略降低MPS/补体介导的非特异反应,并结合可降解、可清除的铁氧化物设计与可编程溶酶体释放动力学,实现更可预测的肝脾摄取清除,减少长期残留^[102,106]。

2.4.3 铁络合物药物的稳态调控

PBNPs进入体内后,其生物学路径通常始于表面蛋白冠的形成,这一生物学身份使其被单核吞噬系统优先识别和摄取;随后颗粒经由内吞-溶酶体通路降解,释放的铁离子进入细胞铁池,从而触发机体的铁稳态反馈^[107,108]。其潜在毒性多为铁离子释放过程可能引发的Fenton反应与氧化应激损伤及颗粒在肝脾等组织中长期滞留所导致的慢性负荷及炎症风险^[109]。二茂铁类分子的体内行为依赖于代谢转化与局部氧化还原环境,其药效与毒性常与氧化还原电位相关,可通过ROS生成等过程影响细胞铁应激通路,主要风险为氧化应激相关的组织损伤^[110]。未来可通过精细结构设计调节其氧化还原特性,以降低非靶向氧化损伤^[111]。

3 总结与展望

几个世纪以来,铁元素在生物体内的重要生理作用一直受到广泛关注。作为一种重要的治疗手段,铁基药物不断向多功能化方向发展,其应用已由最初的单一补铁功能,逐步拓展至慢性肾脏病治疗、MRI分子成像、肿瘤靶向治疗、热疗、感音性耳聋干预以及抗疟等多个领域。这一趋势不仅彰显了铁在机体内维持正常生理功能的重要性,也推动铁基药物向多功能化、精细化方向发展。然而,要实现铁基药物广泛而安全的临床应用,还面临许多困难与挑战。首先,现阶段在铁基药物的制备方法中,化学共沉淀法仍是主流,其存在颗粒尺寸分布不均的问题^[112]。其次,铁基药物相关副作用仍不容忽视,特别是在铁过载条件下,细胞内易触发Fenton反应^[113],产生ROS,从而导致氧化应激和细胞毒性,进而损伤肝、肾、肺等多个器官^[91]。此外,铁死亡作为一种新型程序性细胞死亡形式,已

被证实与中枢神经系统疾病^[114]、代谢性疾病^[115]、缺血再灌注损伤^[116]及传染病^[117]等病理过程密切相关。铁基药物纳米颗粒还可能通过诱导ROS的生成, 导致细胞内氧化应激水平升高, 从而引发细胞毒性^[118]。部分铁基药物纳米颗粒还存在稳定性不足、选择性和靶向性差等问题, 限制了其临床转化^[119], 提示后续研究需系统评估其药代动力学与毒理特性。

随着医学、材料科学和分析检测技术的不断进步, 铁基药物的结构与功能有望持续优化, 从而进一步提升其治疗效果、靶向性及安全性。特别是在智能诊

疗一体化、新型口服制剂^[120]、多模式联合治疗^[121]以及可降解生物材料构建^[122]等研究领域, 铁基药物有望展现更广阔的应用前景, 成为精准医疗体系中的重要组成部分。伴随先进制备技术的持续涌现, 铁基药物在工艺优化与质量可控性方面的瓶颈问题正逐步被突破。例如, 磁致内热共沉淀工艺^[14]得到的纳米粒子分散更加均匀, 具有更好的生物安全性。随着制备工艺的进一步优化, 铁基药物将有望实现安全性和有效性的有机统一, 为治疗癌症等困扰人类健康的重大疾病作出更大贡献。

参考文献

- Kudratova Z E, Muxamadiyeva L A, Hamidova Z A. The importance of Iron in the body's metabolic processes. *Glob Scie Revi*, 2023, 15: 46–51
- Aisen P. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33: 940–959
- Ni S, Yuan Y, Kuang Y, et al. Iron metabolism and immune regulation. *Front Immunol*, 2022, 13: 816282
- Han J T. Overview of the research and application of magnetite (in Chinese). *Tradit Chin Med Res*, 2008, 21: F0004 [韩军涛. 磁石的研究应用概述. *中医研究*, 2008, 21: F0004]
- Poskitt E M E. Early history of iron deficiency. *Br J Haematol*, 2003, 122: 554–562
- Blaud P. Sur les maladies chlorotiques et sur un mode de traitement spécifique dans ces affections. *Rev Med Franc Etrang*, 1832, 45: 357–367
- Baynes R D, Bothwell T H. Iron deficiency. *Annu Rev Nutr*, 1990, 10: 133–148
- Lin W J, Lee S A. A novel iron-conjugated acid-modified chitosan derivatives as an oral phosphate binding agent to improve phosphorus adsorption efficacy *in vitro* and *in vivo*, synthesis and their characterization. *Carbohydrate Polym*, 2019, 212: 378–386
- Basu U, Roy M, Chakravarty A R. Recent advances in the chemistry of iron-based chemotherapeutic agents. *Coord Chem Rev*, 2020, 417: 213339
- Wang R, Chen H, Yan W, et al. Ferrocene-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, mechanisms of action and structure-activity relationships. *Eur J Med Chem*, 2020, 190: 112109
- Wei H, Bruns O T, Kaul M G, et al. Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 2325–2330
- Li J, Feng Z, Gu N, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles assembled magnetic nanobubbles and their application for neural stem cells labeling. *J Mater Sci Tech*, 2021, 63: 124–132
- Beik J, Abed Z, Ghoreishi F S, et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications. *J Control Release*, 2016, 235: 205–221
- Guo Z, Wu Y, Chen B, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle regulates microbiota-gut-inner ear axis for hearing protection. *Natl Sci Rev*, 2024, 11: nwae100
- Henry D H, Dahl N V, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist*, 2007, 12: 231–242
- Froessler B, Collingwood J, Hodyl N A, et al. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14: 115
- Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *HemoDial Int*, 2017, 21
- Aycicek A, Koc A, Oymak Y, et al. Ferrous sulfate (Fe^{2+}) had a faster effect than did ferric polymaltose (Fe^{3+}) on increased oxidant status in children with iron-deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36: 57–61
- McCullough P A, Uhlig K, Neylan J F, et al. Usefulness of oral ferric citrate in patients with iron-deficiency anemia and chronic kidney disease

- with or without heart failure. *Am J Cardiol*, 2018, 122: 683–688
- 20 Lewis J B, Sika M, Koury M J, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26: 493–503
 - 21 Cuenca J, García-Erce J A, Martínez A A, et al. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: Preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2005, 125: 342–347
 - 22 Kochhar P K, Kaundal A, Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A randomized clinical trial. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 39: 504–510
 - 23 Thomsen L L, Nordfjeld K, Andreasen H. Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther*, 2012, 6: 43
 - 24 Mentz R J, Garg J, Rockhold F W, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *N Engl J Med*, 2023, 389: 975–986
 - 25 Davidsson L, Tanumihardjo S. New frontiers in science and technology: Nuclear techniques in nutrition. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 691S–695S
 - 26 Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823: 1434–1443
 - 27 Ru Q, Li Y, Chen L, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: Mechanisms and therapeutic prospects. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 271
 - 28 Bruehlmeier M, Leenders K L, Vontobel P, et al. Increased cerebral iron uptake in Wilson's disease: A ^{52}Fe -citrate PET study. *J Nucl Med*, 2000, 41: 781–787
 - 29 Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, et al. Kinetic analysis of ^{52}Fe -labelled iron(III) hydroxide-sucrose complex following bolus administration using positron emission tomography. *Br J Haematol*, 1999, 104: 288–295
 - 30 Grimes A J, Hutt M S R. Metabolism of ^{59}Fe -dextran complex in human subjects. *Br Med J*, 1957, 2: 1074–1077
 - 31 Rockenberger J, Scher E C, Alivisatos A P. A new nonhydrolytic single-precursor approach to surfactant-capped nanocrystals of transition metal oxides. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 11595–11596
 - 32 Hyeon T, Lee S S, Park J, et al. Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 12798–12801
 - 33 Jia Q, Zeng J, Qiao R, et al. Gelification: An effective measure for achieving differently sized biocompatible Fe_3O_4 nanocrystals through a single preparation recipe. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 19512–19523
 - 34 Li Z, Bai R, Yi J, et al. Designing smart iron oxide nanoparticles for MR imaging of tumors. *Chem BioMed Imag*, 2023, 1: 315–339
 - 35 Aisida S O, Akpa P A, Ahmad I, et al. Bio-inspired encapsulation and functionalization of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Eur Polym J*, 2020, 122: 109371
 - 36 Lu K, Zhang R, Wang H, et al. PEGylated ultrasmall iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for vascular imaging and real-time monitoring. *ACS Nano*, 2025, 19: 3519–3530
 - 37 Zhao Z, Zhou Z, Bao J, et al. Octapod iron oxide nanoparticles as high-performance T2 contrast agents for magnetic resonance imaging. *Nat Commun*, 2013, 4: 2266
 - 38 Vassallo M, Martella D, Barrera G, et al. Improvement of hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles by surface coating. *ACS Omega*, 2023, 8: 2143–2154
 - 39 Leal M P, Muñoz-Hernández C, Berry C C, et al. *In vivo* pharmacokinetics of T₂ contrast agents based on iron oxide nanoparticles: Optimization of blood circulation times. *RSC Adv*, 2015, 5: 76883–76891
 - 40 Kong F, Bai H, Ma M, et al. Fe_3O_4 @Pt nanozymes combining with CXCR4 antagonists to synergistically treat acute myeloid leukemia. *Nano Today*, 2021, 37: 101106
 - 41 Sun Y, Shi F, Niu Y, et al. Fe_3O_4 @OA@Poloxamer nanoparticles lower triglyceride in hepatocytes through liposuction effect and nano-enzyme effect. *Colloids Surf B-Biointerfaces*, 2019, 184: 110528
 - 42 Geninatti Crich S, Cabella C, Barge A, et al. *In vitro* and *in vivo* magnetic resonance detection of tumor cells by targeting glutamine transporters with Gd-based probes. *J Med Chem*, 2006, 49: 4926–4936
 - 43 Pasquini L, Napolitano A, Visconti E, et al. Gadolinium-based contrast agent-related toxicities. *CNS Drugs*, 2018, 32: 229–240
 - 44 Shen Z, Chen T, Ma X, et al. Multifunctional theranostic nanoparticles based on exceedingly small magnetic iron oxide nanoparticles for T₁-weighted magnetic resonance imaging and chemotherapy. *ACS Nano*, 2017, 11: 10992–11004
 - 45 Chen B, Guo Z, Guo C, et al. Moderate cooling coprecipitation for extremely small iron oxide as a pH dependent T₁-MRI contrast agent.

- Nanoscale, 2020, 12: 5521–5532
- 46 Bai C, Jia Z, Song L, et al. Time-dependent T₁-T₂ switchable magnetic resonance imaging realized by c(RGDyK) modified ultrasmall Fe₃O₄ nanoprobes. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1802281
- 47 Lu H, Chen A, Zhang X, et al. A pH-responsive T₁-T₂ dual-modal MRI contrast agent for cancer imaging. *Nat Commun*, 2022, 13: 7948
- 48 Xie H, Zhu Y, Jiang W, et al. Lactoferrin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a specific MRI contrast agent for detection of brain glioma *in vivo*. *Biomaterials*, 2011, 32: 495–502
- 49 Gao L, Zhuang J, Nie L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nat Nanotech*, 2007, 2: 577–583
- 50 Rivero M, Hu J, Jaque D, et al. Compositional tuning of light-to-heat conversion efficiency and of optical properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *J Phys Chem C*, 2018, 122: 16389–16396
- 51 Curcio A, Silva A K A, Cabana S, et al. Iron oxide nanoflowers @ CuS hybrids for cancer tri-therapy: interplay of photothermal therapy, magnetic hyperthermia and photodynamic therapy. *Theranostics*, 2019, 9: 1288–1302
- 52 Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neuro Oncol*, 2011, 103: 317–324
- 53 Wang Y, Zou L, Qiang Z, et al. Enhancing targeted cancer treatment by combining hyperthermia and radiotherapy using Mn-Zn ferrite magnetic nanoparticles. *ACS BioMater Sci Eng*, 2020, 6: 3550–3562
- 54 Pan J, Hu P, Guo Y, et al. Combined magnetic hyperthermia and immune therapy for primary and metastatic tumor treatments. *ACS Nano*, 2020, 14: 1033–1044
- 55 Carter T J, Agliardi G, Lin F Y, et al. Potential of magnetic hyperthermia to stimulate localized immune activation. *Small*, 2021, 17: 2005241
- 56 Basner M, Babisch W, Davis A, et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet*, 2014, 383: 1325–1332
- 57 Kondo T, Saigo S, Ugawa S, et al. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharides on the inner ear of DBA/2 J mice with early-onset progressive hearing loss. *J Nutr Biochem*, 2020, 75: 108247
- 58 Blakemore R. Magnetotactic Bacteria. *Science*, 1975, 190: 377–379
- 59 Faivre D, Godec T U. From bacteria to mollusks: The principles underlying the biomineralization of iron oxide materials. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 4728–4747
- 60 Yang Y Z, He S Y, Gu N. The operons and genes related to magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2020, 65: 463–474 [杨一子, 何世颖, 顾宁. 趋磁细菌磁小体合成的相关操纵子和基因. 科学通报, 2020, 65: 463–474]
- 61 Yoza B, Arakaki A, Matsunaga T. DNA extraction using bacterial magnetic particles modified with hyperbranched polyamidoamine dendrimer. *J Biotechnol*, 2003, 101: 219–228
- 62 Herborn C U, Papanikolaou N, Reszka R, et al. Magnetosomes as biological model for iron binding: Relaxivity determination with MRI. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr N*, 2003, 175: 830–834
- 63 Alphonchéry E, Faure S, Seksek O, et al. Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy. *ACS Nano*, 2011, 5: 6279–6296
- 64 Wang N, Zeng J F, Gao M Y. Clinical translation and development prospects of iron oxide nanoparticles (in Chinese). *Chin J Radiol*, 2025, 59: 1221–1226 [王宁, 曾剑峰, 高明远. 纳米氧化铁的临床转化与发展前景. 中华放射学杂志, 2025, 59: 1221–1226]
- 65 Soo Choi H, Liu W, Misra P, et al. Renal clearance of quantum dots. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 1165–1170
- 66 Pereira C, Pereira A M, Fernandes C, et al. Superparamagnetic MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles: Tuning the particle size and magnetic properties through a novel one-step coprecipitation route. *Chem Mater*, 2012, 24: 1496–1504
- 67 Chen L, Gao Y, Ge J, et al. A clinically translatable kit for MRI/NMI dual-modality nanoprobes based on anchoring group-mediated radiolabeling. *Nanoscale*, 2023, 15: 3991–3999
- 68 Magagnoli J, Knopf K, Hrushesky W J, et al. Ferric carboxymaltose (FCM)-associated hypophosphatemia (HPP): A systematic review. *Am J Hematol*, 2025, 100: 840–846
- 69 Shakeri-Zadeh A, Bulte J W M. Imaging-guided precision hyperthermia with magnetic nanoparticles. *Nat Rev Bioeng*, 2025, 3: 245–260
- 70 Si G, Du Y, Tang P, et al. Unveiling the next generation of MRI contrast agents: Current insights and perspectives on ferumoxytol-enhanced MRI. *Natl Sci Rev*, 2024, 11: nwae057
- 71 Van Doren L, Steinheiser M, Boykin K, et al. Expert consensus guidelines: Intravenous iron uses, formulations, administration, and management of reactions. *Am J Hematol*, 2024, 99: 1338–1348

- 72 Kraft A. On the discovery and history of Prussian blue. *Bull Hist Chem*, 2008, 33: 61–67
- 73 Lu K, Zhu X Y, Li Y, et al. Progress in the preparation of Prussian blue-based nanomaterials for biomedical applications. *J Mater Chem B*, 2023, 11: 5272–5300
- 74 Zhang W, Hu S, Yin J J, et al. Prussian blue nanoparticles as multienzyme mimetics and reactive oxygen species scavengers. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 5860–5865
- 75 Zhao J, Cai X, Gao W, et al. Prussian blue nanozyme with multienzyme activity reduces colitis in mice. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 26108–26117
- 76 Fu G, Liu W, Feng S, et al. Prussian blue nanoparticles operate as a new generation of photothermal ablation agents for cancer therapy. *Chem Commun*, 2012, 48: 11567–11569
- 77 Cai X, Gao W, Ma M, et al. A Prussian blue-based core-shell hollow-structured mesoporous nanoparticle as a smart theranostic agent with ultrahigh pH-responsive longitudinal relaxivity. *Adv Mater*, 2015, 27: 6382–6389
- 78 Kale S S, Burga R A, Sweeney E E, et al. Composite iron oxide-Prussian blue nanoparticles for magnetically guided T₁-weighted magnetic resonance imaging and photothermal therapy of tumors. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 6413–6424
- 79 Feng K, Zhang J, Dong H, et al. Prussian blue nanoparticles having various sizes and crystallinities for multienzyme catalysis and magnetic resonance imaging. *ACS Appl Nano Mater*, 2021, 4: 5176–5186
- 80 Long Y, Fan J, Zhou N, et al. Biomimetic Prussian blue nanocomplexes for chemo-photothermal treatment of triple-negative breast cancer by enhancing ICD. *Biomaterials*, 2023, 303: 122369
- 81 Bai H, Sun Q, Kong F, et al. Zwitterion-functionalized hollow mesoporous Prussian blue nanoparticles for targeted and synergetic chemo-photothermal treatment of acute myeloid leukemia. *J Mater Chem B*, 2021, 9: 5245–5254
- 82 Ornelas C. Application of ferrocene and its derivatives in cancer research. *New J Chem*, 2011, 35: 1973–1985
- 83 Kealy T J, Pauson P L. A new type of organo-iron compound. *Nature*, 1951, 168: 1039–1040
- 84 Miller S A, Tebbboth J A, Tremaine J F. 114. dicyclopentadienyliron. *J Chem Soc*, 1952, 632–635
- 85 Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting M C, et al. The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 2125–2126
- 86 Lu S, Hao D, Meng Q, et al. Ferrocene-conjugated paclitaxel prodrug for combined chemo-ferroptosis therapy of cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 47325–47336
- 87 Biot C, Glorian G, Maciejewski L A, et al. Synthesis and antimalarial activity *in vitro* and *in vivo* of a new ferrocene-chloroquine analogue. *J Med Chem*, 1997, 40: 3715–3718
- 88 Domarle O, Blampain G, Agniet H, et al. *In vitro* antimalarial activity of a new organometallic analog, ferrocene-chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 540–544
- 89 Stringer T, Wiesner L, Smith G S. Ferroquine-derived polyamines that target resistant Plasmodium falciparum. *Eur J Med Chem*, 2019, 179: 78–83
- 90 Garbowski M W, Cabantchik I, Hershko C, et al. The clinical relevance of detectable plasma iron species in iron overload states and subsequent to intravenous iron-carbohydrate administration. *Am J Hematol*, 2023, 98: 533–540
- 91 Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 202: 199–211
- 92 Moretti D, Goede J S, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*, 2015, 126: 1981–1989
- 93 Stoffel N U, Zeder C, Brittenham G M, et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*, 2020, 105: 1232–1239
- 94 Krupnik L, Avaro J, Liebi M, et al. Iron-carbohydrate complexes treating iron anaemia: Understanding the nano-structure and interactions with proteins through orthogonal characterisation. *J Control Release*, 2024, 368: 566–579
- 95 Wang N, Zhou D, Xu K, et al. Iron homeostasis-regulated adaptive metabolism of pegylated ultrasmall iron oxide nanoparticles. *ACS Nano*, 2025, 19: 13381–13398
- 96 Lo J O, Benson A E, Martens K L, et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. *Eur J Haematology*, 2023, 110: 123–130
- 97 von Siebenthal H K, Gessler S, Vellelian F, et al. Alternate day versus consecutive day oral iron supplementation in iron-depleted women: A randomized double-blind placebo-controlled study. *eClinicalMedicine*, 2023, 65: 102286

- 98 Funk F, Flühmann B, Barton A E. Criticality of surface characteristics of intravenous iron-carbohydrate nanoparticle complexes: Implications for pharmacokinetics and pharmacodynamics. [Int J Mol Sci](#), 2022, 23: 2140
- 99 Van Doren L, Auerbach M. IV iron formulations and use in adults. [Hematology](#), 2023, 1: 622–629
- 100 Monopoli M P, Aberg C, Salvati A, et al. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. [Nat Nanotech](#), 2012, 7: 779–786
- 101 Laskar A, Ghosh M, Khattak S I, et al. Degradation of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-induced ferritin by lysosomal cathepsins and related immune response. [Nanomedicine](#), 2012, 7: 705–717
- 102 Sheptulina A F, Moiseeva E O, German S V, et al. Application of iron oxide nanoparticles in liver drug delivery: Insights into biodegradation and toxicity at cellular, tissue, and organ levels. [Expert Opin Drug Deliver](#), 2026, 23: 717–743
- 103 Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. [Nat Nanotech](#), 2016, 11: 986–994
- 104 Ding H, Zhang Y, Mao Y, et al. Modulation of macrophage polarization by iron-based nanoparticles. [Med Rev](#), 2023, 3: 105–122
- 105 Mulens-Arias V, Rojas J M, Barber D F. The use of iron oxide nanoparticles to reprogram macrophage responses and the immunological tumor microenvironment. [Front Immunol](#), 2021, 12: 693709
- 106 Zelepukin I V, Shevchenko K G, Deyev S M. Rediscovery of mononuclear phagocyte system blockade for nanoparticle drug delivery. [Nat Commun](#), 2024, 15: 4366
- 107 Doveri L, Dacarro G, Fernandez Y A D, et al. Prussian blue nanoparticles: An FDA-approved substance that may quickly degrade at physiological pH. [Colloids Surfs B-Biointerfaces](#), 2023, 227: 113373
- 108 Qu H, Jin X, Cheng W, et al. Uncovering the fate and risks of intravenously injected Prussian Blue nanoparticles in mice by an integrated methodology of toxicology, pharmacokinetics, proteomics, and metabolomics. [Part Fibre Toxicol](#), 2023, 20: 18
- 109 Soares G A, Pereira G M, Romualdo G R, et al. Biodistribution profile of magnetic nanoparticles in cirrhosis-associated hepatocarcinogenesis in rats by AC biosusceptometry. [Pharmaceutics](#), 2022, 14: 1907
- 110 Klarek M, Gautam A, Kowalski K. Ferrocenyl ferroptosis inducers as an emerging class of anticancer agents: A mini review. [RSC Med Chem](#), 2026, 17: 1252–1270
- 111 Věžník J, Konheř M, Fohlerová Z, et al. Redox-dependent cytotoxicity of ferrocene derivatives and ROS-activated prodrugs based on ferrocenyliminoboronates. [J InOrg Biochem](#), 2021, 224: 111561
- 112 LaGrow A P, Besenhard M O, Hodzic A, et al. Unravelling the growth mechanism of the co-precipitation of iron oxide nanoparticles with the aid of synchrotron X-Ray diffraction in solution. [Nanoscale](#), 2019, 11: 6620–6628
- 113 Arnal N, de Alaniz M J T, Marra C A. Cytotoxic effects of copper overload on human-derived lung and liver cells in culture. [Biochim Biophys Acta Gen Subj](#), 2012, 1820: 931–939
- 114 Ren J X, Sun X, Yan X L, et al. Ferroptosis in neurological diseases. [Front Cell Neurosci](#), 2020, 14: 218
- 115 Jin E J, Jo Y, Wei S, et al. Ferroptosis and iron metabolism in diabetes: Pathogenesis, associated complications, and therapeutic implications. [Front Endocrinol](#), 2024, 15: 1447148
- 116 Chen Y, Fan H, Wang S, et al. Ferroptosis: A novel therapeutic target for ischemia-reperfusion injury. [Front Cell Dev Biol](#), 2021, 9: 688605
- 117 Xiao L, Huang H, Fan S, et al. Ferroptosis: A mixed blessing for infectious diseases. [Front Pharmacol](#), 2022, 13: 992734
- 118 Paunovic J, Vucevic D, Radosavljevic T, et al. Iron-based nanoparticles and their potential toxicity: Focus on oxidative stress and apoptosis. [Chem-Biol Interact](#), 2020, 316: 108935
- 119 Bouch M, Hognon C, Grandemange S, et al. Recent advances in iron-complexes as drug candidates for cancer therapy: Reactivity, mechanism of action and metabolites. [Dalton Trans](#), 2020, 49: 11451–11466
- 120 Pergola P E, Kopyt N P. Oral ferric maltol for the treatment of iron-deficiency anemia in patients with CKD: A randomized trial and open-label extension. [Am J Kidney Dis](#), 2021, 78: 846–856.e1
- 121 Soetaert F, Korangath P, Serantes D, et al. Cancer therapy with iron oxide nanoparticles: Agents of thermal and immune therapies. [Adv Drug Deliver Rev](#), 2020, 163–164: 65–83
- 122 Khan A R, Grewal N S, Zhou C, et al. Recent advances in biodegradable metals for implant applications: Exploring *in vivo* and *in vitro* responses. [Results Eng](#), 2023, 20: 101526

Research status and development trend of iron-based drugs

YU WenBing^{1,4}, CHEN DongDong², LI Yan¹, HUANG Bin² & GU Ning^{1,3}

¹ School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 211102, China

² School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Jiangsu Key Laboratory for Biomedical Electromagnetic Precision Theranostics, Nanjing 210029, China

³ Jiangsu Key Laboratory for Cardiovascular Information and Health Engineering Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, Medical School, Nanjing University, Nanjing 210093, China

⁴ Yangtze River Delta Medical Advanced Technology Innovation Center, Taizhou 225403, China

Iron is an essential element in living organisms and plays a crucial role in numerous physiological processes. Iron-based drugs were initially used for the treatment of iron-deficiency anemia. With the rapid development of nanotechnology, the application of iron-based drugs has expanded to multiple fields such as diagnosis and therapy. This review summarizes the research progress of iron-based drugs, focusing on the latest advancements in their use for anemia treatment, chronic kidney disease, cancer therapy, imaging technologies, and thermotherapy. Analyzes the drug's main mechanisms of action and iron homeostasis *in vivo*. The article specifically highlights the potential applications of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in magnetic resonance imaging and magnetic thermotherapy, as well as the roles of Prussian blue nanoparticles and ferrocene derivatives in multi-enzyme catalysis, reactive oxygen species scavenging, and cancer therapy. Finally, the article discusses the challenges faced by iron-based drugs in clinical applications, including toxicity, limited tumor selectivity, and iron overload. It also provides insights into the future development trends of iron-based drugs. This review will serve as a reference for the research of iron-based drugs and contribute to accelerating their development.

iron-based drugs, iron oxide, iron ion, magnetic resonance imaging, magnetic thermotherapy

doi: [10.1360/SST-2025-0422](https://doi.org/10.1360/SST-2025-0422)