



# 靶向RRM2多模态纳米系统通过诱导细胞铁死亡和免疫重塑增强肝细胞癌射频消融疗效的作用和机制研究

侯伟亮<sup>1#</sup>, 洪炜锋<sup>2#</sup>, 蔡松华<sup>3#</sup>, 郭丹丹<sup>4#</sup>, 颜志平<sup>5</sup>, 朱锦玉<sup>6</sup>, 沈阳<sup>7</sup>, 万俊呈<sup>5</sup>, 瞿旭东<sup>5</sup>, 张雯<sup>5</sup>, 赵润康<sup>4</sup>, 谢赵<sup>4</sup>, 陈忠基<sup>4</sup>, 蒋彤<sup>4</sup>, 林雅玲<sup>4</sup>, 贾文龙<sup>8</sup>, 王玲<sup>4</sup>, 黄昭<sup>8\*</sup>, 李薛鑫<sup>9, 10\*</sup>, 汤步富<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>海军军医大学长海医院消化内科

<sup>2</sup>浙江省肿瘤医院放疗科

<sup>3</sup>中国医学科学院深圳医院胸外科

<sup>4</sup>大连医科大学附属第一医院

<sup>5</sup>复旦大学附属中山医院介入放射科

<sup>6</sup>北京大学肿瘤医院核医学科

<sup>7</sup>复旦大学附属中山医院放疗科

<sup>8</sup>华中科技大学附属同济医院肝外科

<sup>9</sup>中国医科大学附属第四医院普外科

<sup>10</sup>卡罗林斯卡学院生理学和药理学系



Weiliang Hou, Weifeng Hong, Songhua Cai, Dandan Guo, Zhiping Yan, Jinyu Zhu, Yang Shen, et al. 2025. RRM2-targeted nanocarrier enhances radiofrequency ablation efficacy in hepatocellular carcinoma through ferroptosis amplification and immune remodeling. *iMeta* 4: e70067. <https://doi.org/10.1002/imt2.70067>



# 背景

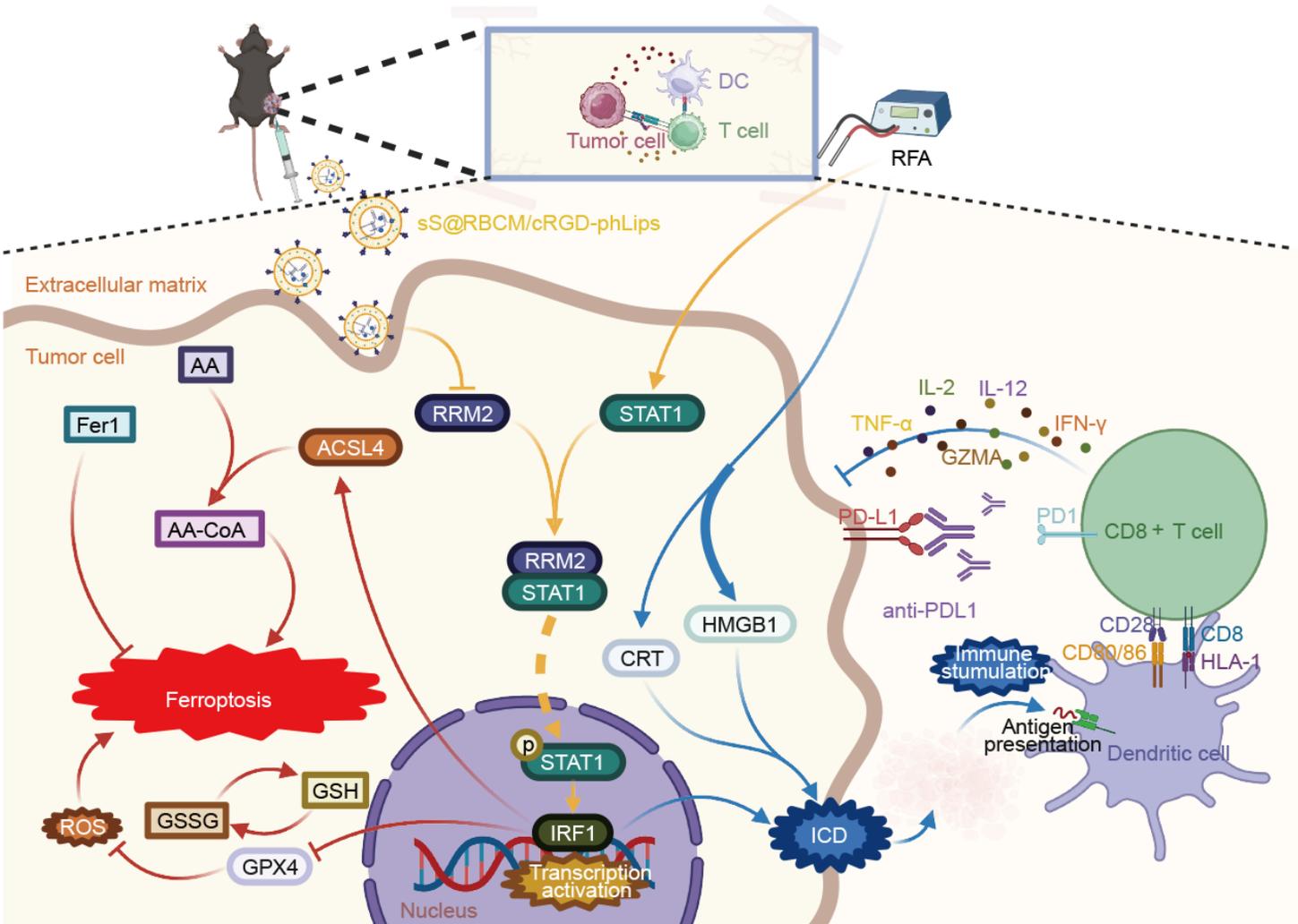
肝细胞癌（HCC）发病率和死亡率上升，其异质性和复发性限制单一疗法效果。SPIO增强MRI提高诊断精度，RFA虽提升生存率，但因消融不完全和复发需联合其他疗法克服局限。

RRM2在DNA合成、修复及肿瘤免疫中发挥关键作用，其在HCC中过表达，可通过调控GSH水平抑制铁死亡。RRM2敲除可诱导铁死亡，但其在RFA诱导HCC敲除及TME调节中的具体机制尚不明确。

本研究开发了一种肿瘤微环境（TME）响应型纳米系统（sgRRM2/SPIO@RBCM/cRGD-phLips），通过整合RRM2敲除诱导的铁死亡和TME调控，显著增强了HCC治疗效果，并阐明了其潜在的分子机制。



# 亮点

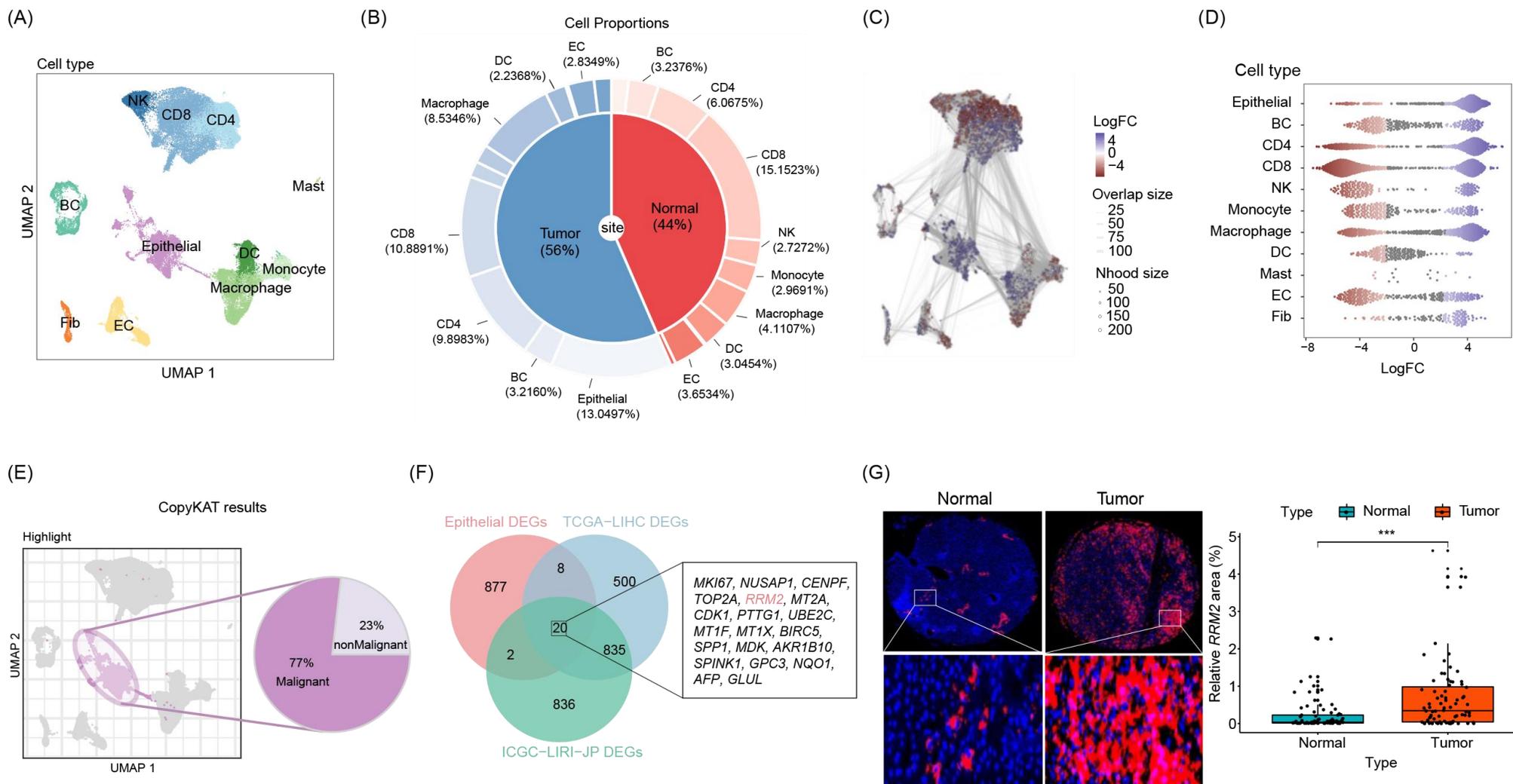


- ❑ 在靶向RRM2的纳米载体通过增强铁死亡协同提高HCC射频消融的疗效。
- ❑ sS@RBCM/cRGD-phLips 纳米平台激活STAT1-IRF1-ACSL4通路以促进铁死亡。
- ❑ 敲除RRM2通过增强DC成熟和CD8+ T细胞浸润来重塑肿瘤免疫微环境。
- ❑ 与抗PDL1联合治疗显著改善了HCC模型中的肿瘤抑制和延长生存期。



# 结果

◆ RRM2在经射频消融（RFA）治疗的HCC组织中高表达，这与HCC的不良预后密切相关

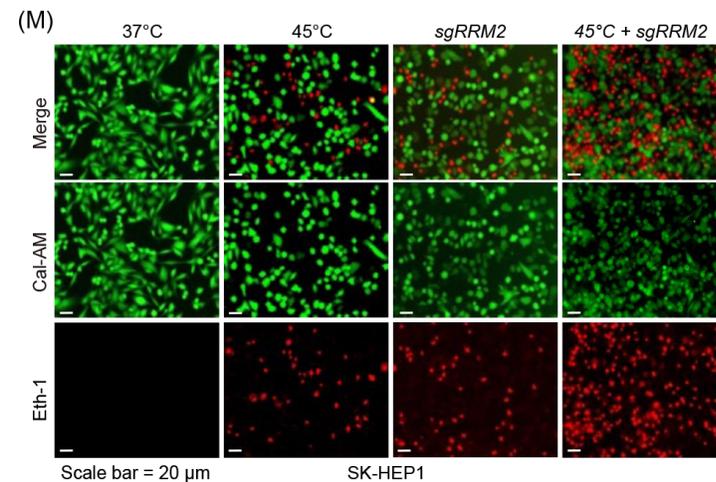
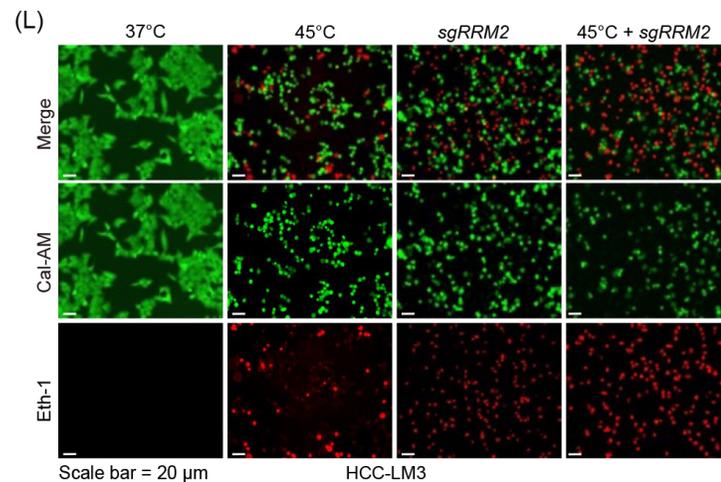
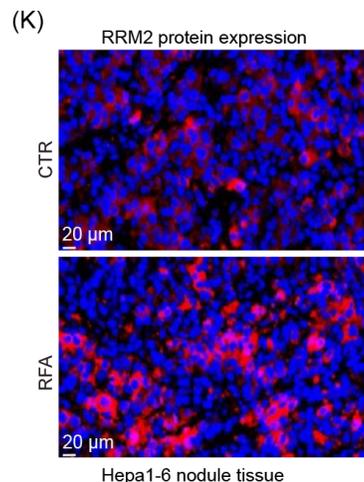
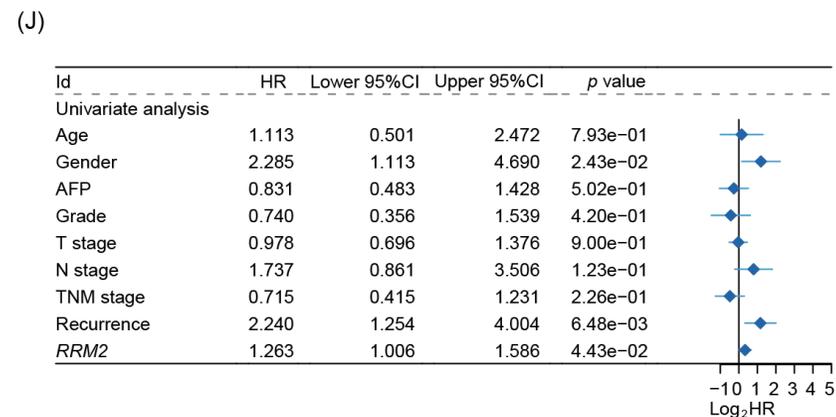
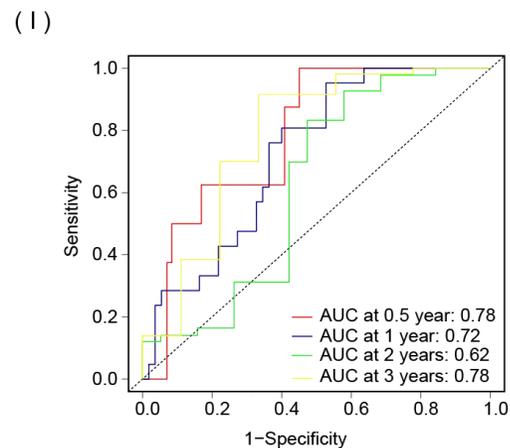
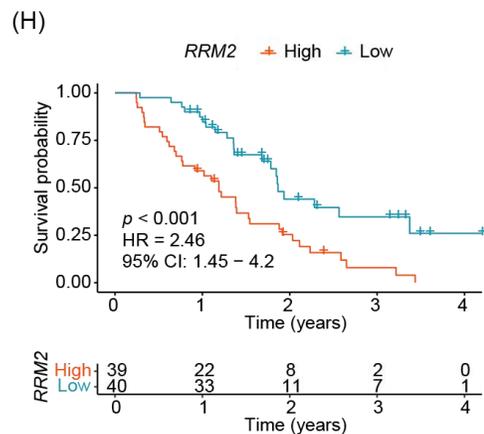


scRNA-seq分析显示HCC组织中上皮细胞和巨噬细胞比例升高，鉴定出20个关键基因



# 结果

◆ RRM2在经射频消融（RFA）治疗的HCC组织中高表达，这与HCC的不良预后密切相关

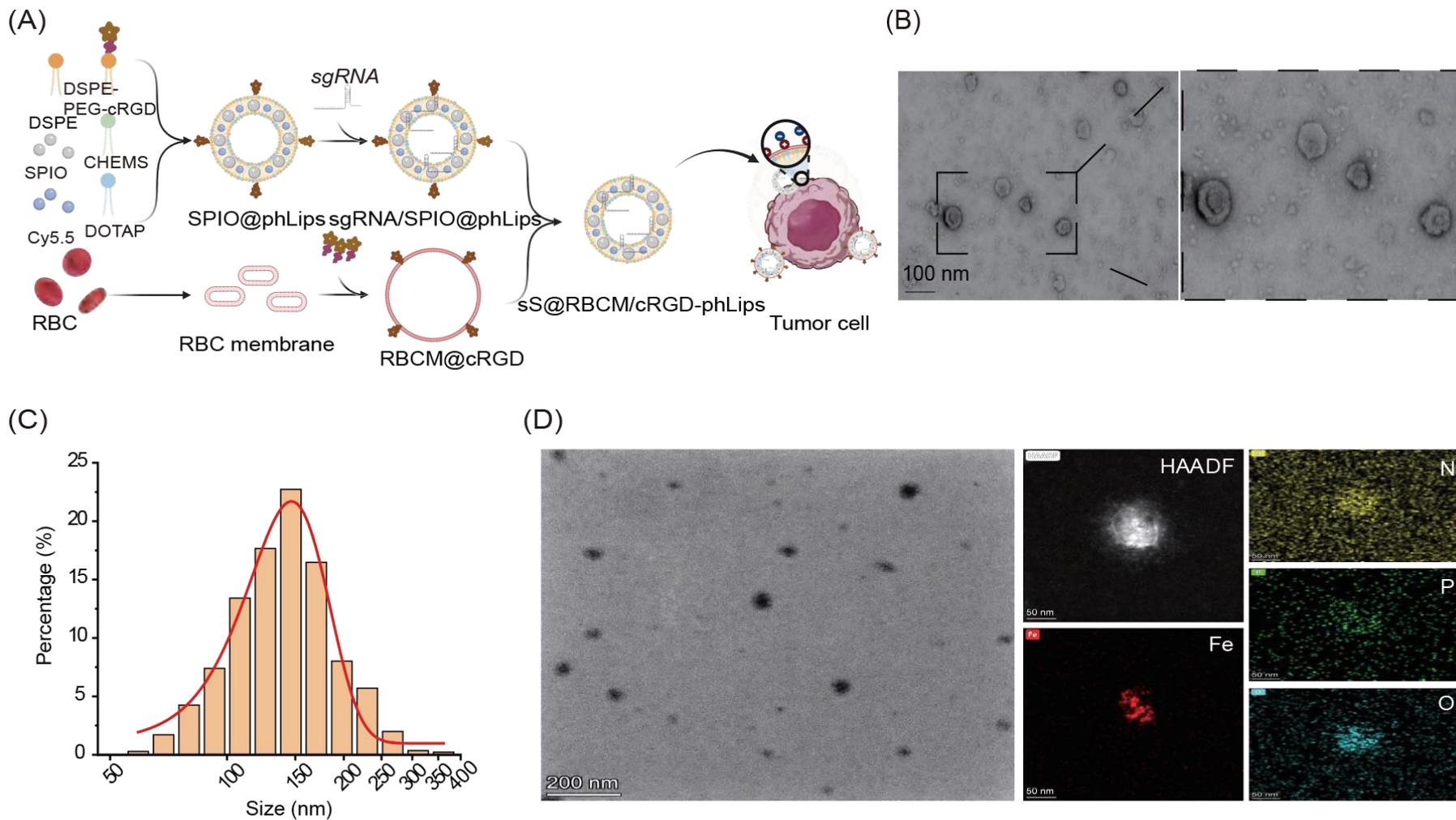


RRM2在HCC中高表达，与不良预后相关，RFA治疗后进一步上调。RRM2敲除结合热消融显著诱导HCC细胞死亡，为HCC治疗提供新思路。



# 结果

◆ 脂质纳米载体有效且稳定地递送sgRRM2，优化肿瘤靶向

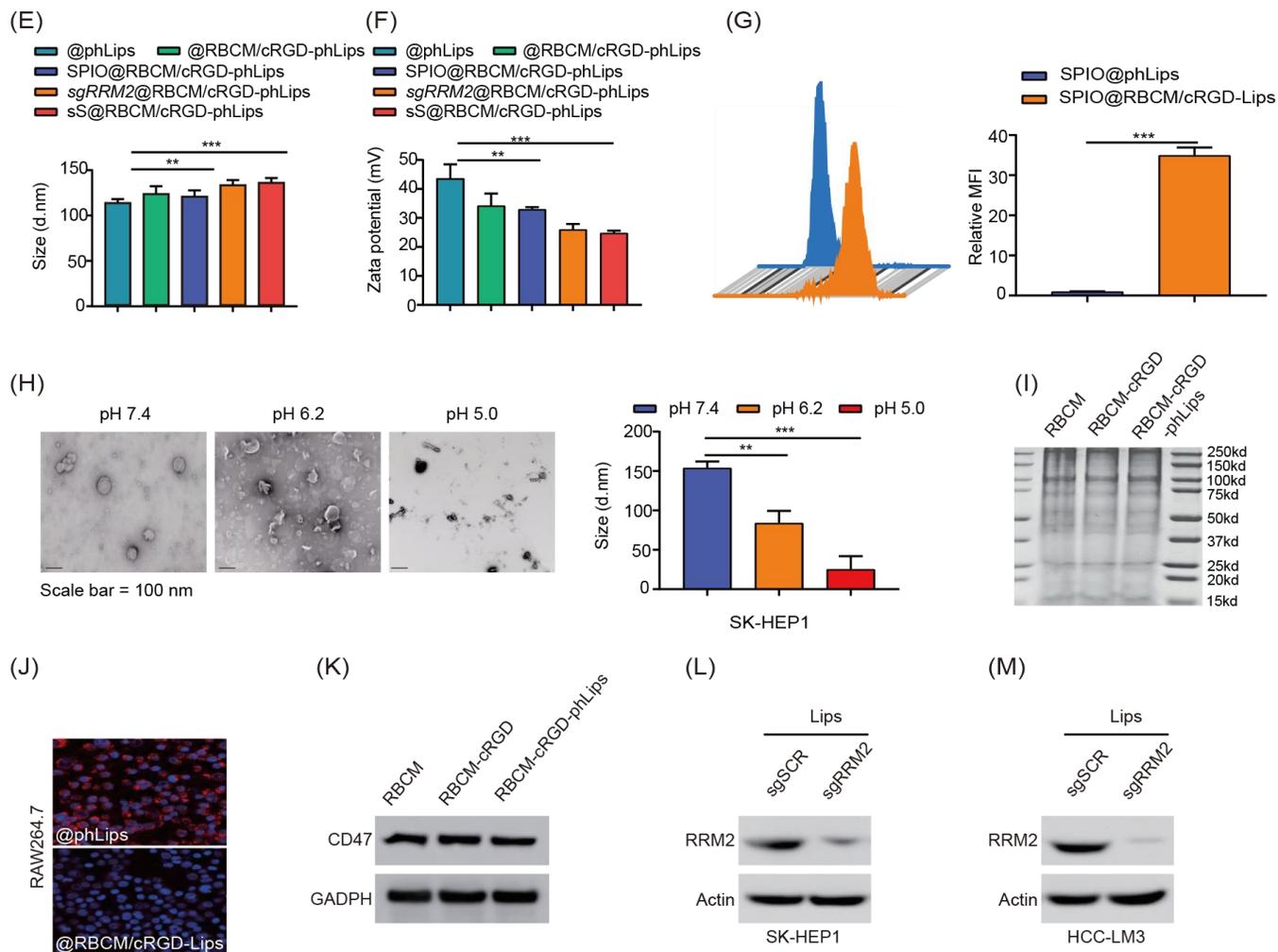


改良纳米颗粒具有优异的肿瘤靶向能力。在酸性肿瘤微环境下，纳米颗粒发生形态转变并释放有效成分。



# 结果

## ◆ 脂质纳米载体有效且稳定地递送sgRRM2，优化肿瘤靶向

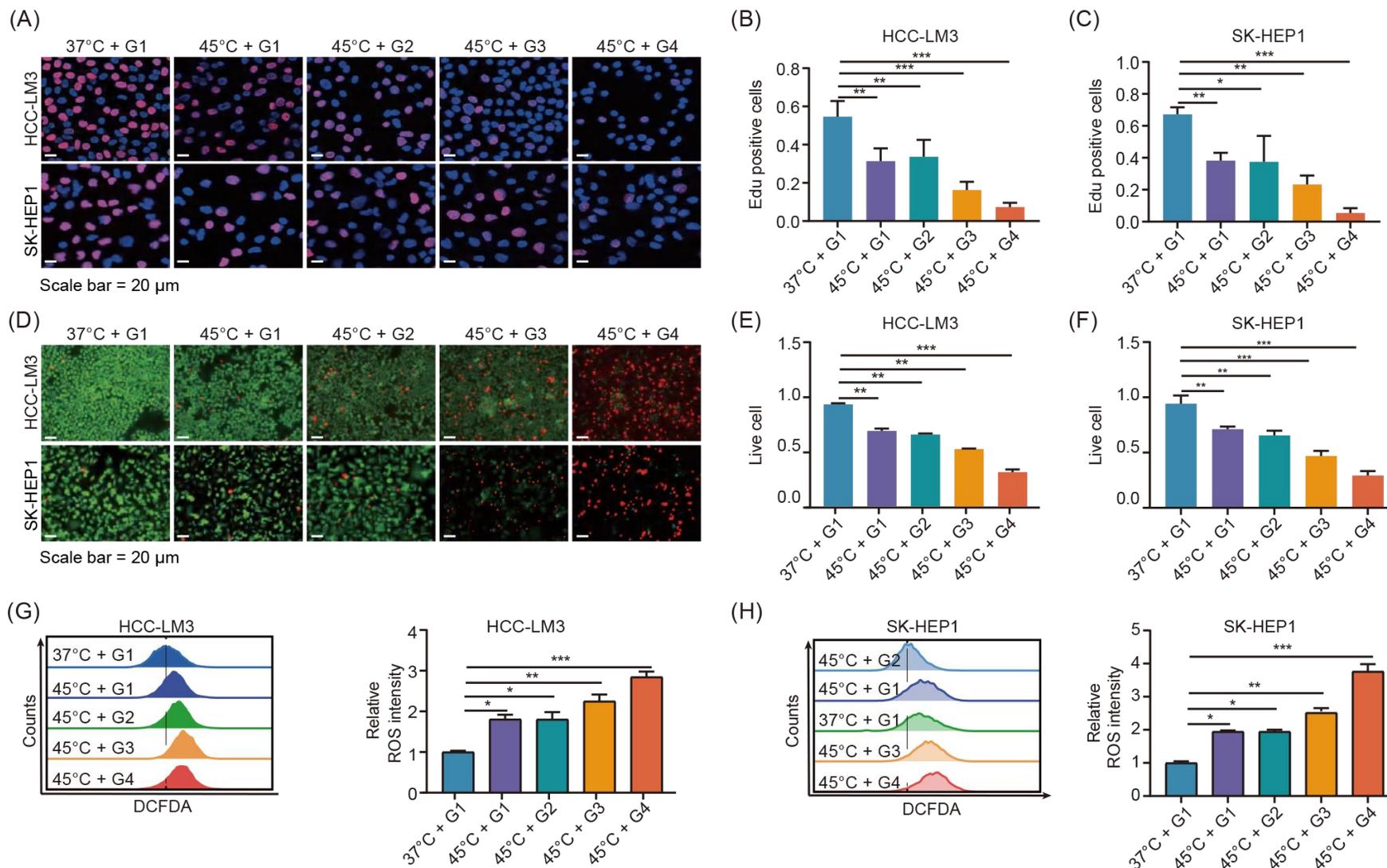


CD47的存在抑制巨噬细胞吞噬，增强免疫逃逸能力。sgRRM2负载显著抑制RRM2表达，SPIO负载表现低毒性并提升MRI诊断性能。



# 结果

## ◆ 通过纳米载体共递送SPIO和sgRRM2增强HCC中的铁死亡

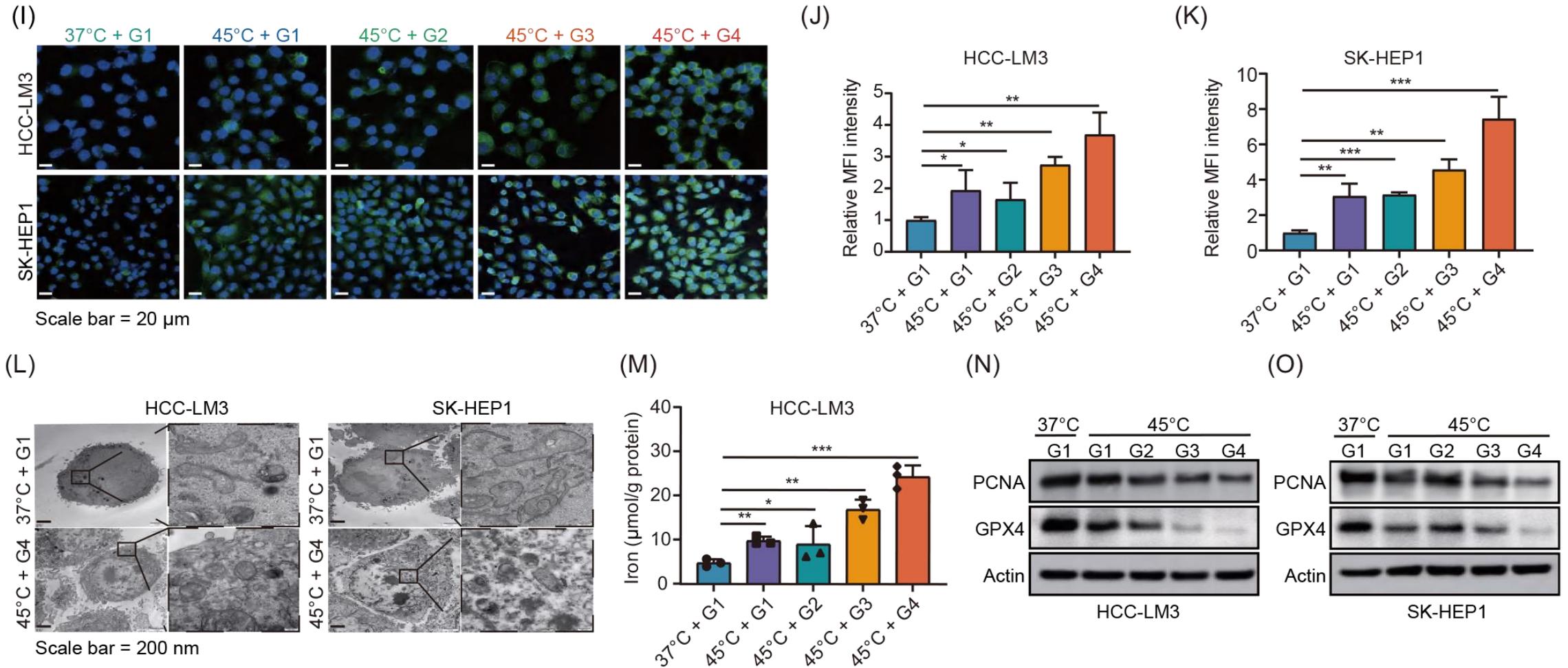


双载纳米颗粒 (G4) 通过触发铁死亡、增加活性氧 (ROS)、脂质过氧化和铁水平。



# 结果

## ◆ 通过纳米载体共递送SPI0和sgRRM2增强HCC中的铁死亡

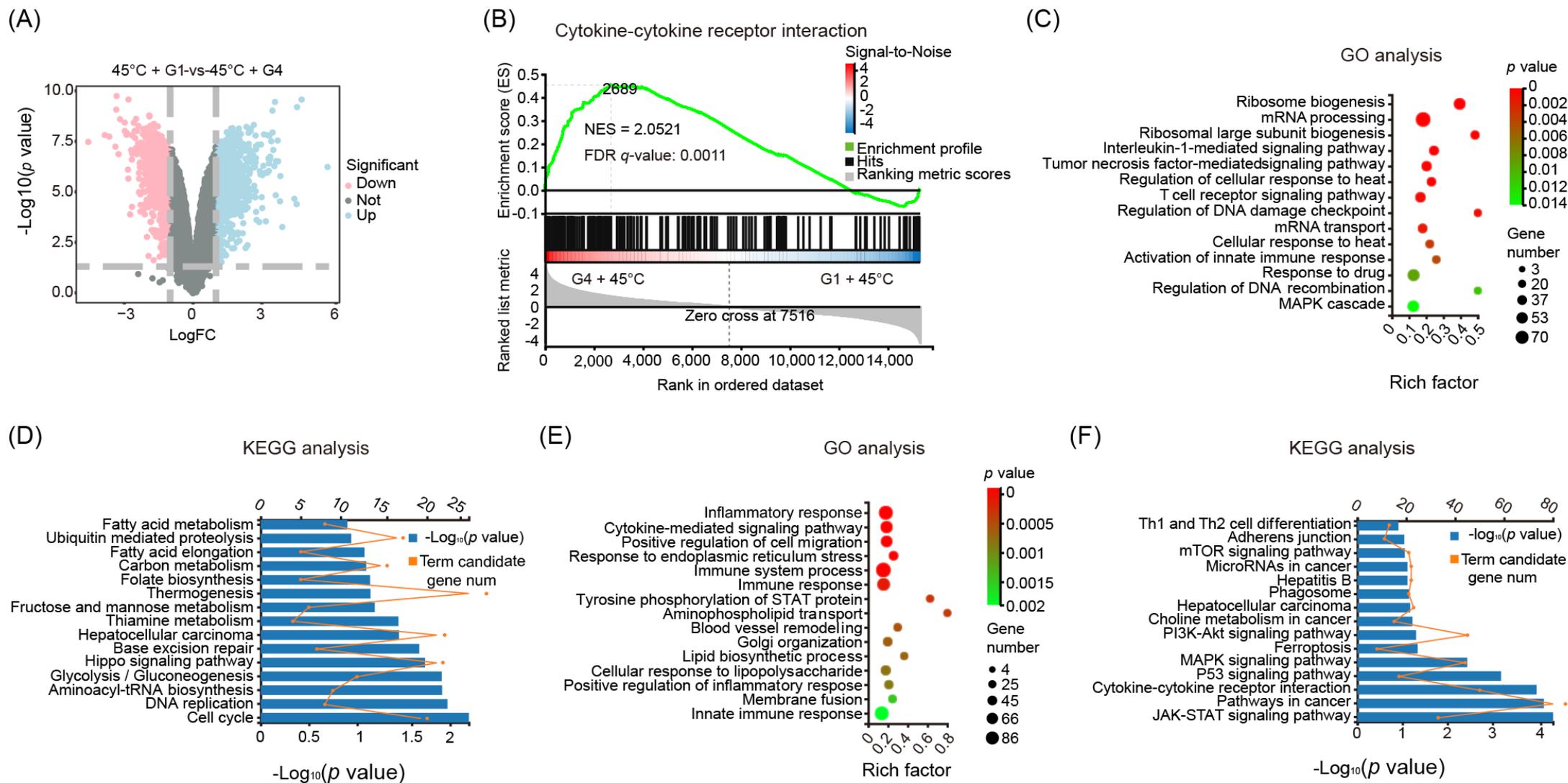


同时减少谷胱甘肽（GSH）和谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4），显著增强了抗肿瘤效果，从而抑制肿瘤生长并诱导细胞死亡。



# 结果

## ◆ 靶向RRM2的纳米载体上调HCC中的STAT1-IRF1-ACSL4轴

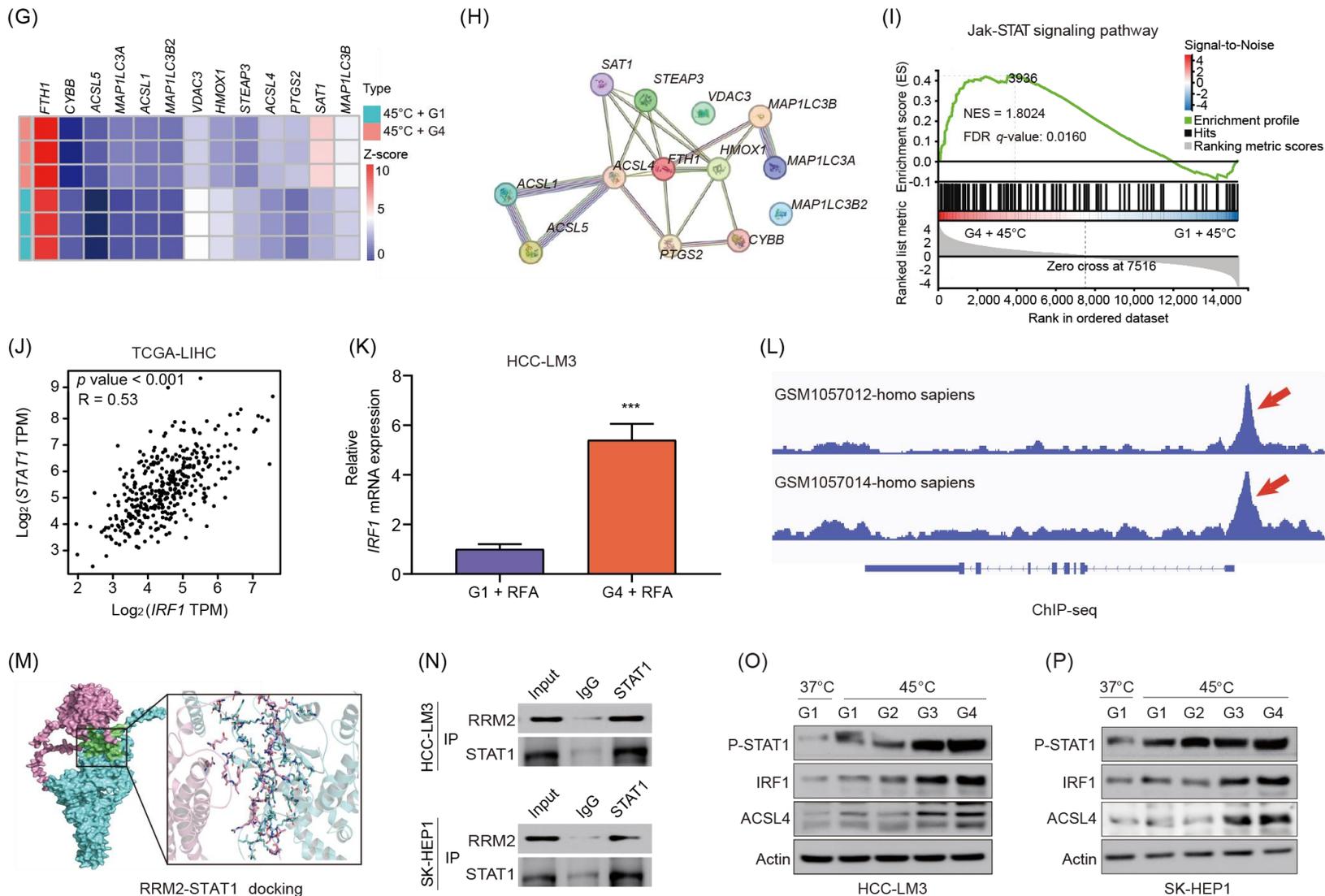


G4纳米颗粒通过敲除RRM2并上调ACSL4表达，激活了铁死亡、细胞因子信号通路和脂肪酸代谢



# 结果

## ◆ 靶向RRM2的纳米载体上调HCC中的STAT1-IRF1-ACSL4轴

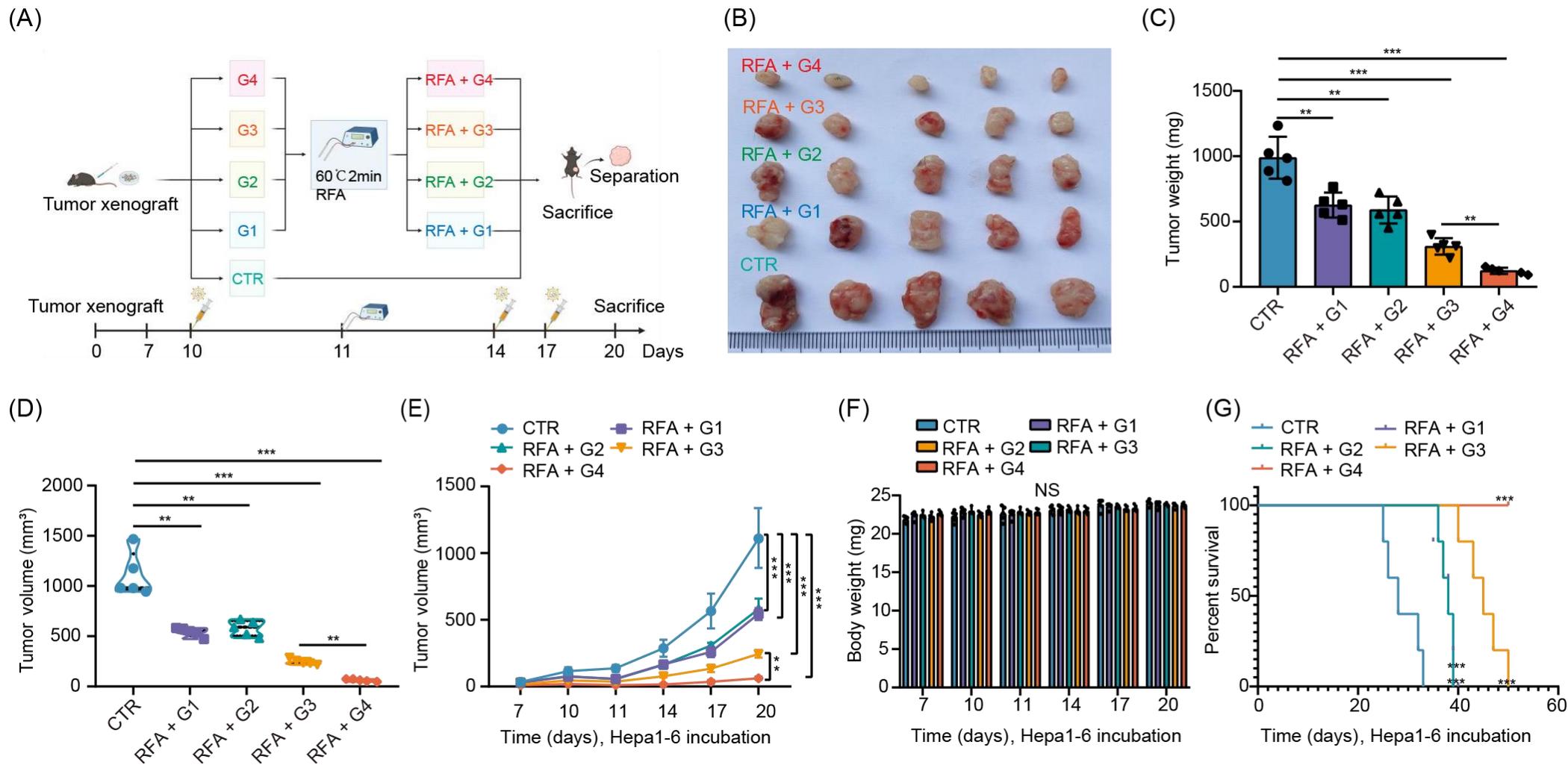


结合RFA，它们增强了STAT1-IRF1-ACSL4轴，从而提高了对HCC的抗肿瘤效果。



# 结果

## ◆ 纳米载体共递送系统低毒性增强RFA的抗肿瘤疗效

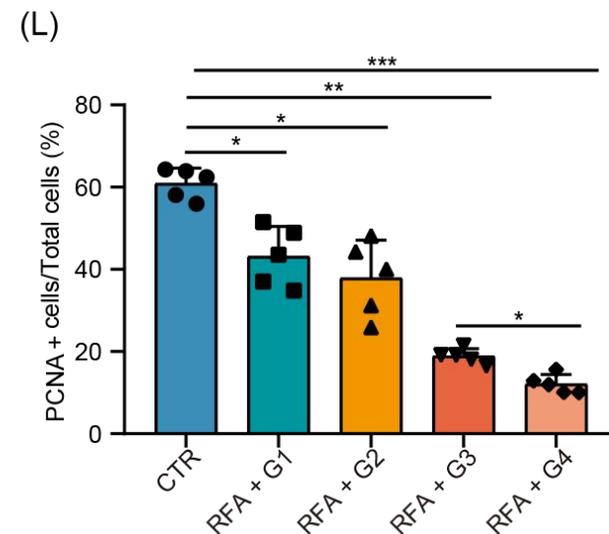
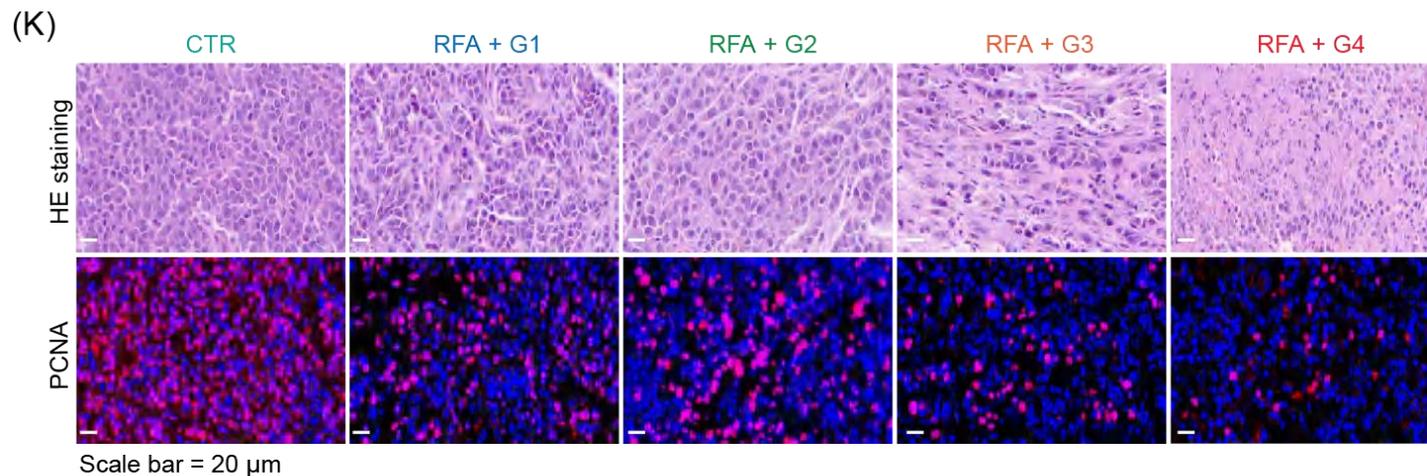
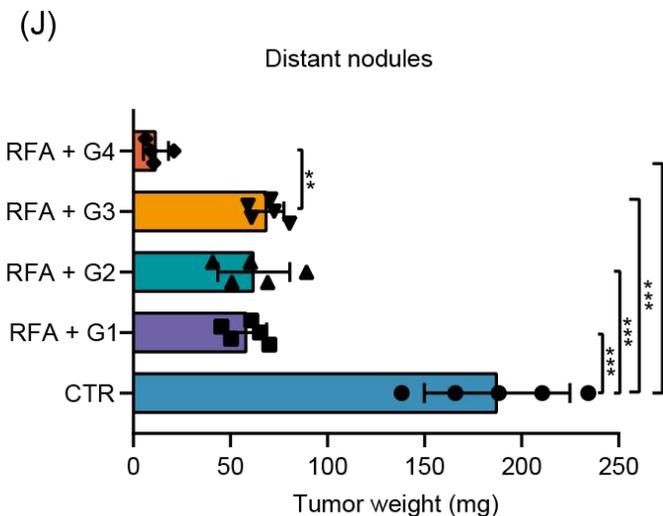
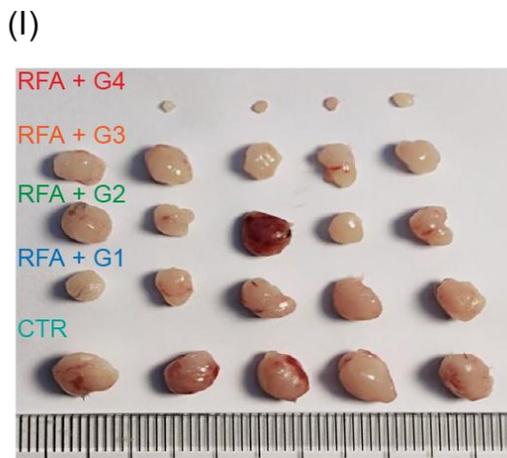
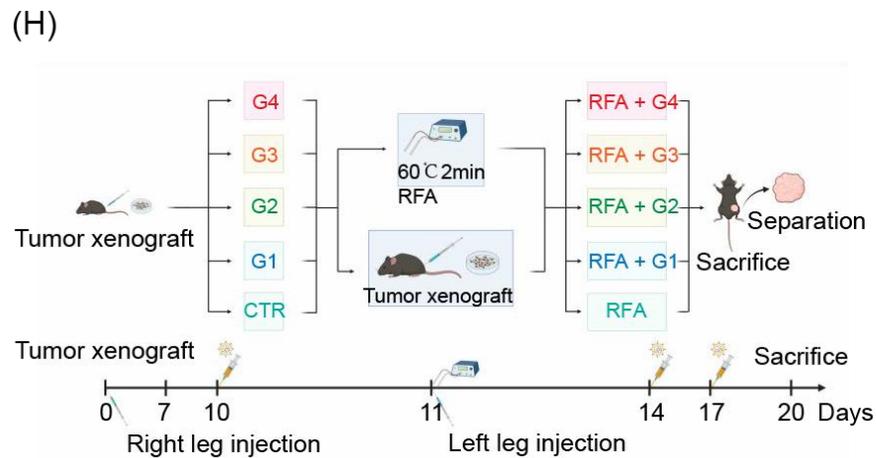


在体外，含SPI0和RRM2敲除的双载纳米颗粒增强了抗肿瘤效果。在体内，它们抑制了肿瘤生长，减少了肿瘤体积和重量，延长了生存时间，并表现出良好的生物相容性和稳定的器官功能。



# 结果

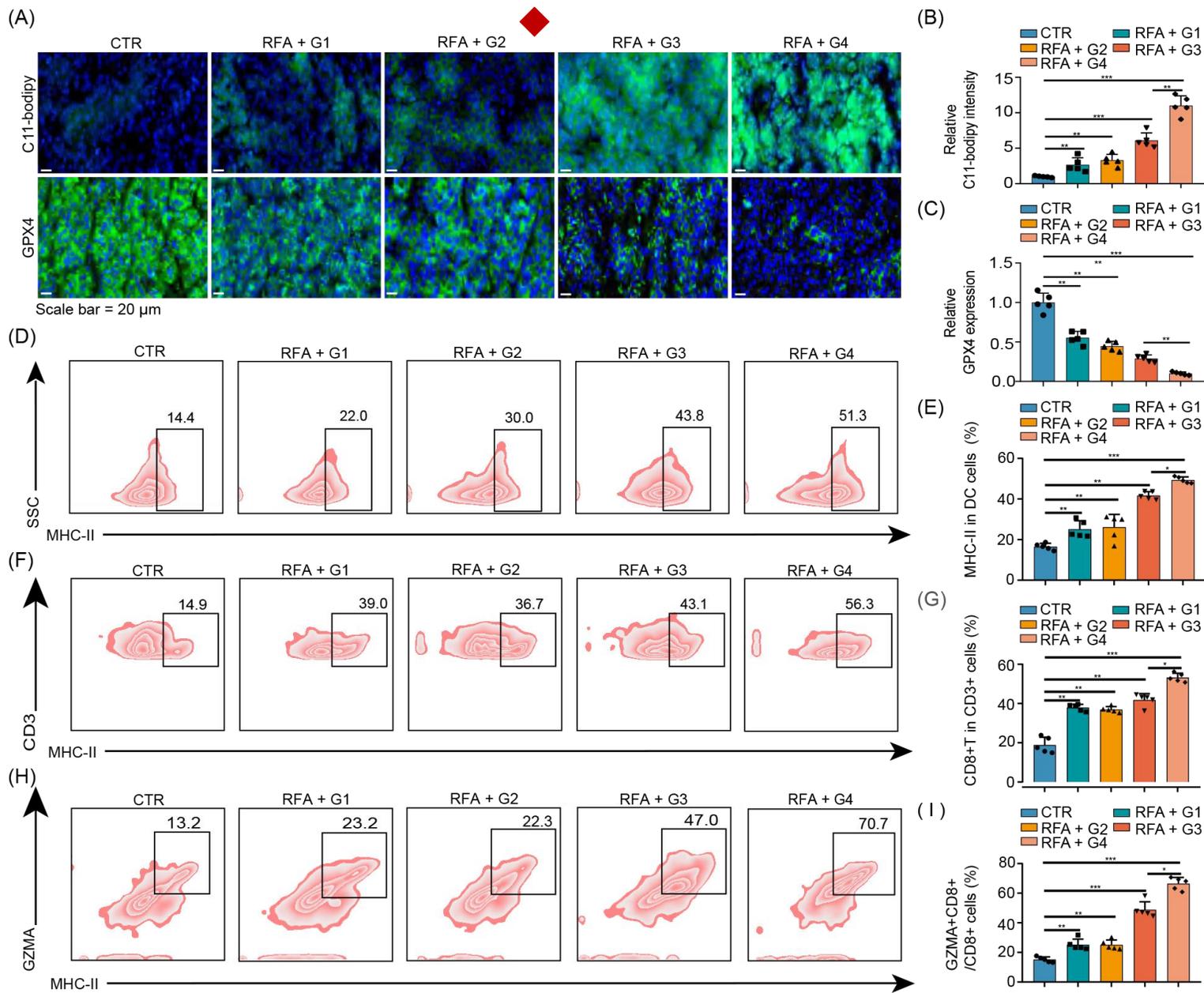
## ◆ 纳米载体共递送系统低毒性增强RFA的抗肿瘤疗效



它们的疗效在转移模型中也得到了验证。



# 结果



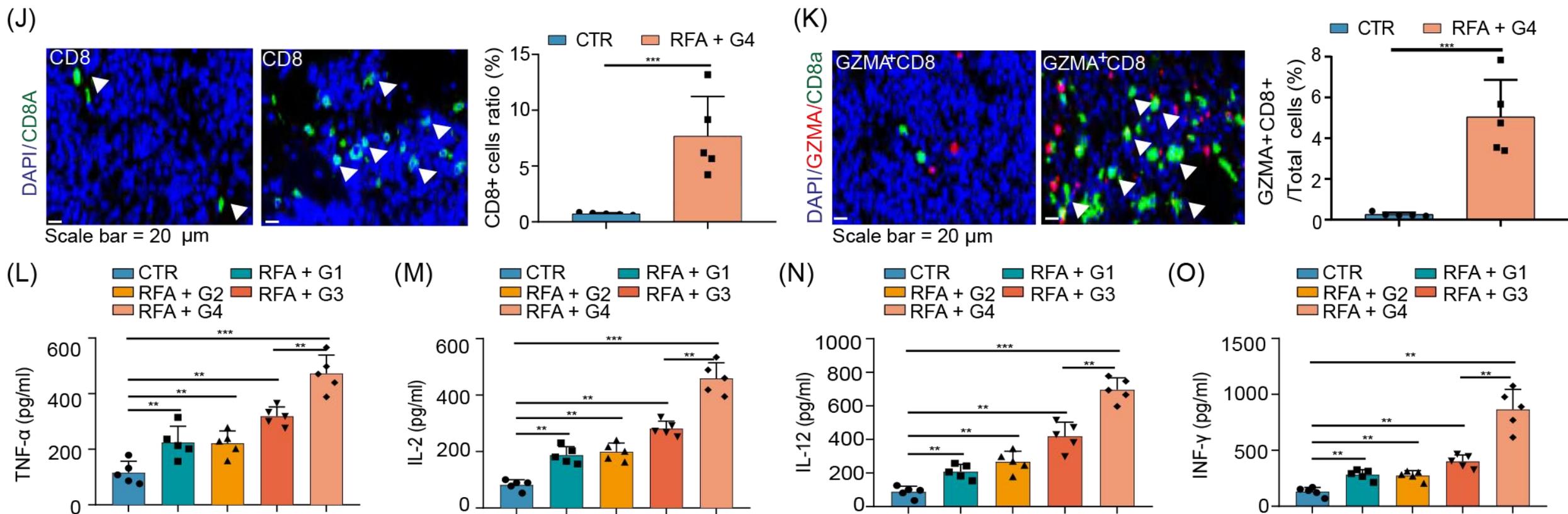
纳米载体共递送系统增强抗肿瘤免疫  
并调节TME

通过增强RFA诱导的铁死亡和免疫反应显著抑制肿瘤进展，表现为脂质过氧化、GPX4抑制。



# 结果

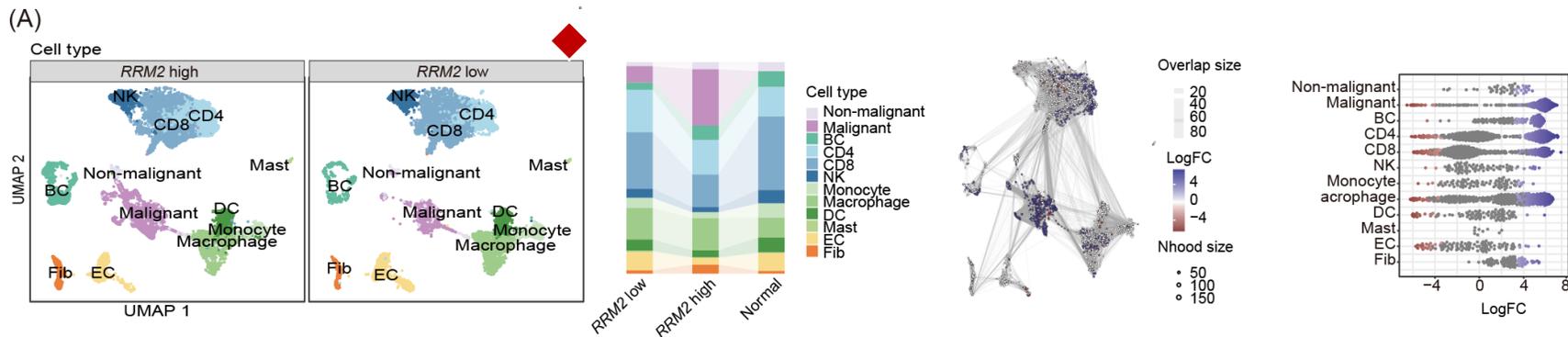
## ◆ 纳米载体共递送系统增强抗肿瘤免疫并调节TME



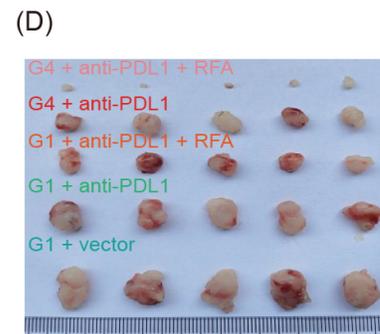
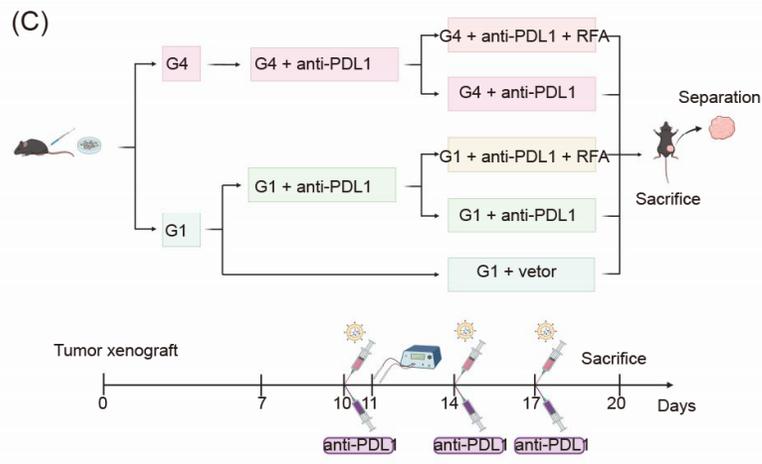
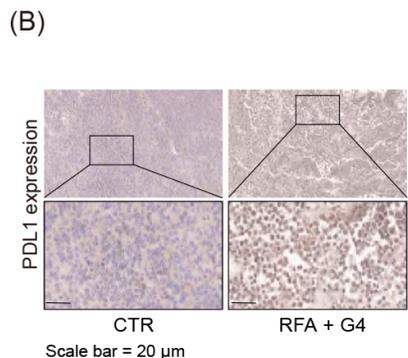
以及CD8+细胞毒性T细胞和抗肿瘤细胞因子显著增加。



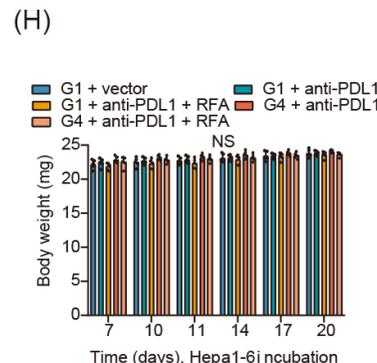
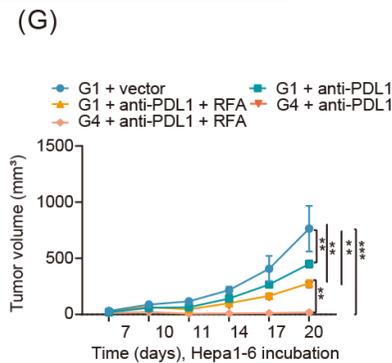
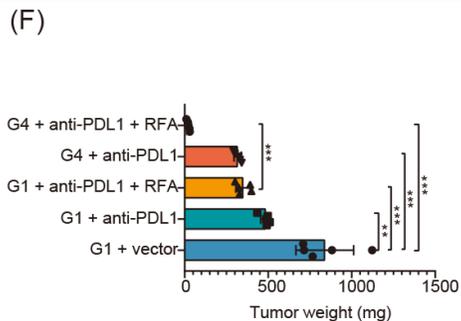
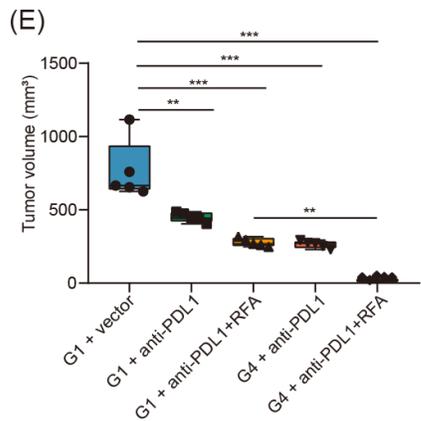
# 结果



**RRM2靶向纳米颗粒联合RFA  
增强HCC中抗PDL1疗效**

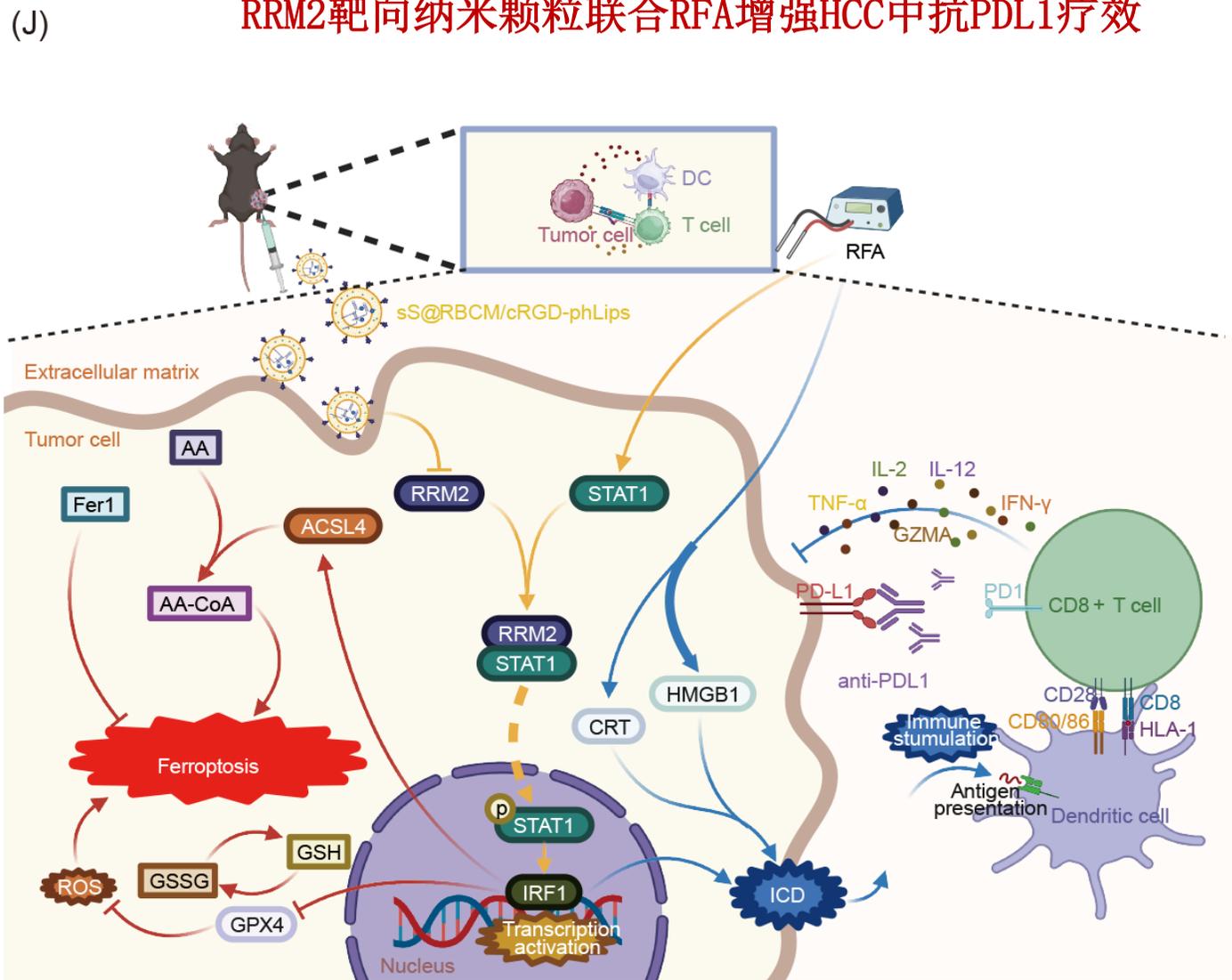
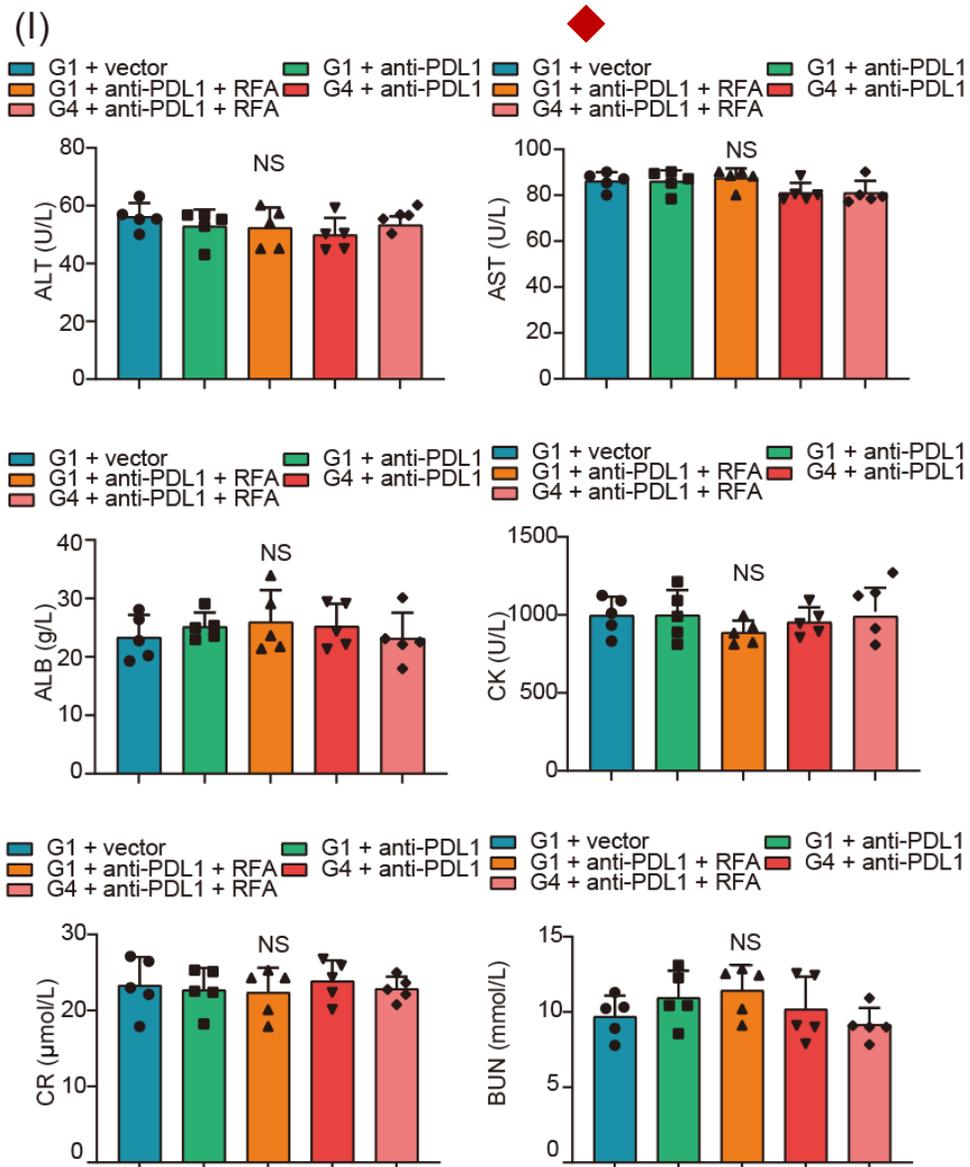


RRM2敲除通过减少恶性细胞并增加TME中的CD8+ T细胞和树突状细胞，增强了免疫治疗效果。同时，PDL1表达增加。





# 结果



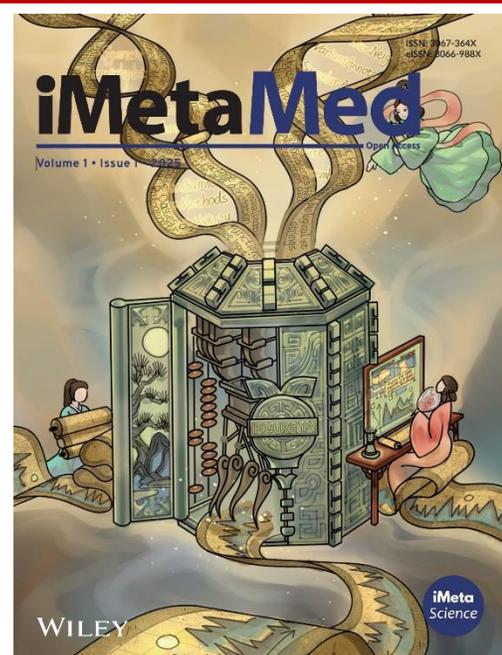
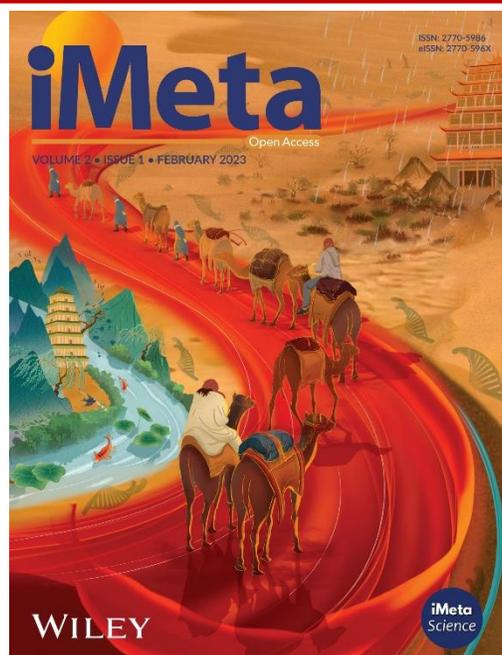
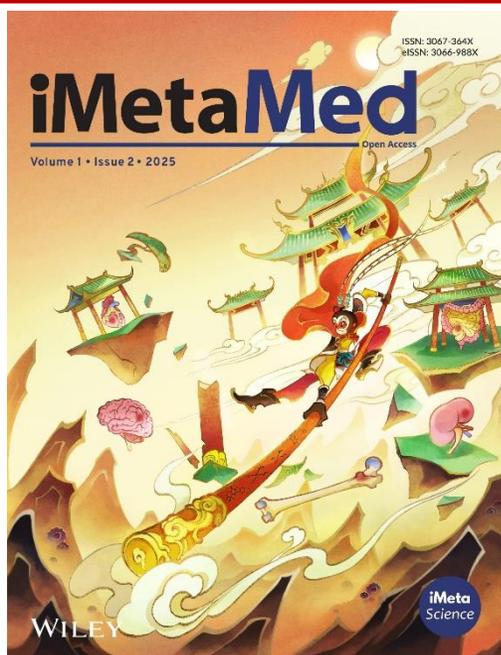
将纳米颗粒与抗PDL1治疗联合使用能够有效抑制HCC的进展。优化后的纳米颗粒进一步改善了免疫反应和治疗效果。



# 总结

- ❑ 靶向RRM2的双载纳米颗粒与RFA联合显著增强抗HCC治疗效果，通过诱导铁死亡、增强ICD和重编程肿瘤免疫微环境，抑制肿瘤生长及复发。
- ❑ 纳米颗粒系统增强RFA介导的PDL1上调，进一步激活DC和CD8+ T细胞，纳米颗粒与抗PDL1治疗联合使用能够有效抑制HCC的进展。
- ❑ 工程化纳米平台具有高肿瘤靶向性和控释特性，联合抗PDL1治疗和RFA形成协同抗肿瘤模式，有效改善HCC患者预后。

Weiliang Hou, Weifeng Hong, Songhua Cai, Dandan Guo, Zhiping Yan, Jinyu Zhu, Yang Shen, et al. 2025. RRM2-targeted nanocarrier enhances radiofrequency ablation efficacy in hepatocellular carcinoma through ferroptosis amplification and immune remodeling. *iMeta* 4: e70067. <https://doi.org/10.1002/imt2.70067>



**iMeta(宏)**期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。子刊**iMetaOmics** (宏组学)、**iMetaMed** (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



投稿: iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>  
iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>  
iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



[office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)  
[imetaomics@imeta.science](mailto:imetaomics@imeta.science)



宣传片



iMeta



更新日期  
2025/7/6