

基于单细胞测序数据分析胶质母细胞瘤微环境中髓系细胞铁代谢与疾病进展的关系分析

杨文杰¹, 杨晨¹, 陈涵², 周程智², 何宗泽³

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610075;
3. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 神经外科, 四川 成都 610072

【摘要】 **目的** 探讨胶质母细胞瘤(GBM)肿瘤微环境中髓系细胞的铁代谢异常及其对疾病进展的影响。**方法** 收集两例患者的原发性胶质瘤样本, 1 例为 WHO IV 级胶质母细胞瘤(HG), 1 例为 WHO II 级少突胶质细胞瘤(LG)。利用单细胞测序对样本进行转录组分析, 另外选择公共数据库 GSE242044 芯片对结果进行验证。利用 Kaplan-Meier 生存曲线对患者的生存期进行比较, 并通过 Log-rank 评估生存差异。**结果** 铁蛋白重链(FTH1)和轻链(FTL)在髓系细胞, 尤其是中性粒细胞中高表达。通过公共数据库进一步验证发现 FTH1 和 FTL 表达特征在 GBM 中普遍存在。FTH1 和 FTL 与髓系细胞标志物(CSF3R、FCGR3A、TREM1)之间的相关性分析显示, 其表达与髓系细胞的浸润水平呈显著正相关($P < 0.01$)。生存分析结果表明, FTH1 和 FTL 高表达及中性粒细胞浸润是 GBM 患者生存期下降的主要风险因素。**结论** 初步揭示了髓系细胞铁代谢异常在 GBM 进展中的潜在机制, 为该疾病的早期诊断和治疗策略提供了新的理论依据。

【关键词】 胶质母细胞瘤; 髓系细胞; 单细胞测序; 铁代谢

【中图分类号】 R739.41

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0090-06

Analysis of the relationship between myeloid cell iron metabolism and disease progression in glioblastoma microenvironment based on single-cell sequencing data YANG Wen-jie¹, YANG Chen¹, CHEN Han², ZHOU Cheng-zhi², HE Zong-ze³ 1. University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2. School of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 3. Department of Neurosurgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 HE Zong-ze

【Abstract】 **Objective** To explore the abnormal iron metabolism of myeloid cells in the tumor microenvironment of glioblastoma (GBM) and its impact on disease progression. **Methods** Primary glioma samples were collected from two patients: one with WHO grade IV glioblastoma (HG) and another with WHO grade II oligodendroglioma (LG). Single-cell sequencing was performed for transcriptomic analysis, and results were further validated using the public database GSE242044 microarray. Kaplan-Meier survival curves were used to compare the patients' survival times, and Log-rank tests were conducted to assess the survival differences. **Results** Ferritin heavy chain 1 (FTH1) and light chain (FTL) were highly expressed in myeloid cells, particularly in neutrophils. Further validation using public database GSE242044 confirmed the widespread expression of FTH1 and FTL in GBM. Analysis of the correlation between FTH1 and FTL and myeloid cell markers (CSF3R, FCGR3A, TREM1) revealed a significant positive correlation with myeloid cell infiltration levels ($P < 0.01$). Additionally, survival analysis indicated that high expression of FTH1 and FTL and neutrophil infiltration were major risk factors for decreased survival in the GBM patients. **Conclusions** This study preliminarily reveals the potential mechanism of abnormal myeloid cells iron metabolism in the progression of GBM. It provides new theoretical insights for early diagnosis and treatment strategies for this disease.

【Key words】 Glioblastoma; Myeloid cells; Single-cell sequencing; Iron metabolism

脑胶质瘤是最常见的颅内肿瘤, 约占颅内原发肿瘤的一半^[1, 2]。在 2007 年世界卫生组织(WHO)肿瘤分类中, 胶质瘤可分为 I 级(包括毛细胞星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤等)、II 级(包括少突胶质细胞瘤、星形细胞瘤等)、III 级(包括间变性少突胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤等)和 IV 级(胶质母细胞瘤)。其中 I 级和 II 级被视为低级别胶质

瘤(low-grade glioma, LG), 而 III 级和 IV 级被视为高级别胶质瘤(high-grade glioma, HG)。目前除少数几种类别外, 多数种类的胶质瘤缺乏有效的治疗方案^[3-5]。其中胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)作为最高级别的胶质瘤, 具有侵袭程度高、生长速度快等特点, 因而治疗难度大, 预后很差^[6, 7]。因此, 探究 GBM 发生、发展机制, 改善现有的治疗模式是神经外科研究领域亟需解决的疑难。

GBM 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的特点是免疫抑制细胞群浸润增加, 从而减弱了抗肿瘤免疫反应^[8]。髓系细胞是血液循环中

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目(编号: 2023 YFS0107); 四川省卫健委科研基金资助项目(编号: 23LCYJ035)

【通讯作者】 何宗泽

含量丰富的免疫细胞,经常大量汇集于肿瘤组织^[9]。但是肿瘤中免疫细胞亚群的具有复杂性,大量渗入肿瘤的髓系细胞如中性粒细胞和巨噬细胞可能具有促癌和抗癌两种不同的表型^[10]。而最近的研究也表明髓系细胞可能在刺激 GBM 疾病进展中发挥重要作用,例如循环中性粒细胞水平升高的患者肿瘤组织中中性粒细胞浸润也同时增加,且与不良预后相关^[11]。因此,探讨造成肿瘤中髓系细胞的免疫抑制表型的原因至关重要。而近期发表的一篇 Nature 结果显示,铁代谢异常进而诱导的髓系细胞铁死亡可能是导致免疫抑制出现的主要原因^[12]。本研究拟从 GBM 髓系细胞是否具有铁代谢异常为出发点,探究 GBM 恶性进展的潜在机制。

传统的转录组测序通常反映组织或多个细胞的平均基因表达,未能充分揭示样本中细胞间的基因表达异质性^[13]。近年来,单细胞测序技术的兴起为解析胶质瘤的异质性带来了新的机遇。这种技术能够识别在特征基因、生物学特性和预后等方面存在差异的肿瘤细胞群体,揭示分布于肿瘤不同区域及发病不同时期的免疫细胞亚群,并确定肿瘤细胞的起源等^[14, 15]。总体而言,单细胞测序在阐明肿瘤发生与发展的机制方面具有巨大潜力。因此,本研究将应用单细胞测序技术深入解析 GBM 髓系细胞及其亚群的铁代谢情况,旨在为该疾病的诊断与治疗提供新的理论依据和策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2023 年 10 月至 2024 年 1 月在四川省人民医院的神经外科诊所招募患者。在参加研究之前,所有个体都获得了完整准确的口头和书面信息。参与研究的受试者提供了书面知情同意书。筛选后,从两例未经治疗的患者那里获得了 4 个原发性胶质瘤样本,其中 HG 为 1 例女性,38 岁,病变部位为右侧颞叶,早期症状为头晕,术后病理诊断为 WHO IV 级胶质母细胞瘤, Ki67 表达量 0.15, 术后 KPS 评分 60 分; LG 为 1 例男性,37 岁,早期症状为头痛,病变部位为左侧颞叶,病理诊断为 WHO II 级少突胶质细胞星形细胞瘤, Ki67 表达量为 0.3, 术后 KPS 评分 90。

1.2 方法 胶质瘤样本的单细胞转录组学分析:手术前采集新鲜样本,消化成单细胞悬浮液,然后通过 10× Genomics Chromium 系统提供的 Cell Ranger (3.1.0 版)进行基于液滴的单细胞转录组分析。经过 Cell Ranger 定量质量控制后,每个样本中高质量细胞的数量为 2419 ~ 10733 个。去除双倍细胞、多倍细胞和凋亡细胞等低质量细胞后,最终收集到的细胞数量为 1606 ~ 9744 个,每个细胞中的唯一分子

标识符 (Unique molecular identifier, UMI) 平均数量为 7325 ~ 15424 个,每个细胞中的基因平均数量为 2424 ~ 3858 个,每个细胞的线粒体基因比率为 5.69% ~ 11.90%。使用 R 软件包 Seurat (3.1.1 版)处理过滤后的 UMI 计数矩阵^[16]。另外,获取来自 GSE242044 的单细胞测序数据,得到了另一份 UMI 计数矩阵。使用 Macosko 等提供的算法来识别单细胞中的顶级可变基因^[17]。在 Seurat 中使用 RunPCA 函数 (PC num = 15) 进行主成分分析 (principal component Analysis, PCA) 以降低维度^[16]。在 Seurat 中使用 FindClusters 函数根据基因表达谱使用基于图的聚类分析细胞组,使用 RunTSNE 函数使用二维 t 分布随机邻域嵌入 (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE) 方法显示聚类,并使用 FindAllMarkers 函数查找每个聚类中的标记基因^[16]。然后用 R 软件包 SingleR (一种用于无偏 scRNA-seq 细胞类型检测的自动注释方法),以 Mabbott 等的人类原代细胞图谱 (human primary cell atlas)^[18] 为参考转录组数据集,推断细胞类型^[19~21]。Seurat 中的 FindMarkers 功能用于识别差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。差异表达的标准是 $P=0.05$ 和 $|\log_2^{\text{fold change}}| > 0.58$ 。使用超几何分布对 DEGs 进行基因本体 (gene ontology, GO) 富集和京都基因和基因组百科全书通路富集 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析。

1.3 统计学方法 应用 R 语言对数据进行分析处理。利用 Kaplan-Meier 生存曲线对各组患者的生存期进行比较,并通过 Log-rank 检验评估生存差异的统计学显著性。根据生存曲线和 Log-rank 检验对应的 P 值,筛选 $P < 0.05$ 水平对患者生存预后有明显影响的分子标志物,作为 GBM 的疾病风险标志物。

2 结果

2.1 铁蛋白亚基 FTH1 和 FTL 在 GBM 髓系细胞中高表达 分析的组织样本分别被临床和病理鉴定为 HG 和 LG 组的 WHO IV 级胶质母细胞瘤和 WHO II 级少突星形细胞瘤。对 KEGG 通路数据库中的 1667 个代谢基因进行预处理、质量控制和降维后,生成了 17 个簇 (图 1a)。根据已知每种细胞标志物的表达特异性,将这 17 个簇分为 7 种细胞类型,分别是恶性肿瘤细胞 (Malignant)、少突细胞 (Oligodendrocyte)、髓系细胞 (Myeloid)、内皮细胞 (Endo)、杀伤细胞 (NKT)、穆勒细胞 (Mural)、中性粒细胞 (Neutrophil) (图 1b)。进一步研究发现,铁蛋白重链 (ferritin heavy chain 1, FTH1) 和轻链 (ferritin light chain, FTL) 在髓系细胞尤其是中性粒

细胞具有高表达特征(即原亚群 cluster17,中性粒细胞标志基因:CSF3R、FCGR3A、TREM1 和 TREM2)(图 1c 和 1d)。

2.2 基于 GBM 芯片 GSE242044 验证 FTH1 和 FTL 的表达 为进一步探讨 FTH1 和 FTL 的高表达是否为 GBM 髓系细胞的典型特征,选用了另一套公共数据库中的 GBM 单细胞样本(GSE242044,5 例对照和 5 例 GBM 病理组织)进行分析。首先通过降维将单细胞分为了 22 个簇(图 2a)。随后,根

据已知每种细胞标志物的表达特异性,将这 22 个簇分为 8 种细胞类型,分别是穆勒细胞(Mural)、内皮细胞(Endo)、肿瘤细胞(Tumor)、脑膜纤维母细胞(Meningeal fibroblast)、少突胶质细胞(Oligodendrocytes)、血管周纤维母细胞(Peri-vascular-Fibroblast)、髓系细胞(Myeloids)、星形胶质细胞(Astrocytes)(图 2b)。最后,确定了 FTH1 和 FTL 在髓系细胞中的表达显著高于其他细胞(髓系细胞标志物 AIF1、CD68、CSF1R、CD86、MSR1)(图 2c)。

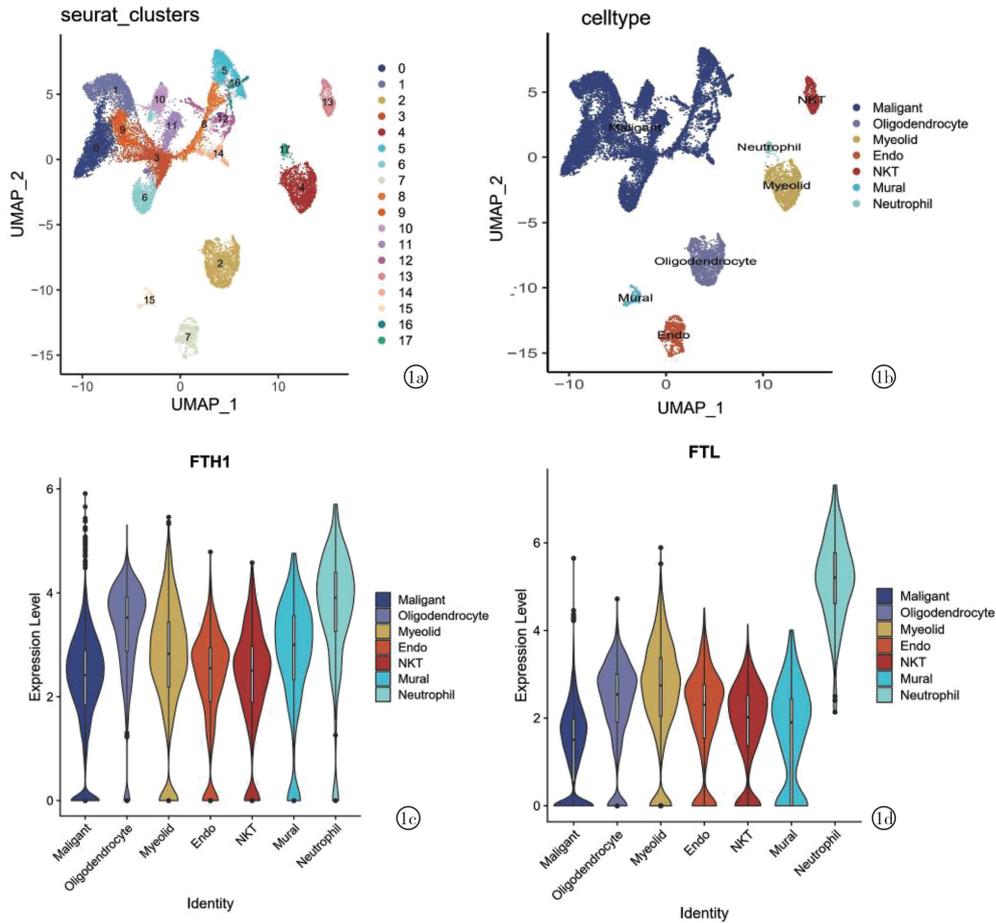


图 1 铁蛋白亚基 FTH1 和 FTL 在 GBM 髓系细胞中高表达 a:降维分析获得 17 个集群;b:在 T-SNE 图谱中用经典标记鉴定的细胞类型分布;c:FTH1 在各细胞群中的表达情况;d:FTL 在各细胞群中的表达情况

2.3 FTH1 和 FTL 与髓系细胞标志物的相关性分析 利用公共数据集 CGGA 对 GBM 图谱数据进行分析,结果发现 FTH1 和 FTL 均与髓系标志物 CSF3R、FCGR3A、TREM1 呈显著的正相关($P < 0.05$)。见图 3a ~ 3f。进一步利用 TCGA 数据库进行验证,显示出与 CGGA 分析相似的结果,即 FTH1 和 FTL 的表达同样与髓系标志物具有显著的正相关性($P < 0.05$),见图 4a ~ 4f。

2.4 GBM 患者的生存期与 FTL 和 FTH1 的关联分析 为进一步明确 FTL 和 FTH1 是否与 GBM 患者的生存期具有相关性。首先在排除年龄、性别、

种族、肿瘤级别后构建了回归生存分析模型,用于评估 FTH1 和 FTL 是否可作为 GBM 患者的预后因子,根据低基因表达和低中性粒细胞浸润、低基因表达和高中性粒细胞浸润、高基因表达和高中性粒细胞浸润、高基因表达和高中性粒细胞浸润分为了四组。结果表明,高 FTH1 表达和高中性粒细胞浸润组的生存期显著低于其他分组($P < 0.05$,图 5a)。同时,高 FTL 表达和高中性粒细胞浸润组的生存期也显著低于其他分组($P < 0.05$,图 5b)。上述结果表明,FTH1 和 FTL 均为 GBM 患者的高风险基因。

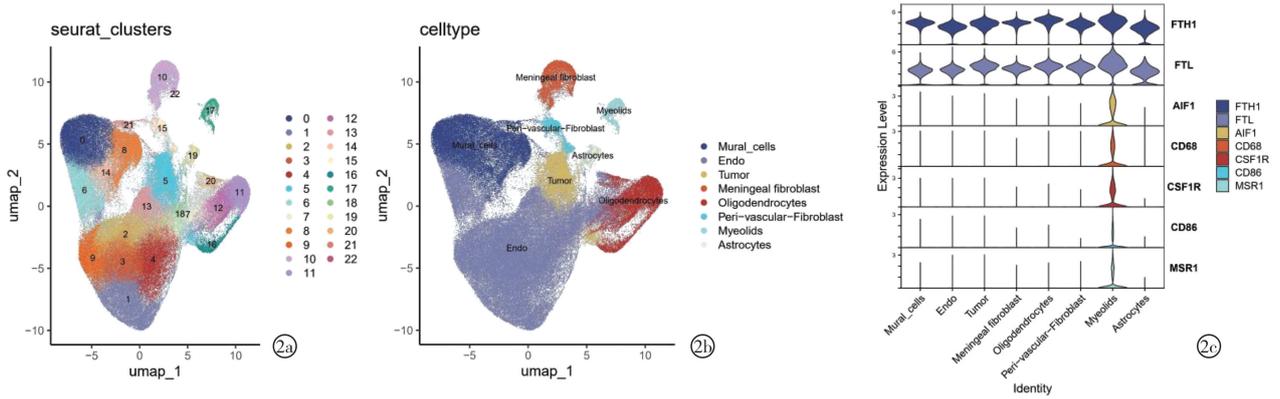


图2 基于 GBM 芯片 GSE242044 进行 FTH1 和 FTL 表达的验证 a:降维分析获得 22 个集群;b:在 T-SNE 图谱中用经典标记鉴定的细胞类型分布;c:FTH1 和 FTL 在各细胞群中的表达情况

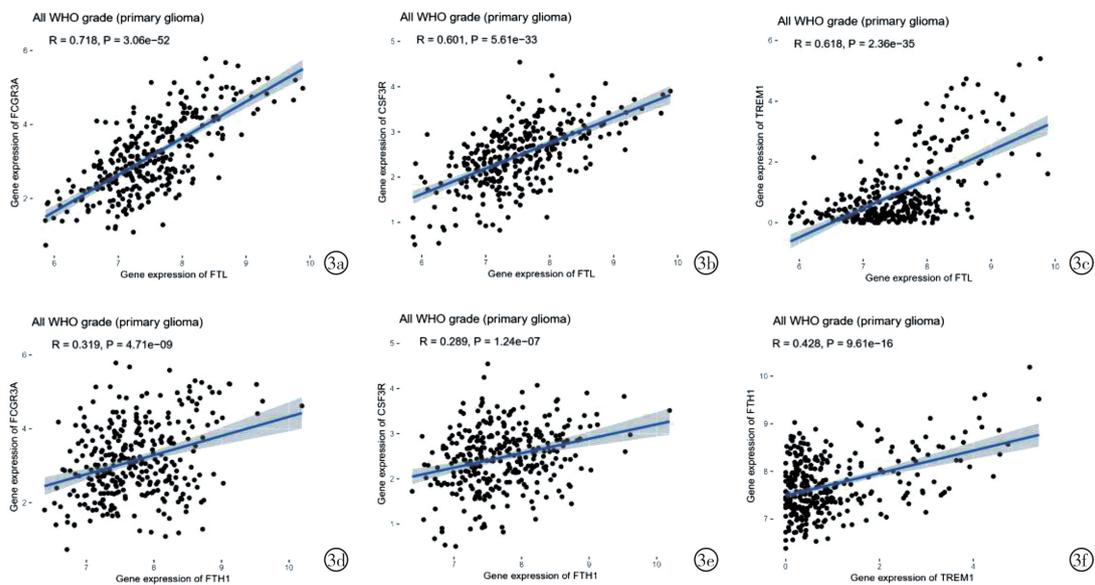


图3 基于 CGGA 数据库验证 FTH1 和 FTL 与髓系标志物的表达 a~c:FTL 与 CSF3R、FCGR3A、TREM1 之间的相关性分析;d~f:FTH1 与 CSF3R、FCGR3A、TREM1 之间的相关性分析

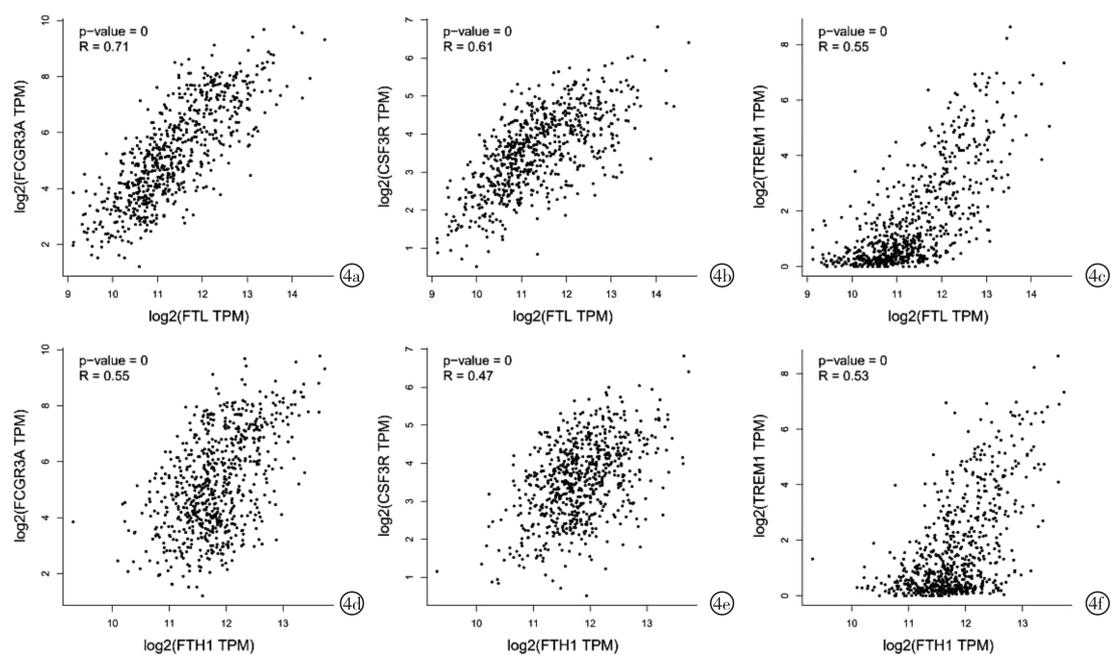


图4 基于 TCGA 数据库验证 FTH1 和 FTL 与髓系标志物的表达 a~c:FTL 与 CSF3R、FCGR3A、TREM1 之间的相关性分析;d~f:FTH1 与 CSF3R、FCGR3A、TREM1 之间的相关性分析

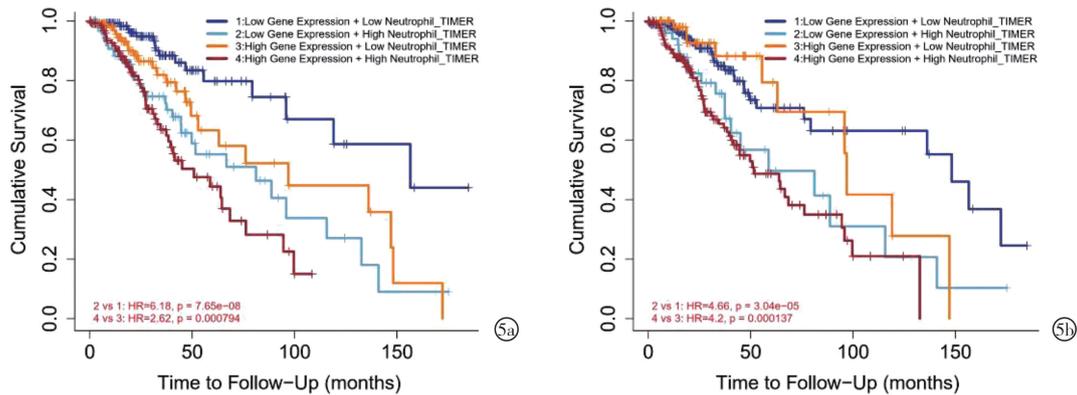


图5 GBM 患者的生存分析 a:低 FTH1 和高 FTH1 与 GBM 患者的生存分析;b:低 FTL 和高 FTL 与 GBM 患者的生存分析

3 讨论

GBM 和其他高级别星形细胞瘤是最常见和最致命的脑肿瘤之一,尽管已经进行了数十年的基因组分析,但 5 年生存率仍徘徊在 5% 以下^[22]。因其特有的侵袭性,以及血脑屏障的存在阻止药物消灭肿瘤细胞,导致 GBM 的隐匿性较高且传统治疗效果不佳^[23, 24]。尽管目前临床应用替莫唑胺和放射疗法提高了 GBM 患者的生存率,但患者中位生存期仍只有 9~16 个月^[25, 26]。因此,开发有效的治疗靶点和干预药物,仍是提高 GBM 预后亟待解决的重要环节。

GBM 的 TME 中超过 50% 的细胞都是肿瘤相关髓系细胞,其中包括巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等^[27]。而目前广泛认为髓系细胞出现的免疫抑制表型是造成 GBM 患者生存期较短、预后不良的主要原因^[28]。例如,GBM 的 TME 存在一类具有促肿瘤特性的代谢重组肿瘤相关巨噬细胞亚群,它们在表观遗传上被重新连接,表现出免疫抑制特征,并在侵袭性间充质胶质母细胞瘤亚型中富集^[29]; GBM 患者的细胞因子环境有利于髓系细胞的募集,维持与预后不良相关的抗炎特征^[30]。但近期研究表明,造成免疫抑制中性粒细胞的浸润增加原因可能是由于铁代谢异常导致的^[12],因此本研究拟利用单细胞测序数据分析 GBM 髓系细胞是否也存在铁代谢相关的基因异常表达。

首先,通过单细胞测序数据分析确定了 FTH1 和 FTL 在髓系细胞,尤其是中性粒细胞中高表达。铁蛋白的重链和轻链(FTH1 和 FTL)是构成铁蛋白的两个亚基,而铁蛋白是唯一能够储存大量铁的蛋白质,因此在调节细胞铁代谢中起着关键作用^[31]。最近的证据表明 FTH1/FTL 表达上调参与了细胞的铁死亡和细胞凋亡^[32, 33]。这表明促炎型中性粒细胞表型的消退可能是由铁代谢异常诱发的铁死亡和细胞凋亡造成的。

为验证 FTH1 和 FTL 在髓系细胞中的表达上调在 GBM 中是否具有普遍性,分析了另一套 GBM 单细胞芯片 GSE242044,其中包括 5 例对照样本和 5 例 GBM 病理组织样本,结果发现在髓系细胞中同样伴随着 FTH1 和 FTL 表达的上调,提示铁代谢在髓系细胞群中的代谢异常可能具有普遍性。进一步利用 CGGA 和 TCGA 数据库对 FTH1 和 FTL 与髓系细胞标志物 CSF3R、FCGR3A 和 TREM1 之间进行了相关性分析,结果表明 FTH1 和 FTL 与髓系细胞标志物 CSF3R、FCGR3A 和 TREM1 之间均呈显著的正相关性。这表明,随着髓系细胞数量的增加,铁蛋白的表达也随之上调。这一结果支持了铁代谢在髓系细胞促进 GBM 进展中的潜在作用。

为探究 FTH1 和 FTL 的表达与 GBM 患者的生存期之间是否具有相关性,通过比较 FTH1 和 FTL 不同表达以及不同中性粒细胞浸润情况构建了的回归生存分析模型。结果发现,FTH1 和 FTL 的高表达、中性粒细胞的高浸润均为造成 GBM 患者生存期下降的主要风险因素。此外,这一结果表明 FTH1 和 FTL 可能作为 GBM 的预后因子,并为其作为临床治疗的靶点提供数据支持。

综上,本研究通过单细胞数据分析、生存期分析,初步探讨了铁蛋白在 GBM 髓系细胞中的表达情况、铁蛋白与中性粒细胞标志物的表达相关性及其在 GBM 中作为预后标志物的潜力。研究结果表明,FTH1 和 FTL 在 GBM 髓系细胞尤其是中性粒细胞中的表达明显高于其他细胞。同时 FTH1 和 FTL 与髓系细胞标志物(如 CSF3R、FCGR3A 和 TREM1)之间存在显著的正相关性。此外,生存期分析结果显示高 FTH1 和 FTL 表达及中性粒细胞浸润的组别,其生存期显著低于其他组。总的来说,本研究为理解髓系细胞在 GBM 进展中的作用提供了新的视角,特别是在铁代谢与髓系细胞的关联方面,为进一步的研究和临床应用奠定了基础。

【参考文献】

- [1] Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults [J]. *Lancet*, 2018, 392(10145): 432-446.
- [2] Van Den Bent MJ, Geurts M, French PJ, et al. Primary brain tumours in adults [J]. *Lancet*, 2023, 402(10412): 1564-1579.
- [3] Mair MJ, Geurts M, Van Den Bent MJ, et al. A basic review on systemic treatment options in WHO grade II-III gliomas [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2021, 92: 102124.
- [4] Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 33.
- [5] 向城卫, 曾春. 颅脑肿瘤术后颅内细菌感染相关危险因素分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(5): 156-159.
- [6] Aldape K, Brindle KM, Chesler L, et al. Challenges to curing primary brain tumours [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019, 16(8): 509-520.
- [7] Mckinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, et al. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management [J]. *BMJ (Clinical Research ed)*, 2021, 374: n1560.
- [8] Nørøxe D. Hallmarks of glioblastoma: A systematic review [J]. *ESMO Open*. 2016, 1(6): e000144.
- [9] Maas R R, Soukup K, Fournier N, et al. The local microenvironment drives activation of neutrophils in human brain tumors [J]. *Cell*, 2023, 186(21): 4546-4566.
- [10] Massara M, Persico P, Bonavita O, et al. Neutrophils in gliomas [J]. *Frontiers in immunology*, 2017, 8: 1349.
- [11] Yee PP, Wei Y, Kim SY, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 5424.
- [12] Kim R, Hashimoto A, Markosyan N, et al. Ferroptosis of tumour neutrophils causes immune suppression in cancer [J]. *Nature*, 2022, 612(7939): 338 ~ 346.
- [13] Chen G, Ning B, Shi T. Single-cell RNA-seq technologies and related computational data analysis [J]. *Frontiers in Genetics*, 2019, 10: 317.
- [14] Galeano Niño JL, Wu H, Lacourse KD, et al. Effect of the intratumoral microbiota on spatial and cellular heterogeneity in cancer [J]. *Nature*, 2022, 611(7937): 810-817.
- [15] Hoogstrate Y, Draaisma K, Ghisai S A, et al. Transcriptome analysis reveals tumor microenvironment changes in glioblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 678-692.
- [16] Venneti S, Thompson CB. Metabolic reprogramming in brain tumors [J]. *Annual Review of Pathology*, 2017, 12: 515-545.
- [17] Chung C, Sweha S R, Pratt D, et al. Integrated metabolic and epigenomic reprogramming by H3K27M mutations in diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 334-349.
- [18] Mabbott NA, Baillie JK, Brown H, et al. An expression atlas of human primary cells: inference of gene function from coexpression networks [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 632.
- [19] Guo X, Wang T, Huang G, et al. Rediscovering potential molecular targets for glioma therapy through the analysis of the cell of origin, microenvironment and metabolism [J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2021, 21(7): 558-574.
- [20] Pirozzi CJ, Yan H. The implications of IDH mutations for cancer development and therapy [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021, 18(10): 645-661.
- [21] Venneti S, Huse JT. The evolving molecular genetics of low-grade glioma [J]. *Advances in Anatomic Pathology*, 2015, 22(2): 94-101.
- [22] Liu J, Cao S, Imbach KJ, et al. Multi-scale signaling and tumor evolution in high-grade gliomas [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1217-1238.
- [23] Omuro A, Deangelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review [J]. *Jama*, 2013, 310(17): 1842-1850.
- [24] Babaei Rikan S, Sorayaie Azar A, Naemi A, et al. Survival prediction of glioblastoma patients using modern deep learning and machine learning techniques [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 2371.
- [25] Poon MTC, Sudlow CLM, Figueroa JD, et al. Longer-term (≥ 2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: a systematic review and meta-analysis [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 11622.
- [26] Biw L, Beroukhim R. Beating the odds; extreme long-term survival with glioblastoma [J]. *Neuro Oncology*, 2014, 16(9): 1159-1160.
- [27] Rashidi A, Billingham LK, Zolp A, et al. Myeloid cell-derived creatine in the hypoxic niche promotes glioblastoma growth [J]. *Cell Metabolism*, 2024, 36(1): 62-77.
- [28] Chen Z, Giotti B, Kaluzova M, et al. A paracrine circuit of IL-1 β /IL-1R1 between myeloid and tumor cells drives genotype-dependent glioblastoma progression [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(22): e163802.
- [29] Kloosterman DJ, erbani J, Boon M, et al. Macrophage-mediated myelin recycling fuels brain cancer malignancy [J]. *Cell*, 2024, 187(19): 5336-5356.
- [30] Rubenich DS, De Souza PO, Omizzollo N, et al. Tumor-neutrophil crosstalk promotes in vitro and in vivo glioblastoma progression [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1183465.
- [31] Honarmand Ebrahimi K, Hagedoorn PL, Hagen WR. Unity in the biochemistry of the iron-storage proteins ferritin and bacterioferritin [J]. *Chem Rev*, 2015, 115(1): 295-326.
- [32] Asperti M, Bellini S, Grillo E, et al. H-ferritin suppression and pronounced mitochondrial respiration make Hepatocellular Carcinoma cells sensitive to RSL3-induced ferroptosis [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2021, 169: 294-303.
- [33] Wang ZX, Ma J, Li XY, et al. Quercetin induces p53-independent cancer cell death through lysosome activation by the transcription factor EB and reactive oxygen species-dependent ferroptosis [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2021, 178(5): 1133-1148.

(收稿日期:2024-11-12;修回日期:2024-12-18)

(本文编辑:彭羽)