

研究论文

铁失衡对肝脏免疫功能的影响

王晓玉^{1,2}, 王蔚¹, 宋成雨¹, 田佳雨¹

摘要 铁是维持免疫系统功能的关键元素,铁失衡将导致免疫功能异常。肝脏是铁储存和调控的核心器官,通过精准感知机体铁水平调节铁调素分泌,进而维持铁稳态。介绍了铁失衡对肝脏免疫功能的影响及其机制,重点从先天性免疫与适应性免疫2大系统展开分析。在先天性免疫方面,铁缺乏可抑制巨噬细胞向M1型极化、阻碍中性粒细胞分化,并增强自然杀伤(NK)细胞活性;铁过载则促进巨噬细胞M1型极化、抑制中性粒细胞释放NETs及产生活性氧(ROS),但对NK细胞的影响尚不明确。在适应性免疫方面,铁缺乏抑制T细胞活化与B细胞抗体生成,铁过载则诱导线粒体功能障碍并促进致病性T细胞分化,同时削弱调节性T细胞功能。目前研究仍存在诸多空白,例如铁缺乏对巨噬细胞M2型极化的调控机制、铁过载对NK细胞功能的影响等尚未阐明,未来应加强相关信号通路及临床转化研究,探索靶向铁代谢的免疫干预策略,为铁代谢异常相关肝病的防治提供新思路。

关键词 铁失衡;铁稳态;肝脏;免疫功能;巨噬细胞极化

1 维持铁稳态对机体健康至关重要

铁是人体必需的微量营养素之一,参与氧气运输、线粒体呼吸和细胞信号传导等生理过程^[1],是血液系统、循环系统和免疫系统发挥正常功能的基础。铁稳态失衡包括铁缺乏和铁过量,都会对机体带来健康风险,其中常常伴有免疫功能异常^[2]。

铁缺乏症是全球最常见的营养素缺乏症之一,会破坏免疫系统,对健康构成严重威胁。根据世界卫生组织2017年的报告,全球约37%的孕妇和40%的6~59月龄儿童患有贫血,其中约50%的病例由铁缺乏引起^[3]。铁是多种机体必需活性物质的重要组成部分,缺铁会对健康造成一系列不利影响。铁缺乏可导致免疫系统功能障碍,具体表现为细胞免疫与体液免

疫受损。铁作为T淋巴细胞增殖与分化的关键辅助因子,其缺乏会抑制辅助性T细胞介导的免疫应答,降低中性粒细胞的杀伤能力,进而导致机体易感性增加^[4]。此外,铁缺乏还会阻滞B细胞的细胞周期进程,降低麻疹疫苗的抗体反应,并对二次免疫造成不利影响^[5]。这些免疫功能障碍进一步提升了多种疾病的发生风险^[6],尤其孕妇和儿童群体中,疾病易感性更为显著^[7]。

铁过载可能由遗传性血色病等铁代谢异常的遗传性疾病、反复输血导致的继发性血色病或铁摄入过多引起。过量铁主要沉积于肝脏、肾脏及心脏等器官,从而引起器官组织病变和功能异常,最终导致发病^[8-9]。铁过载同样会造成免疫功能受损,这主要与氧化应激的发生和表观遗传异常有关。铁过载引发的氧化应激能够破坏肠道屏障功能,使腔内病原体、毒素和过敏原进入循环系统,触发全身炎症反应,并能加重结肠炎等炎症反应^[10-11],还会引发与血管损伤相

1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院,北京 100083

2. 中原食品实验室,漯河 462300

收稿日期: 2025-06-20; 修回日期: 2025-10-02

基金项目: 河南省重大科技专项(241110110100)

作者简介: 王晓玉,副教授,研究方向为食品营养与代谢,电子信箱: xy.wang@cau.edu.cn; 王蔚(共同第一作者),研究方向为食品科学,电子信箱: wangwei_2022@cau.edu.cn

引用格式: 王晓玉,王蔚,宋成雨,等. 铁失衡对肝脏免疫功能的影响[J]. 科技导报, 2025, 43(21): 111-117; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2025.06.00116

关的疾病,如动脉粥样硬化等^[12]。此外,铁过载导致的氧化应激能够直接破坏免疫细胞成熟微环境,减少分化簇 8 阳性(cluster of differentiation 8 positive, CD8+) T 细胞数量,显著削弱免疫功能,提高机体易感性^[13-14]。此外,铁过载还会导致表观遗传调控异常,干扰免疫耐受,进一步诱发狼疮等自身免疫疾病^[15]。

铁失衡会造成一系列机体损伤,肝脏是铁储存和调控的核心器官,其免疫功能发挥作用也高度依赖于铁稳态的平衡。因此,阐明铁失衡对肝脏免疫功能的影响,有助于揭示铁代谢异常相关肝病的发病机制,为靶向铁稳态的免疫调节疗法提供一定的理论依据。本文将系统分析铁失衡对肝脏免疫细胞功能的影响,以期对相关疾病的精准干预提供新思路。

2 肝脏通过感知机体铁水平进而维持铁稳态

肝脏是机体铁储存的重要部位,起到维持机体铁稳态的关键作用。膳食铁被十二指肠和空肠上段绒毛中上部的肠上皮细胞吸收,以二价铁形式经肠上皮细胞顶膜的二价金属离子转运体 1(divalent metal transporter 1, DMT1)进入细胞,随后通过肠上皮细胞底膜的膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)输出至血液中并同时被氧化为三价铁。铁由肠上皮细胞中输出后,与转铁蛋白(transferrin, TRF)结合形成复合物,经血液循环运输至肝脏,并与肝脏表面的转铁蛋白受体 1(transferrin receptor protein, TFR1)特异性结合,经衔接蛋白复合物 2(adaptor protein complex 2, AP2)协助进入肝细胞^[16]。肝脏分泌的铁调素(Hepcidin)是全身铁稳态的重要调控因子,HePCidin 与细胞表面的 FPN 结合,导致 FPN 细胞内化降解,从而抑制小肠铁吸收及巨噬细胞的铁再循环,达到降低循环铁浓度的效果^[17-18]。研究发现,HePCidin 基因沉默小鼠因肠道铁吸收失控与巨噬细胞铁循环异常,发生严重的全身性铁过载^[19]。如图 1 所示,机体铁水平升高时,内皮细胞(endothelial cell, EC)分泌的骨形态发生蛋白 6(bone morphogenetic protein 6, BMP6)和骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)增加,二者与肝细胞膜表面的铁调素调节蛋白(hemojuvelin, HJV)结合,促进骨形态发生蛋白受体 I(bone morphogenetic protein receptor I, BMPRI)和 BMPRII 组成信号复

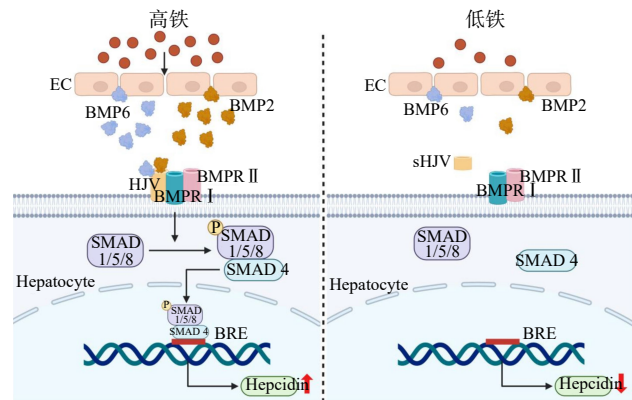


图 1 肝脏感知机体铁水平调节铁调素分泌机制

合物,引起信号转导蛋白抗十肢因子母体抑制因子 1/5/8(suppressor of mother against decapentaplegic 1/5/8, SMAD1/5/8)磷酸化。磷酸化后的 SMAD1/5/8 与 SMAD4 结合并移位至细胞核,与大脑和生殖表达(brain and reproductive expression, BRE)蛋白协同激活 HePCidin 基因的转录以降低机体铁水平^[1,20]。相反,机体铁水平降低使肝内皮细胞产生的 BMP6 和 BMP2 减少,同时导致 HJV 被降解为可溶性 HJV(soluble hemojuvelin, sHJV),BMPRI、BMPRII 复合物减少,BMP-SMAD 调控途径受到抑制,HePCidin 表达减少,以提高机体铁水平^[1]。综上,肝脏可以通过感知机体铁水平来调节 HePCidin 的分泌,从而维持机体铁稳态。

3 铁失衡对肝脏免疫功能的影响

铁稳态是维持肝脏免疫功能正常运作的重要基础,铁缺乏或铁过载都会通过影响先天性和适应性免疫 2 大系统的关键细胞功能导致免疫失衡。在先天性免疫层面,作为机体第一道防线的巨噬细胞、中性粒细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞,其免疫防御功能直接受铁稳态调控,铁失衡会削弱这些细胞的吞噬杀伤能力,还会引发炎症反应失调,从而破坏先天性免疫防御机制^[21]。适应性免疫的核心细胞 T 细胞和 B 细胞的增殖、分化及功能同样高度依赖铁稳态,铁失衡会干扰抗原呈递过程,最终导致免疫应答异常^[21-22]。因此,明确铁失衡对肝脏免疫功能的影响,对进一步了解铁代谢与免疫细胞相互作用的分子机制、铁稳态与免疫信号通路等具有重要意义。

3.1 先天性免疫功能

3.1.1 巨噬细胞

巨噬细胞主要包括 M1 型经典活化的巨噬细胞和 M2 型替代活化的巨噬细胞, M1 型能分泌大量促炎细胞因子, 诱导炎症反应, 而 M2 型则参与免疫调节等过程, 能分泌抗炎细胞因子, 发挥抗炎功能^[23], 两者均由初始巨噬细胞极化而来, 极化方向受铁水平调控^[24]。铁缺乏会抑制巨噬细胞向 M1 型极化。一项采用去铁酮处理人类巨噬细胞的研究表明, 铁剥夺能抑制人类巨噬细胞中白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达, 这些因子与 M1 型极化有关, 即降低其向 M1 型巨噬细胞极化的程度^[25]。一项针对大鼠肝巨噬细胞的研究表明, 在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激前加入铁螯合剂可消除细胞反应, 阻断 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B, NF- κ B)的激活, 同时铁螯合剂处理可抑制核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa B alpha, I κ B α)的磷酸化及降解, 同时减少核因子 κ B p65 亚基(nuclear factor nf-kappa-B p65 subunit, p65)/核因子 κ B p50 亚基(nuclear factor nf-kappa-B p50 subunit, p50)异二聚体的核结合能力^[26]。研究表明, 小鼠骨髓来源巨噬细胞在内毒素耐受状态下, IKK β 活性显著下降, I κ B α 的磷酸化及降解过程受阻, NF- κ B p65/p50 异二聚体向细胞核内的转移量减少, NF- κ B 靶基因的转录活性降低^[27]。综上, 铁缺乏会阻断 NF- κ B 通路的激活, 其机制为铁缺乏导致 IKK 活性下降, 抑制 I κ B α 、p65、p50 等蛋白的磷酸化过程, 阻碍 NF- κ B(p65-p50 异二聚体)释放及进入细胞核内的过程, 从而抑制 IL-6、TNF- α 等基因的转录, 阻止巨噬细胞极化为 M1 型。然而, 铁缺乏影响巨噬细胞向 M2 型极化的分子信号通路尚需进一步研究。

铁过载会促进巨噬细胞 M1 型极化, 并抑制其 M2 型极化。与铁缺乏相反, 铁过载能够激活 NF- κ B 通路, 引起 IL-6、TNF- α 基因的转录, 从而促进巨噬细胞向 M1 型极化^[28]。如前文所述, 铁过载会通过 HJV 导致机体 Hepcidin 水平上升。而一项单核细胞来源的巨噬细胞研究结果显示, Hepcidin 呈剂量依赖性上调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,

iNOS)等 M1 型标志物, 下调分化簇 206(cluster of differentiation 206, CD206)等 M2 型标志物, 并能抑制 IL-4 分泌, 且铁调素导致信号转导与转录激活因子 6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)磷酸化水平下调。此外, Hepcidin 处理组中干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)的磷酸化水平上调, 并且 Hepcidin 诱导人急性单核细胞白血病细胞系(human acute monocytic leukemia cell line, THP-1)来源巨噬细胞中干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)表达增加, 呈剂量依赖性, 即 Hepcidin 通过提高 IRF3 磷酸化水平促进 IFN- γ 基因的转录和蛋白分泌, 进而诱导巨噬细胞向 M1 型极化^[29]。综上, 铁过载通过上调 Hepcidin 水平, 由抑制 STAT6 磷酸化、通过促进 IRF3 磷酸增加 IFN- γ 分泌, 来阻碍巨噬细胞向 M2 型极化, 促进其向 M1 型极化。

铁调控巨噬细胞极化的内在机制如图 2 所示, 铁通过调控 NF- κ B、STAT6 和 IRF3 等信号通路活性动态调节巨噬细胞极化方向。铁缺乏会阻碍巨噬细胞 M1 型极化, 但对 M2 型极化的影响尚未完全明确, 而铁过载则会促进 M1 型极化并抑制 M2 型极化。针对当前铁缺乏对 M2 型极化调控机制的研究空白, 未来可参考铁过载对 M2 极化的影响机制, 对 STAT6、NF- κ B、IRF3 等通路展开研究。

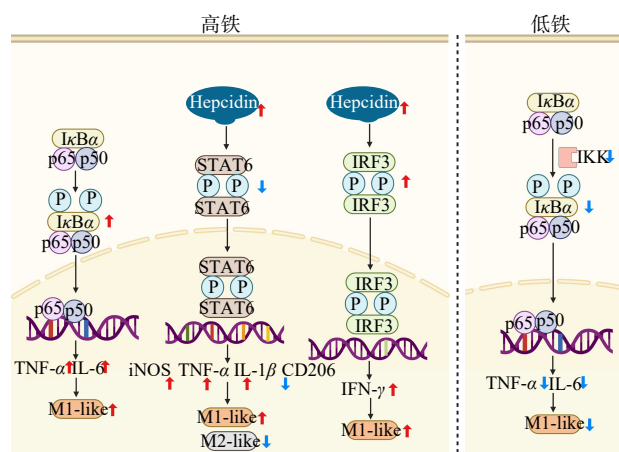


图2 铁失衡诱导肝脏内巨噬细胞极化机制

3.1.2 中性粒细胞

中性粒细胞在抵御微生物入侵中发挥重要作用, 是先天性免疫的重要组成部分, 铁是中性粒细胞发挥免疫功能所必需的元素, Hepcidin 通过 FPN 依赖的途

径诱导角质形成细胞产生趋化因子配体 1, 进而调节中性粒细胞招募^[30]。对敲除 *IRP1* 和 *IRP2* 基因所构建的功能性铁缺乏小鼠进行相关研究, 结果表明铁缺乏导致骨髓中中性粒细胞分化受阻, 表现为前体祖细胞(progenitor, Prog)积累以及未成熟的前中性粒细胞(pre-neutrophils, prNeu)增多, 多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophils, PMNs)减少。在 Prog 分化为 PMNs 的过程中, 淋巴细胞抗原 6 复合物基因座 G(lymphocyte antigen 6 complex locus G, LY6G)的表达逐步上升, 而干细胞因子受体(c-KIT tyrosine kinase receptor, c-KIT)和 c-KIT+细胞随着分化逐渐减少。体外试验显示, 铁螯合剂处理使 c-KIT 表达增加, c-KIT+细胞积累和 LY6G 减少, 这表明铁缺乏会抑制中性粒细胞分化。而补充铁后, 能在一定程度上恢复中性粒细胞的分化效率^[31]。研究结果显示, 铁过载会抑制从 *HFE* 基因敲除小鼠和喂食高铁饮食小鼠中分离出的中性粒细胞释放胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)和产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 而低铁饮食对中性粒细胞的吞噬作用、ROS 产生和 NETs 释放未产生明显影响。这表明铁过载会抑制中性粒细胞释放 NETs 和产生 ROS, 进而降低中性粒细胞的杀菌能力, 增加机体对病原体的易感性。然而, 过量的铁对中性粒细胞的吞噬作用、脱颗粒作用无显著影响^[32]。综上, 铁缺乏会导致中性粒细胞分化受阻, 而铁过载则抑制其 NETs 释放及 ROS 产生。值得注意的是, 铁过载虽抑制中性粒细胞 NETs 释放但对其吞噬功能无显著影响, 这提示中性粒细胞可能存在功能代偿, 未来可通过研究代偿性通路的调控节点来进一步明确其内在机制。

3.1.3 NK 细胞

NK 细胞能够识别和清除被病原体感染的细胞及肿瘤细胞, 维持机体免疫平衡。针对原发性黑色素瘤细胞的研究显示, 铁螯合剂处理可导致经典主要组织相容性复合体 I(major histocompatibility complex, MHC I)的表面表达较对照组降低, 也可导致 IFN- γ 诱导下 MHC I 表达升高情况受抑制, STAT1 磷酸化程度下降^[33]。这表明低浓度铁阻碍 IFN- γ 刺激下 STAT1 的磷酸化和核转位, 从而阻断 IFN- γ 诱导的 MHC I 类分子表达。而 MHC I 类分子能够与 NK 细胞表面的抑制性受体结合产生抑制信号, 其表达的下

降导致 NK 细胞表面的抑制信号减弱, 进而增加 NK 细胞对原发性癌细胞的杀伤作用, 即铁缺乏能促进 NK 细胞发挥杀伤作用。然而, 当前铁过载对其的影响尚不明确, 未来可对此进一步研究以完善铁失衡对 NK 细胞免疫功能的影响。

3.2 适应性免疫功能

3.2.1 T 细胞

T 细胞具有识别抗原的能力, 而铁失衡会影响 T 细胞的增殖和分化, 尤其是铁缺乏, 会显著延迟 T 细胞的增殖与活化过程。一项针对小鼠的研究发现, 铁缺乏小鼠肝脏炎症损伤减轻, 这是因为铁缺乏抑制 T 细胞和自然杀伤 T 细胞(natural killer T, NKT)的激活, 并抑制 T 细胞的活化和增殖^[34]。为进一步明确铁过载对人体肝脏 T 细胞的作用, 一项针对系统性红斑狼疮的研究发现, 铁过载造成 T 细胞线粒体呼吸效率降低、腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)产量减少和线粒体形态异常, 即引发线粒体功能障碍, 并能够促进负责招募免疫细胞的辅助性 T 细胞 17(T helper 17, TH17)细胞的致病性分化。此外, 铁过载还会导致维持免疫系统稳态的调节性 T 细胞(regulatory T, Treg)内的脂质氧化应激、ROS 增加, 最终造成 Treg 细胞死亡^[35-36]。综上, 铁失衡会破坏 T 细胞的代谢和分化, 并对其在肝脏免疫应答中的功能造成不利影响, 表明其在肝脏免疫调控中的作用高度依赖于铁的动态平衡。目前的研究在明晰铁失衡对 T 细胞功能影响方面成果显著, 但由于体外环境、小鼠肝脏与人类肝脏免疫微环境的异质性尚未完全阐明, 铁失衡对 T 细胞的影响阈值和内在机制仍需要临床实验验证。

3.2.2 B 细胞

B 细胞负责产生免疫球蛋白 G 抗体(immunoglobulin G, IgG), 参与体液免疫反应, 识别和中和病原体。铁缺乏会阻碍 B 细胞的增殖并抑制其免疫功能, 有研究发现铁缺乏小鼠的生发中心 B 细胞数量减少, 且 T 细胞依赖性和非依赖性抗原的特异性抗体反应显著减弱。浙江省疾病预防控制中心的一项临床调查发现, 在 118 名年龄 10 岁及以上个体中, 铁缺乏个体(血清铁 < 50 $\mu\text{g/dl}$)的病毒特异性 IgG 抗体滴度明显低于正常铁水平个体(血清铁 $\geq 50 \mu\text{g/dl}$), 表明铁缺乏会降低机体的体液免疫功能, 进而影响 B 细胞清除

病原体和形成免疫记忆^[5]。此外,针对小鼠的体外、体内实验结果表明,乳铁蛋白(lactoferrin, LF)可通过结合转化生长因子 β III 型受体(transforming growth factor- β type III receptor, TbR III),招募 TbR II 和 TbR I,激活 Smad3,诱导 IgA 和 IgG2b 同种型转换,在体外

和体内均能增强 IgA 的产生,有助于 IgA 介导的 B 细胞分化^[37]。上述结果表明,铁缺乏通过削弱 B 细胞的增殖能力与抗体产生效率,损害了体液免疫的有效性,进一步强调了铁稳态在维持正常免疫记忆和病原体清除中的关键地位(表 1)。

表 1 铁缺乏与铁过载对主要免疫细胞功能的影响

铁失衡类型	免疫细胞种类	影响	影响机制
铁缺乏	巨噬细胞 ^[25-27]	抑制M1型极化	NF- κ B通路
	中性粒细胞 ^[31]	分化受阻	c-KIT表达增加、LY6G表达减少,导致Prog积累和PMNs减少
	NK细胞 ^[33]	增强杀伤活性	降低MHC I类分子表达,减弱NK细胞抑制信号
	T细胞 ^[34]	抑制活化与增殖	暂不明确,可能涉及铁作为T细胞辅助因子的代谢调控
	B细胞 ^[35-36]	抑制增殖和抗体生成	阻滞B细胞周期进程
铁过载	巨噬细胞 ^[28-29]	促进M1型极化,抑制M2型极化	STAT6通路, IRF3通路
	中性粒细胞 ^[32]	抑制NETs释放和ROS产生	暂不明确,可能与氧化应激相关
	T细胞 ^[37]	诱导线粒体功能障碍,促进TH17致病性分化,削弱Treg功能	暂不明确

4 结论

铁是维持人体免疫系统功能不可或缺的微量元素,铁稳态的失衡,无论是铁缺乏还是铁过载,均会引发免疫功能的广泛紊乱。肝脏作为铁储存与代谢调控的核心器官,通过感知机体铁水平、调控铁调素的分泌,在维持全身铁稳态中发挥关键作用。本文系统综述了铁失衡对肝脏免疫功能的影响机制,聚焦于先天性免疫与适应性免疫两大系统的关键细胞类型,揭示了铁代谢与免疫调控之间的复杂联系。在先天性免疫方面,铁失衡显著影响巨噬细胞、中性粒细胞及自然杀伤细胞的功能。铁缺乏通过抑制 NF- κ B 信号通路,阻碍巨噬细胞向促炎性 M1 型极化,同时抑制中性粒细胞的分化成熟,但却增强 NK 细胞的杀伤活性。相反,铁过载通过上调 Hepcidin 表达,促进巨噬细胞 M1 型极化并抑制 M2 型极化,同时抑制中性粒细胞释放胞外诱捕网和产生活性氧,从而削弱其抗菌能力。值得注意的是,铁过载对 NK 细胞功能的影响尚不明确,成为未来研究的重要方向。在适应性免疫方面,铁失衡对 T 细胞和 B 细胞的功能调控尤为显著。铁缺乏抑制 T 细胞活化与 B 细胞抗体生成,导致体液免疫与细胞免疫双重受损。铁过载则通过诱导线粒体功能障碍、促进致病性 Th17 细胞分化、削弱调节性 T 细胞功能,进一步破坏免疫耐受,增加自身免疫疾病风险。此外,铁过载还通过表观遗传机制调

控 T 细胞分化,提示铁代谢在免疫记忆与疾病发生中的潜在作用。

尽管已有研究在分子机制方面取得重要进展,如铁通过 NF- κ B、STAT、IRF 等信号通路调控免疫细胞极化与功能,但当前研究仍存在诸多空白。铁缺乏对巨噬细胞 M2 型极化的调控机制尚未阐明;铁过载对 NK 细胞功能的影响缺乏系统研究;铁失衡对肝脏免疫微环境中细胞间相互作用的调控机制也有待深入探索。未来研究应着重从以下 3 方面展开:一是加强铁代谢与免疫信号通路交叉调控机制的研究,尤其是在单细胞水平解析铁依赖的免疫细胞功能异质性;二是推动临床转化研究,明确铁失衡在肝病发生发展中的免疫学作用,探索靶向铁代谢的免疫干预策略;三是结合多组学技术,系统揭示铁代谢在自身免疫性肝病、代谢相关脂肪性肝病及肝癌等疾病中的免疫调控网络。综上所述,铁失衡通过多途径、多细胞层面影响肝脏免疫功能,其机制涉及代谢重编程、信号通路激活与表观遗传调控等多个层面。深入理解铁代谢与免疫系统的相互作用,不仅有助于揭示铁相关肝病的发病机制,也为开发以铁稳态为靶点的免疫治疗策略提供了新的理论依据与临床前景。

参考文献(References)

[1] Wang C Y, Babitt J L. Liver iron sensing and body iron home-

- ostasis[J]. Blood, 2019, 133(1): 18–29.
- [2] Teh M R, Armitage A E, Drakesmith H. Why cells need iron: A compendium of iron utilisation[J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2024, 35(12): 1026–1049.
 - [3] World Health Organization. Nutritional anaemias: Tools for effective prevention and control[R]. Geneva: WHO, 2017.
 - [4] Cronin S J F, Woolf C J, Weiss G, et al. The role of iron regulation in immunometabolism and immune-related disease[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2019, 6: 116.
 - [5] Jiang Y H, Li C F, Wu Q, et al. Iron-dependent histone 3 lysine 9 demethylation controls B cell proliferation and humoral immune responses[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 2935.
 - [6] Noto J M, Blanca Piazuolo M, Shah S C, et al. Iron deficiency linked to altered bile acid metabolism promotes *Helicobacter pylori*-induced inflammation-driven gastric carcinogenesis[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2022, 132(10): e147822.
 - [7] Roth-Walter F. Iron-deficiency in atopic diseases: Innate immune priming by allergens and siderophores[J]. Frontiers in Allergy, 2022, 3: 859922.
 - [8] Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, et al. Iron metabolism: Pathophysiology and pharmacology[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2021, 42(8): 640–656.
 - [9] Corradini E, Buzzetti E, Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2020, 75: 100896.
 - [10] Luo Q H, Lao C J, Huang C, et al. Iron overload resulting from the chronic oral administration of ferric citrate impairs intestinal immune and barrier in mice[J]. Biological Trace Element Research, 2021, 199(3): 1027–1036.
 - [11] Gu K, Wu A M, Yu B, et al. Iron overload induces colitis by modulating ferroptosis and interfering gut microbiota in mice[J]. Science of the Total Environment, 2023, 905: 167043.
 - [12] Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response[J]. Annual Review of Nutrition, 2010, 30: 105–122.
 - [13] Schaible U E, Kaufmann S H E. Iron and microbial infection[J]. Nature Reviews Microbiology, 2004, 2(12): 946–953.
 - [14] Ba T T, Zhao D, Chen Y Q, et al. L-citrulline supplementation restrains ferritinophagy-mediated ferroptosis to alleviate iron overload-induced *Thymus* oxidative damage and immune dysfunction[J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4549.
 - [15] Gao X F, Song Y, Wu J L, et al. Iron-dependent epigenetic modulation promotes pathogenic T cell differentiation in lupus[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2022, 132(9): e152345.
 - [16] Meynard D, Babitt J L, Lin H Y. The liver: Conductor of systemic iron balance[J]. Blood, 2014, 123(2): 168–176.
 - [17] Preza G C, Pinon R, Ganz T, et al. Cellular catabolism of the iron-regulatory peptide hormone hepcidin[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e58934.
 - [18] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Molecular Cell Research, 2012, 1823(9): 1434–1443.
 - [19] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF₂) knockout mice[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2001, 98(15): 8780–8785.
 - [20] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era[J]. Haematologica, 2020, 105(2): 260–272.
 - [21] Zeng L T, Yang K L, Yu G P, et al. Advances in research on immunocyte iron metabolism, ferroptosis, and their regulatory roles in autoimmune and autoinflammatory diseases[J]. Cell Death & Disease, 2024, 15(7): 481.
 - [22] Bogdanos D P, Gao B, Gershwin M E. Liver immunology[J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 567–598.
 - [23] 牛媛媛, 汪龙德, 胥文娟, 等. 巨噬细胞M1/M2型极化在不同肝病中的作用研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(4): 509–517.
 - [24] Ni S, Yuan Y, Kuang Y B, et al. Iron metabolism and immune regulation[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 816282.
 - [25] Pereira M, Chen T D, Buang N, et al. Acute iron deprivation reprograms human macrophage metabolism and reduces inflammation *in vivo*[J]. Cell Reports, 2019, 28(2): 498–511. e5.
 - [26] Xiong S G, She H Y, Takeuchi H, et al. Signaling role of intracellular iron in NF- κ B activation[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(20): 17646–17654.
 - [27] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. Annual Review of Pathology, 2020, 15: 123–147.
 - [28] Rendra E, Riabov V, Mossel D M, et al. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes[J]. Immunobiology, 2019, 224(2): 242–253.
 - [29] Liu E N, Li Z, Zhang Y, et al. Hepcidin induces M1 macrophage polarization in monocytes or THP-1 derived macrophages[J]. Iranian Journal of Immunology, 2019, 16(3): 190–199.

- [30] Malerba M, Louis S, Cuvellier S, et al. Epidermal hepcidin is required for neutrophil response to bacterial infection[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2020, 130(1): 329–334.
- [31] Bonadonna M, Altamura S, Tybl E, et al. Iron regulatory protein (IRP)-mediated iron homeostasis is critical for neutrophil development and differentiation in the bone marrow[J]. Science Advances, 2022, 8(40): eabq4469.
- [32] Kuźmicka W, Manda-Handzik A, Mroczek A, et al. Iron excess affects release of neutrophil extracellular traps and reactive oxygen species but does not influence other functions of neutrophils[J]. Immunology and Cell Biology, 2022, 100(2): 87–100.
- [33] Sottile R, Federico G, Garofalo C, et al. Iron and ferritin modulate MHC class I expression and NK cell recognition[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 224.
- [34] Bonaccorsi-Riani E, Danger R, Lozano J J, et al. Iron deficiency impairs intra-hepatic lymphocyte mediated immune response[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136106.
- [35] Voss K, Sewell A E, Krystofiak E S, et al. Elevated transferrin receptor impairs T cell metabolism and function in systemic lupus erythematosus[J]. Science Immunology, 2023, 8(79): eabq0178.
- [36] 俞颖, 朱琳超, 李强, 等. 铁过载对再生障碍性贫血患者外周血淋巴细胞亚群的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42(8): 766–769.
- [37] Jang Y S, Seo G Y, Lee J M, et al. Lactoferrin causes IgA and IgG2b isotype switching through betaglycan binding and activation of canonical TGF- β signaling[J]. Mucosal Immunology, 2015, 8(4): 906–917.

Effect of iron imbalance on the immune function of liver

WANG Xiaoyu^{1,2}, WANG Wei¹, SONG Chengyu¹, TIAN Jiayu¹

1. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China

2. Food Laboratory of Zhongyuan, Luohe 462300, China

Abstract Iron is a crucial element for maintaining immune system function, and iron imbalance can lead to immune dysregulation. The liver, as the central organ for iron storage and regulation, maintains iron homeostasis by precisely sensing systemic iron levels and modulating hepcidin secretion. This review summarizes the impact of iron imbalance on liver immune function and its underlying mechanisms, with a focus on both the innate and adaptive immune systems. In innate immunity, iron deficiency suppresses macrophage polarization toward the M1 phenotype, impairs neutrophil differentiation, and enhances the cytotoxic activity of NK cells. In contrast, iron overload promotes M1 macrophage polarization, inhibits neutrophil extracellular trap (NET) formation and reactive oxygen species (ROS) production, while its effect on NK cells remains unclear. Regarding adaptive immunity, iron deficiency inhibits T cell activation and B cell antibody production, whereas iron overload induces mitochondrial dysfunction, promotes the differentiation of pathogenic T cells, and impairs regulatory T cell function. Current research still presents several gaps; for instance, the regulatory mechanisms of iron deficiency on M2 macrophage polarization and the effects of iron overload on NK cell function remain to be fully elucidated. Future studies should strengthen research on related signaling pathways and clinical translation, exploring immune intervention strategies targeting iron metabolism to provide new insights for the prevention and treatment of liver diseases associated with iron metabolism disorders.

Keywords iron imbalance; iron metabolism; liver; immune function; macrophage polarization ●



(责任编辑 徐丽娇)