PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~14
www.pibb.ac.cn

乳铁蛋白及其纳米颗粒在癌症治疗中的应用*

岳闻添[1)] 何淑榕[1)] 安 芹[1)] 邹芸霞[1)] 董雯文[1)] 孟庆勇[2)] 张雅丽[1)**]
([1)] 中国农业大学食品科学与营养工程学院，北京 100083；[2)] 中国农业大学生物学院，北京 100193）

摘要 乳铁蛋白（lactoferrin，LF）是一种广泛存在于哺乳动物乳汁和其他外分泌物中的铁结合糖蛋白，具有多种生物学功能，近年来在抗癌研究中展现出广阔的应用前景。本文系统综述了LF的结构特性、抗癌机制及其纳米颗粒在癌症治疗中的应用。LF通过细胞外作用（如与癌细胞表面糖胺聚糖、唾液酸及特异性受体结合）、细胞内作用（如调控细胞周期、诱导凋亡和铁死亡）以及免疫调节作用（如激活自然杀伤细胞、调节T淋巴细胞和重塑肿瘤相关巨噬细胞）等多种途径发挥抗肿瘤效应。此外，LF具有良好的生物相容性、低免疫原性和肿瘤靶向能力，使其成为构建功能性纳米递送系统的理想载体。本文进一步阐述了LF纳米颗粒的多种制备方法及其在增强药物稳定性、靶向性和治疗效果方面的优势。研究显示，LF纳米颗粒不仅能提升LF自身的抗癌活性，还能作为高效载体递送化疗药物、天然产物或光敏剂，实现协同治疗、穿透血脑屏障、缓解肿瘤缺氧等多重功能。尽管目前相关临床研究有限，LF及其纳米颗粒在克服耐药性、靶向能力与协同治疗等方面已显示出巨大潜力。未来研究应聚焦于LF纳米颗粒的标准化制备、智能递送系统设计、多靶点系统构建及临床转化路径，以推动其在精准癌症治疗中的实际应用。

关键词 乳铁蛋白，抗癌机制，纳米颗粒，靶向递送，免疫调节，癌症治疗
中图分类号 R34，R730 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0296 **CSTR**：32369.14.pibb.20250296

PIBB Online First
PIBB Online First

癌症仍是全球主要的死亡原因之一，亟需建成更为先进的药物递送系统，改善药物靶向性和生物利用度，减少药物脱靶毒性，从而提升癌症整体疗效。药物靶向通常可分为被动靶向（高渗透长滞留效应）和主动靶向（选择性结合受体）[1]，以此开发出对应的新治疗策略与相关靶点依然是当前癌症研究的核心方向。

乳铁蛋白（lactoferrin，LF）是一种的转铁蛋白家族的铁结合糖蛋白，大量存在于哺乳动物的乳汁及其他外分泌物中[2]。常见的LF有人乳铁蛋白（human lactoferrin，hLF）、牛乳铁蛋白（bovine lactoferrin，bLF）、山羊乳铁蛋白以及由转基因技术得到的重组人乳铁蛋白（recombinant human lactoferrin，rhLF）等[3]。LF具有多种生物学功能，包括免疫调节、抗菌、抗病毒和抗癌等[4]。近年来，研究发现，LF在抗癌和抗肿瘤方面展现了很高的潜力，可通过调控细胞周期、诱导细胞凋亡、调节免疫反应、抑制血管生成等多种机制抑制肿瘤生长[5]。在口腔鳞状细胞癌[6]、乳腺癌[7]、肺癌[8]和结直肠癌[9]等多种癌症中，LF已被广泛研究，显示出其作为安全的天然食物成分，在癌症预防和治疗领域具有广阔的应用前景。

除了LF自身的抗癌活性外，纳米颗粒的开发则进一步拓展了其应用。一方面，基于纳米技术构建的LF纳米颗粒以LF本身为生物活性组分，展现出更强的抗癌效应。与游离LF相比，LF纳米脂质体对Caco-2细胞增殖的抑制作用更为显著[10]。另一方面，LF能够靶向结合癌细胞表面过表达的糖胺聚糖、唾液酸或特异性受体，从而可用于构建具有特异性靶向功能的LF纳米载药系统，实现抗癌药物的定向递送。例如，LF涂层的引入显著促进了超小大孔二氧化硅纳米颗粒向脑实质的递送[11]。综上所述，凭借LF自身抗癌活性、肿瘤靶向能力、纳米颗粒制备特性以及良好的生物相容性，基于

* 农业生物育种国家科技重大专项（2023ZD0404905）资助。
** 通讯联系人。
Tel：010-62737465，E-mail：zhangyali@cau.edu.cn
收稿日期：2025-06-24，接受日期：2025-12-12

LF的纳米颗粒载药系统有望为癌症的靶向治疗提供新的思路和策略。

1　乳铁蛋白的结构与功能

1.1　乳铁蛋白的结构

LF是一种单链非血红素球状铁结合糖蛋白，由约700个氨基酸残基组成，分子质量约为80 ku[12]。bLF的氨基酸序列仅比hLF少2个残基，由689个氨基酸残基组成，两者具有69%的同源性序列。bLF和hLF具有相似的三维结构，由多肽链折叠形成2个通过α螺旋连接的球状结构域，分别为N叶和C叶，每个结构域又可分为两个区，即N1、N2区和C1、C2区[13]。每个球状结构域的两区之间有一个铁结合位点，可结合一个Fe^{3+}，也可与其他过渡金属离子（如Cu^{2+}和Mn^{3+}）结合。在转铁蛋白家族中，LF具有最强的铁结合能力，能在较宽pH范围内保持铁结合状态[1]（图1）。根据LF结合Fe^{3+}的状态（铁饱和程度），可将其分为无铁乳铁蛋白（apo-lactoferrin，Apo-LF）和铁饱和乳铁蛋白（holo-lactoferrin，Holo-LF）。Fe^{3+}的结合会诱导构象变化，Holo-LF的结构比Apo-LF更为紧凑[14]。此外，LF存在几种糖基化亚型，并具有物种特异性，在bLF中发现了5个潜在的N端糖基化位点，在hLF中则发现了3个[15]。糖基化作用可增强LF的稳定性，并调节其与特异性受体或细胞的结合能力，进而影响其在肠道中的吸收及特定生理功能的发挥[16]。值得注意的是，hLF与bLF表现出不同的糖基化模式。由于糖蛋白的寡糖组成对其功能活性、免疫原性及药代动力学特征具有关键影响，两者在生物学活性上并不完全等同，因此bLF并不适合用于人体的全身给药[17]。

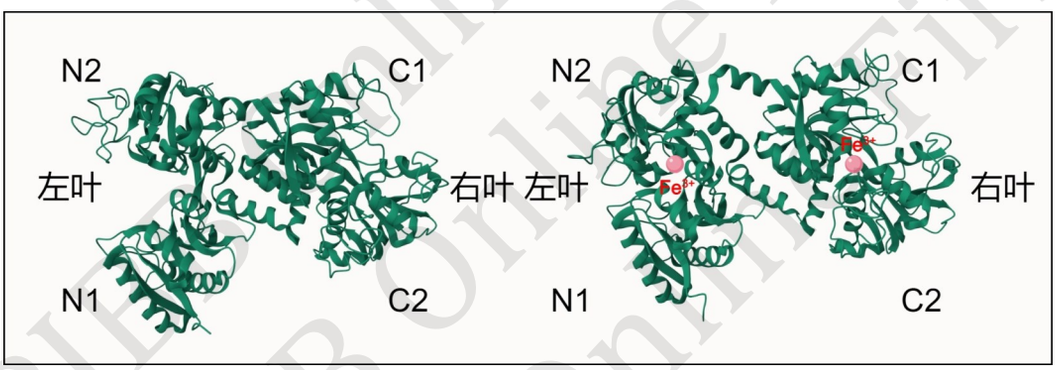


Fig.1　Structure diagram of lactoferrin

图1　乳铁蛋白结构图

LF多肽链折叠形成2个通过α螺旋连接的球状结构域，分为N叶和C叶，每个结构域可再次分为两个区，即N1、N2区和C1、C2区。左图为无铁乳铁蛋白Apo-LF（PDB ID：1LFH），右图为铁饱和乳铁蛋白Holo-LF（PDB ID：1LFG），Holo-LF的结构比Apo-LF更为紧凑。

1.2　乳铁蛋白的功能

LF作为一种多功能的天然食物成分，具有抗癌、抗氧化、抗菌、抗病毒及免疫调节等多种生理活性功能。其抗氧化机制包括：通过螯合“游离”铁减少自由基生成；增强抗氧化酶活性以清除活性氧类（reactive oxygen species，ROS）[18]，以及抑制氧化性DNA损伤[19]。LF的抗菌活性主要源于两种机制：一是通过螯合细菌生长必需的铁离子限制其增殖；二是通过与细菌表面分子相互作用，破坏细胞膜完整性，协同增强免疫介导的杀菌作用[20-21]。此外，LF对多种病毒（包括单纯疱疹病毒、人乳头瘤病毒、人类免疫缺陷病毒、轮状病毒和冠状病毒等）表现出显著的抑制作用，显示出广谱抗病毒活性[22-23]。在免疫调节方面，LF也发挥关键作用，可增强宿主防御能力，减轻炎症反应，并降低呼吸道感染发生率[24]。在感染状态下，LF可能通过中性粒细胞的释放实现局部环境浓度升高，刺激树突状细胞并促进其成熟，进而激活适应性免疫应答[25]。综上所述，LF通过其抗氧化、抗菌、抗病毒及免疫调节等多重作用，参与机体的多层次防御系统。此外，LF在肿瘤发生与发展的调控中亦展现出独特的生物学优势。为进一步阐明其生理意义，以下将重点综述LF的抗癌功能及相关研究进展。

PIBB Online First
PIBB Online First

2　乳铁蛋白抗癌相关研究进展

近年来，LF的抗癌作用备受关注。其抗癌机制主要包括调控细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡以及调节免疫应答等。研究表明，LF对肝癌[26]、肺癌[27]、结肠癌、乳腺癌[28]、口腔鳞状细胞癌、前列腺癌和骨肉瘤[29]等多种癌细胞均表现出显著的抑制活性。此外，LF联合化疗可显著增强抗癌药物的疗效，并减轻其对正常内皮细胞的毒副作用[30]。在放射治疗中，LF在缺氧条件下能通过调控凋亡相关通路及核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号通路，以细胞类型特异性的方式影响放射敏感性[31]。

目前，LF抗癌研究的数据主要来源于体外和体内实验，临床研究相对有限。值得注意的是，LF凭借其癌细胞靶向特性，可作为载体或配体构建纳米递送系统，实现抗癌药物及LF自身的靶向递送，从而协同增强抗肿瘤效果。此类LF基纳米颗粒具有良好的稳定性、生物相容性和生物利用度，在癌症的预防与治疗领域展现出重要的研究价值和广阔的应用前景。

2.1　乳铁蛋白的抗癌机制

基于LF分子本身的作用方式与介导途径，其抗癌机制可归纳为细胞外作用、细胞内作用及免疫调节作用3个方面。需要指出的是，这三类作用在生物过程中并非彼此独立，而是相互交叉、协同发挥抗肿瘤效应。细胞外作用主要表现为LF直接与癌细胞膜及其表面受体的相互作用，这种相互作用是LF靶向癌细胞的基础[32-34]；细胞内作用主要强调LF进入癌细胞后对细胞周期进程、凋亡及铁死亡等关键过程进行调控，发挥直接抗癌作用[26，35-36]；与前两者不同，免疫调节作用则主要侧重于LF通过调控免疫细胞的功能、促进细胞毒性因子释放等途径影响肿瘤免疫微环境和免疫应答，进而实现间接抗癌作用[37-39]。该分类从LF的作用机制视角出发，归纳了LF在不同层面发挥抗癌效应的主要方式，突出了其在肿瘤防治中的多维功能特征。

2.1.1　细胞外作用

抗癌制剂发挥功效的关键前提是具有优异的靶向选择性，即在体内能精准识别癌细胞并发挥相应的生理活性。得益于LF与癌细胞膜及其表面受体的特异性相互作用，LF成为一种极具潜力的抗癌活性蛋白。相较于正常细胞，癌细胞膜表面富含大量糖胺聚糖和唾液酸[40-41]，这些表面特性物质与LF之间存在相互作用。研究表明，hLF和bLF可特异性识别人结肠癌细胞HT29-18-C1表面的硫酸乙酰肝素和硫酸软骨素糖胺聚糖[42]。值得注意的是，一种hLF衍生物（hLFcin）可以靶向癌细胞膜上的磷脂酰丝氨酸并诱导细胞凋亡[43]。另一方面，LF还可通过与靶细胞表面特异性受体的相互作用实现其生物活性，这些受体包括低密度脂蛋白受体相关蛋白质1（low-density lipoprotein receptor-related protein-1，LRP-1）、白细胞分化抗原14（cluster differentiation 14，CD14）、内凝集蛋白-1（intelectin 1，IntL-1）、小窝蛋白-1（caveolin-1，Cav-1）等[28，44-45]。一些癌细胞或免疫细胞表面过表达LF特异性受体，有助于受体介导的内吞作用，从而增强LF的生理活性或药物的靶向递送（图2）。此外，带正电荷的LF衍生肽还可直接与带负电荷的细胞膜相互作用，改变细胞膜的通透性，进而触发癌细胞的裂解或凋亡[46]。

2.1.2　细胞内作用

哺乳动物的细胞周期受激素和生长因子严格调控，其失调常与癌症的发生息息相关。LF通过调节细胞周期来抑制肿瘤的增殖。LF可通过增加周期蛋白依赖性激酶（cyclin dependent kinases，CDK）抑制剂的活性，降低磷酸化Akt激酶水平，从而引起细胞周期停滞，这在不同的癌细胞系中均有发现（图3）。hLF可降低人乳腺癌细胞MCF-7和MDA-MB-231中CDK2和周期蛋白E（cyclin E）水平，同时抑制CDK2激酶活性，使细胞停滞在G1期，阻止其进入G2/M期[47]。相似地，bLF可通过诱导胞外信号调节激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）的激活，p21、p27和p53的上调，使HepG2细胞周期停滞在G0/G1期[48]。在特定头颈癌细胞系中，rhLF可能通过降低Akt磷酸化，导致p27显著增加、周期蛋白E降低和Rb蛋白磷酸化减少，从而诱导G0/G1期细胞周期停滞[49]。而仓鼠卵巢来源的rhLF则诱导人肺癌细胞A549细胞停滞于S期[17]。不同来源的LF对不同癌症细胞系的周期调控存在差异，可能涉及不同的细胞周期调控机制。此外，铁饱和程度也影响细胞周期的调控。研究表明，Apo-bLF不会调节人前列腺癌细胞DU-145的细胞周期，而Holo-bLF则可诱导细胞周期停滞在G0/G1期[50]。

除抑制肿瘤增殖外，LF还可通过诱导细胞凋

PIBB Online First

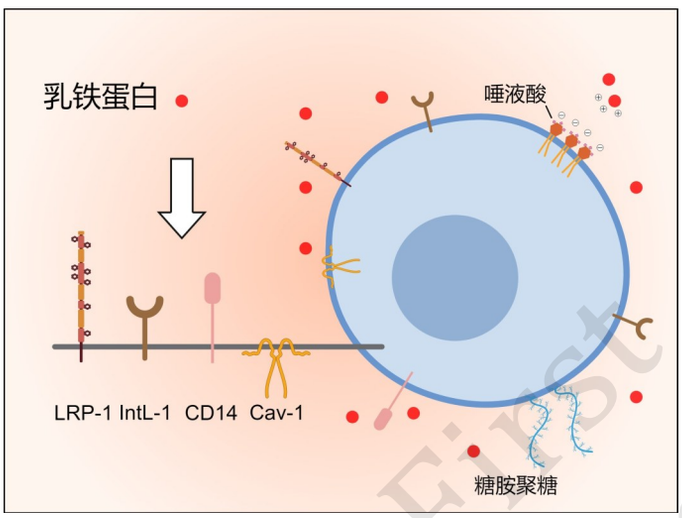


Fig.2　The extracellular action mechanism of lactoferrin

图2　乳铁蛋白细胞外作用机制

一方面，LF可与癌细胞膜表面过表达的糖胺聚糖以及唾液酸相互作用；另一方面，LF可靶向识别部分癌细胞或免疫细胞表面的低密度脂蛋白受体相关蛋白质1（low-density lipoprotein receptor-related protein-1，LRP-1）、白细胞分化抗原14（cluster differentiation 14，CD14）、内凝集蛋白-1（intelectin 1，IntL-1）、小窝蛋白-1（caveolin-1，Cav-1）等等特异性受体，从而发挥直接抗癌或免疫调节作用。

亡发挥抗癌作用。癌细胞积累的遗传突变不仅赋予其更强的增殖、迁移和侵袭能力，还会导致凋亡逃逸，其机制包括破坏促凋亡/抗凋亡蛋白平衡、降低胱天蛋白酶（cysteinyl aspartate specific proteinase，caspase）活性以及干扰死亡受体信号通路[35]（图3）。研究表明，LF能通过多种机制促进不同类型癌细胞的凋亡进程。存活蛋白（survivin）通过阻断caspase-3、caspase-7和caspase-9的作用介导凋亡逃逸，Apo-bLF和Holo-bLF均可显著下调人乳腺癌细胞（MDA-MB-231和MCF-7）中存活蛋白的表达，从而促进细胞凋亡[51]。利用分子对接技术，Angel-Lerma等[52]预测了hLF与X染色体连锁凋亡抑制蛋白（X-linked inhibitor of apoptosis protein，XIAP）的相互作用。该预测模型显示，hLF可能破坏XIAP对caspase-3和caspase-9的抑制作用，从而恢复caspase活性并增强凋亡信号转导。该模型预测hLF与Fas、Bcl-2和Akt的直接相互作用较弱，表明hLF可能主要通过表达上调而非直接结合来调节Fas信号通路。值得注意的是，bLF和LFcinB显著诱导人结肠癌细胞HT-29细胞凋亡，但对正常人肠上皮细胞无凋亡诱导效应[53]。LF对癌细胞凋亡的这种选择性诱导作用，以及对正常细胞的低毒性，进一步支持了其作为安全有效的癌症辅助治疗药物的应用潜力。

诱导铁死亡（ferroptosis）是LF一种相对新颖的抗癌机制。自2012年被提出以来，铁死亡迅速成为癌症研究领域的热点。与凋亡、坏死及自噬不同，铁死亡是一种独特的、铁依赖性的程序性细胞死亡形式，其特征是细胞内铁离子、ROS积累以及膜脂质过氧化[54]。目前，铁死亡在癌症领域的研究主要聚焦于清除残留或耐药癌细胞，以及探索其与其他疗法的协同作用[55]。研究表明，bLF可能通过诱导铁死亡来增强肝癌细胞对药物的敏感性，从而克服其对索拉非尼的耐药性[56]。不同癌细胞对铁死亡的敏感性存在差异，这种差异可能源于癌细胞的病理环境和代谢状态的不同[57]。例如，Holo-LF可以增强MDA-MB-231细胞的铁死亡，而MCF-7则因其更强的氧化还原平衡能力，对Holo-LF诱导的铁死亡具有抵抗性。铁饱和程度的差异也会影响LF对癌细胞的作用效果。Apo-LF和Holo-LF都能通过类似的机制进入Caco-2细胞[58]。在汇合的Caco-2细胞中，Holo-bLF和Holo-hLF促进细胞增殖，而Apo-bLF和Apo-hLF则抑制细胞增殖。在未汇合、未分化的Caco-2细胞中，只有Apo-LF促进细胞增殖，Holo-LF则不能[59]。造成这种差异的具体机制仍不明确，但很可能与癌细胞的分化状态和铁死亡相关。研究表明，Holo-LF通过显著增加MDA-MB-231细胞铁积累，促进ROS生成并提高脂质过氧化终产物丙二醛水平，从而增强铁死亡，而Apo-LF则通过上调SLC7a11表达，

PBB Online First

增加谷胱甘肽生成，抑制铁死亡[60]（图3）。以铁死亡为靶点，结合Holo-LF的化疗或放疗协同策略，在克服耐药性和提升癌症治疗效果方面展现出重要的研究价值与应用潜力。

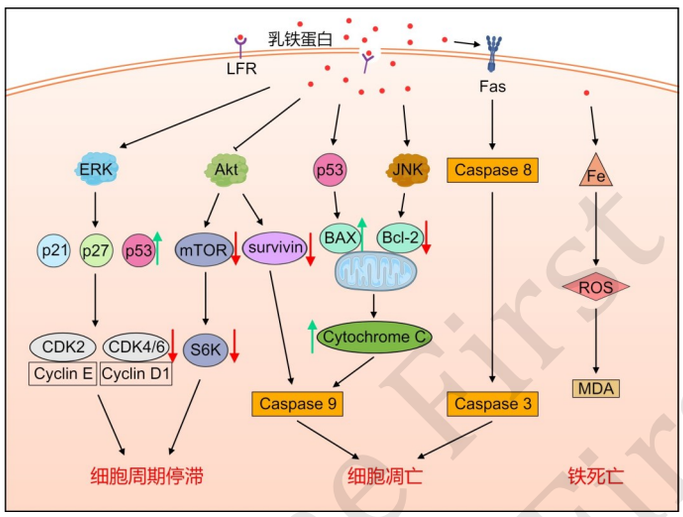


Fig.3　The anti-cancer action mechanism of lactoferrin within cancer cells

图3　乳铁蛋白癌细胞内抗癌作用机制

LF可通过Akt和ERK等通路调节细胞周期抑制因子的表达，进而下调细胞周期蛋白和CDK，阻断癌细胞细胞周期；LF能通过内源和外源性不同凋亡通路促进癌细胞凋亡；LF也可通过增加细胞内游离铁，积累ROS和MDA，最终使癌细胞铁死亡。LFR：乳铁蛋白受体（lactoferrin receptor）；ERK：细胞外调节蛋白激酶（extracellular signal-regulated kinase）；CDK：周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase）；cyclin：周期蛋白；Akt：Akt激酶；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin）；S6K：S6激酶；survivin：存活蛋白；caspase：胱天蛋白酶；JNK：Jun激酶（Jun kinase）；BAX：Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein）；Bcl-2：B细胞淋巴瘤-2基因（B-cell lymphoma-2）；Cytochrome C：细胞色素C；Fas：Fas分子；Fe：铁；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）；MDA：丙二醛（malondiadehyde）。

2.1.3　免疫调节作用

免疫调节是LF在人体内发挥抗癌作用的关键机制。免疫反应对癌症的促进或抑制作用，取决于先天免疫与适应性免疫的平衡状态以及相关的癌症亚型。然而，一些癌细胞能够影响免疫系统的调节功能，抑制免疫活性并实现免疫逃逸[61]。LF能够同时作用于先天免疫和适应性免疫系统，消除癌细胞对免疫系统的抑制作用，恢复免疫系统清除癌细胞的能力（图4）。研究表明，使用hLF处理携带U14宫颈癌的小鼠，可增强自然杀伤细胞（natural killer cell，NK cell）活性，增加外周血中$CD4^+$和$CD8^+$T淋巴细胞亚群数量，提升血清中细胞因子γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）、白介素（interleukin，IL）-2和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）水平，并降低IL-4水平。同时，LF能下调肿瘤组织中血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达，从而抑制小鼠宫颈癌的生长[38]。值得注意的是，VEGF水平的下调表明LF还能通过抑制血管生成和血管向肿瘤生长来阻止肿瘤生长。

LF对激活巨噬细胞、树突状细胞等抗原呈递细胞也至关重要。肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages，TAMs），通常可分为促炎、抗肿瘤的M1型和抑炎、促肿瘤的M2型。值得注意的是，部分肿瘤细胞能够招募M2型TAMs，甚至分泌细胞因子诱导M1型向M2型转化，从而促进免疫抑制和肿瘤生长。因此，将TAMs从促瘤的M2型重极化为抗瘤的M1型，已成为肿瘤免疫治疗的重要策略[62-63]。LF可以改变巨噬细胞的极化状态，有效恢复免疫系统的抗肿瘤能力，从而改善TME（图4）。研究表明，LF可通过CD14、LRP以及甘油醛-3-磷酸脱氢酶等受体靶向TAMs，调控其功能[64]。Dong等[65]将LF与单克隆抗体（M860）结合，形成LF免疫复合物（lactoferrin immune complex，LTF-IC），通过膜结合CD14和Fcγ受体IIa的共连接，成功将TAMs由M2型诱导转化为M1型。这种转

BBB Online First

化表现为TNF-α水平升高，M2型标志物（CD206、精氨酸酶-1和VEGF）下调，以及M1型标志物（CD86和人类白细胞抗原-DR）表达上调，并在体外实验中展现出强效的抗肿瘤活性。

综上所述，LF通过其免疫调节能力，有效改善TME、逆转免疫抑制并促进抗肿瘤免疫反应，展现出显著的抗癌潜力，未来研究可以进一步探索LF在联合免疫治疗中的潜力，推动其作为一种有效的免疫治疗手段进入肿瘤治疗的实际应用。

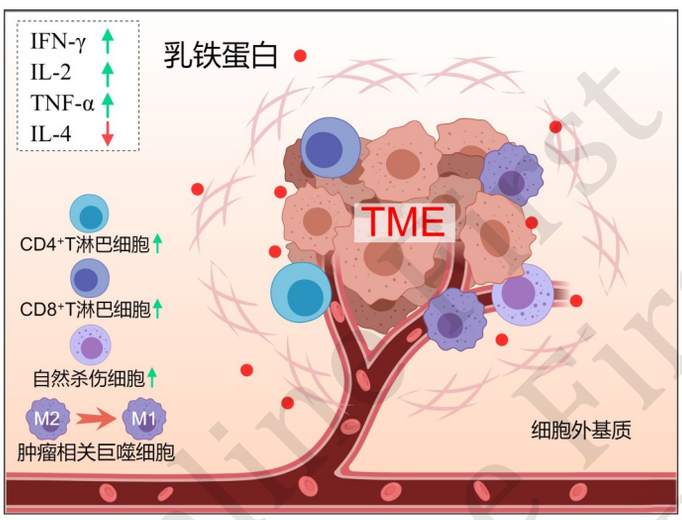


Fig.4　The immunomodulatory mechanism of lactoferrin

图4　乳铁蛋白免疫调节作用机制

LF可增强NK细胞活性，增加$CD4^+$和$CD8^+$T淋巴细胞数量，使TAMs由M2型转化为M1型，从而有效改善TME、逆转免疫抑制并促进抗肿瘤免疫反应。TME：肿瘤微环境（tumor microenvironment）；IFN-γ：γ干扰素（interferon-γ）；IL：白介素（interleukin）；TNF-α：肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α）。

2.2　乳铁蛋白纳米颗粒抗癌

LF自身可通过多种机制发挥抗癌作用，其对多种癌症的抑制效果已被广泛研究和充分证实。然而，其在临床应用中仍面临挑战。例如，口服摄入的LF在胃部低pH和高酶活性环境下易发生变性和水解[66]，因此需采用有效的策略保护其免受胃内降解。静脉注射虽可直接发挥LF的抗癌活性，但LF在血液中会被迅速清除，血浆半衰期仅数分钟，需频繁给药才能维持疗效[67]。因此，开发能够保护LF在抵达肿瘤部位前不被降解或清除的递送系统，对于提升其体内抗癌效果至关重要。脂质体和纳米颗粒已被证明是有效的递送载体，可确保LF靶向递送至肿瘤区域并发挥其抗癌功能。此外，除其固有的抗癌特性外，LF还具备诸多优异特性，如良好的生物相容性、安全性、低免疫原性、选择性靶向能力以及纳米自组装潜能。这些特性使其在构建功能性纳米颗粒递送系统方面展现出独特优势。

2.2.1　乳铁蛋白纳米颗粒的制备

LF具有可拆卸与重组的笼状结构，并展现出优异的纳米自组装特性。研究者通常将其纳米自组装方式分为两类：一是笼状结构保持完整，通过静电相互作用、蛋白质-蛋白质相互作用等非共价键驱动，自发组织或聚集形成具有规则几何外观的稳定结构；二是通过外界刺激（如pH变化、热变性）打开笼状结构，利用其自组装机制将纳米颗粒可逆或不可逆地封装于其内腔之中[68]。这种独特的自组装特性为LF纳米颗粒的制备奠定了理论基础。

LF纳米颗粒的制备技术主要包括：溶胶-油乳液、去溶剂化、热变性、白蛋白结合纳米颗粒（Nab）技术、静电纳米复合物、LF-药物纳米缀合物、两亲性胶束、LF壳-油性核纳米胶囊以及LF-无机纳米复合材料等[69]。这些制备技术各具优势，可根据目标纳米颗粒所需的理化特性和功能进行优化。例如，通过改变溶剂类型或控制pH值，制备者可以精确调整纳米颗粒的粒径大小、形态以及其与药物的结合能力，从而实现更加高效的靶向递

PIBB Online First

送。Kooshan等[34]采用乙醇溶剂蒸发法成功制备了丙酮酸脱氢酶激酶1抑制剂偶联的LF纳米颗粒。该方法有效地利用了LF的自组装能力，成功地将药物载入纳米颗粒内腔，为肿瘤治疗提供了新的可能性。Abdelmoneem等[70]针对索拉非尼和槲皮素水溶性差的问题，采用溶胶-油乳液法。首先制备负载双药的阴离子油核纳米乳液，随后通过静电相互作用在其表面包覆带正电的LF层。该LF层不仅赋予纳米颗粒肿瘤靶向能力，还显著增强了其稳定性。该方法通过静电作用增强纳米颗粒的稳定性和靶向性，不仅改善了药物的溶解度，还提升了其治疗效率。Abd Elwakil等[71]则利用静电纳米复合物法，开发了LF-硫酸软骨素纳米颗粒复合材料，成功构建了适用于吸入给药的稳定纳米递送系统。这一研究展示了LF纳米颗粒在吸入式给药中的潜在应用，为肺部癌症的治疗提供了新的药物递送平台。

LF制备的纳米颗粒展现出较强的药物溶解性、生物利用度、选择性靶向、生物稳定性与滞留性。简单的LF外壳纳米颗粒在体内的代谢与药物释放呈现出以下规律：注射或给药后，LF纳米颗粒利用高渗透长滞留效应通过肿瘤血管生成过程中形成的血管内皮细胞间隙进入肿瘤组织，并可被过表达的LF受体介导摄取，实现靶向富集[72]。进入细胞后纳米颗粒常进入内体—溶酶体途径，在酸性微环境和溶酶体酶作用下蛋白质基质被部分降解，释放出包载药物[73]。LF纳米颗粒的药物释放多呈现双相释放模式。影响体内代谢与释放的关键参数主要包括粒径大小、表面电荷、LF的修饰和交联程度以及载药方式的结合强度。因此，制备方案的设计可通过调节配体修饰、交联程度与载药方式以优化抗肿瘤疗效。

2.2.2　乳铁蛋白纳米颗粒的抗癌作用

乳铁蛋白纳米颗粒的常见抗癌机制见表1。相较于游离形式，将LF作为纳米材料构建纳米颗粒，能显著增强其抗癌效果并优化生物学功能。Attri等[74]制备的LF氧化铁纳米颗粒，在联合热疗条件下，对AGS胃癌细胞系的抗癌活性显著优于游离LF或单独的氧化铁纳米颗粒。另一项研究证明，壳聚糖包封LF形成的纳米颗粒，可通过上调促凋亡基因BAX和BAK的表达，有效抑制胃癌细胞AGS的生长。在两种测试浓度下，纳米颗粒均表现出比游离LF更强的抗肿瘤活性[75]。诸多研究表明，纳米颗粒形式显著提升了LF的生物稳定性与其抗癌效果，且未对正常细胞产生明显毒性。这些发现表明，以LF自身作为活性药物成分构建的纳米颗粒，可作为一种高效、低毒且极具前景的癌症辅助治疗手段。

LF纳米颗粒凭借其良好的靶向性、优异的药物负载能力和生物稳定性，已成为一种理想的药物递送系统。该系统不仅可将LF自身作为抗癌活性物质，还能高效递送其他治疗药物分子。Nashaat等[76]通过层层自组装技术开发的透明质酸（hyaluronic acid，HA）和LF双层包裹云杉新甙（polydatin，PD）/PLGA纳米颗粒，具有良好的分散性、稳定性和抗癌活性，其中LF可靶向肺癌细胞表面高表达的低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）和转铁蛋白受体（transferrin receptor，TFR），而HA则识别CD44受体，从而显著增强细胞摄取效率，并赋予纳米颗粒优异的药物控制释放性能和长期稳定性。此外，Kabary等[77]利用相同的原理和喷雾干燥技术开发了吸入式纳米颗粒，成功共包封雷帕霉素（rapamycin，RAP）和小檗碱（berberine，BER），有效平衡了二者的释放速率差异，使其能以稳定比例发挥协同作用，增强对肺癌细胞A549的杀伤效果，同时局部递送形式有助于降低全身毒性并提高肿瘤部位药物浓度。不过，该制备方法通过静电相互作用使HA附于LF外层，以期实现双靶向功能，单一LF的靶向作用以及纳米颗粒的稳定性有待验证。研究表明，LF纳米颗粒可以靶向识别癌细胞或TAMs，经受体介导的内吞作用进入细胞并定位于溶酶体，进而释放药物及LF[73]。多模态氧化铁饱和LF纳米胶囊能够通过受体介导的内吞作用成功内化到乳腺癌细胞中，下调存活蛋白和生存蛋白（livin），从而诱导细胞凋亡[78]。该方法还可与近红外荧光成像、磁共振成像等影像平台联用，开发优秀的多模态纳米治疗药物。此外，LF纳米颗粒中的LF与所载药物能协同增强抗癌疗效。例如，一种由Holo-LF修饰并负载阿霉素（doxorubicin，Dox）的脂质体，可利用Holo-LF催化TME中的过氧化氢（H_2O_2）生成氧气（O_2），从而缓解肿瘤缺氧、增强Dox的化疗敏感性[79]。然而，该体系通过酰胺化反应将Holo-LF偶联于脂质体表面，在实际应用中可能面临偶联蛋白有效浓度不足、脂质体稳定性欠佳等挑战。

另外，近期研究还利用了LF可以靶向并穿透血脑屏障（blood brain barrier，BBB）的特性，将

PIBB Online First

其应用于脑胶质瘤治疗。例如，Zhao等[80]制备了一种血清白蛋白与LF混合纳米颗粒（BSA/LF NP）用于药物递送，该设计利用BSA靶向肿瘤血管和肿瘤细胞中过表达的白蛋白结合蛋白（如富含半胱氨酸酸性分泌性蛋白SPARC），并通过LF靶向BBB。与单纯BSA NP相比，BSA/LF NP在胶质瘤细胞中的摄取效率提高了1.5倍，并显著增强了BBB穿透能力。Liang等[81]则开发了一种结合了抗疟药物双氢青蒿素（dihydroartemisinin， DHA）和光敏剂吲哚菁绿（indocyanine green， ICG）的多功能仿生纳米平台，该平台能利用LF高效穿越BBB，并通过DHA与ICG的协同作用，有效诱导脂质过氧化和线粒体损伤，进而促进细胞铁死亡，为脑胶质瘤治疗提供了新策略。

Table 1　Common anti-cancer mechanisms of lactoferrin nanoparticles

表1　乳铁蛋白纳米颗粒的常见抗癌机制

作用机制	纳米颗粒	研究对象	结果/功效	参考文献
增强自身	乳铁蛋白封装纳米颗粒	体外：AGS人胃癌细胞系	增强乳铁蛋白自身抗癌效果	[75]
靶向选择	透明质酸/乳铁蛋白-云杉新甙/聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒	体外：A549肺癌细胞系	靶向低密度脂蛋白受体与转铁蛋白受体，与透明质酸共同实现双靶向作用	[76]
	血清白蛋白/乳铁蛋白纳米颗粒	体外：GL261胶质瘤细胞系 体内：C57BL/6小鼠	增强血脑屏障穿透，靶向胶质瘤，减缓肿瘤生长	[80]
优化药物	透明质酸/乳铁蛋白-雷帕霉素/小檗碱纳米颗粒	体内：B6白化小鼠	具有良好的气溶胶化效率，平衡的药物释放速率，提升药物疗效	[77]
	乳铁蛋白-二氯苯乙酮纳米颗粒	体外：LNCaP和PC-3前列腺癌细胞系 体内：NOD SCID小鼠	靶向转铁蛋白受体，增强细胞摄取，提升药物疗效	[82]
促进内吞	多模态氧化铁饱和乳铁蛋白纳米胶囊	体外：MDA-MB-231乳腺癌细胞系 体内：BALB/c小鼠	通过受体介导的内吞作用进入癌细胞，选择性定位于肿瘤部位，减缓肿瘤生长	[78]
联合化疗	乳铁蛋白-阿霉素脂质体	体外：4T1小鼠乳腺癌细胞系 体内：BALB/c小鼠	催化过氧化氢转化为氧气，缓解肿瘤缺氧微环境，提升化疗疗效	[79]

3　总结与展望

LF作为一种天然来源的多功能糖蛋白，凭借其独特的结构特性（如铁结合能力、受体靶向性）和广泛的生物学活性（包括直接诱导癌细胞周期阻滞、凋亡、铁死亡以及强大的免疫调节功能），在癌症预防和治疗领域展现出巨大的潜力。本综述系统梳理了LF的结构基础、多样化的抗癌机制（涵盖细胞外靶向识别、细胞内信号调控及重塑肿瘤免疫微环境）及其在多种癌症模型中的显著抑瘤效果。更重要的是，基于LF构建的纳米颗粒递送系统，不仅能有效克服游离LF面临的体内稳定性差、半衰期短、易被降解等应用瓶颈，还充分利用了LF自身的肿瘤靶向性和良好的生物相容性。这类递送系统既能高效递送LF本身发挥协同或增强的抗癌效应，也能作为精准靶向系统负载传统化疗药物、天然抗癌成分或光敏剂等，实现药物的精准靶向递送、控制释放，并显著提升治疗效果、降低全身毒性。LF及其纳米颗粒在克服耐药性、穿透血脑屏障以及协同放疗/化疗/热疗等方面取得的积极进展，为其在癌症综合治疗中的应用奠定了坚实的理论和实验基础。

尽管LF及其纳米颗粒在抗癌领域的研究取得了令人鼓舞的成果，其向临床转化与广泛应用仍面临重大挑战。目前，专门针对LF纳米颗粒的临床试验极为有限，且已公开结果的研究主要停留在体外实验和动物模型阶段。相比之下，LF本身的临床研究相对较多。Peterson等[83]开展的临床试验表明，毕赤酵母源的rhLF在健康成年人中具有较低的短期免疫原性和良好的耐受性。另一种rhLF——Talactoferrin α在II期研究显示，其可使非小细胞肺癌患者的中位总生存期较安慰剂组提高约65%；然而，后续III期FORTIS-M试验在晚期非小细胞肺癌患者中未能验证其疗效[84]。此外，一些小规模的随机或双盲试验评估了口服LF作为辅助治疗或营养补充剂对癌症患者症状、口腔或肠道微

PIBB Online First

生态及免疫标志物等方面的影响，整体显示耐受性良好，部分症状或微生物组指标有改善，但临床终点的证据仍不足以确认其疗效。总体而言，LF在癌症患者中安全性较高，并可能在免疫调节与支持治疗方面发挥一定作用，但缺乏大规模III期试验确证其抗癌功效，提示LF的临床应用可能应着力于药物载体的开发上。

从技术层面来看，LF作为药物载体仍存在多重瓶颈。首先，LF对癌细胞的杀伤力相对传统化疗药物较低，其靶向受体在部分正常组织亦有表达，可能导致潜在的脱靶毒性。其次，纳米颗粒的载药效率、体内分布与递送可控性仍不理想，复杂生理环境中LF结构稳定性不足，药代动力学行为也亟待改进。这些问题共同限制了LF纳米颗粒的治疗效率与安全性，成为其临床转化受阻的关键因素。

未来的研究应着重从分子与系统层面对这些技术瓶颈进行突破。通过分子修饰或结构工程手段可增强LF的稳定性与载药性能。将LF与功能性纳米材料（如PLGA、壳聚糖或金属有机框架等）复合，在提升生理耐受性的同时实现可控释放与靶向递送。利用其他特异性配体进行联合修饰，有望建立双或多靶点的递送系统，从而显著提高肿瘤选择性并降低脱靶风险。同时，发展酸敏、酶敏或光敏响应等智能递送体系，可使LF在肿瘤微环境中实现精准激活与药物释放。此外，LF递送系统与化疗药物、免疫调节剂或光敏剂等协同应用，以期增强放疗、化疗及免疫治疗的综合抗癌效应。

此外，为加速LF的临床转化，应建立标准化、系统化和可重复的研究体系。通过统一纳米颗粒的制备与表征标准以确保结果的可比性和重复性，同时推动药代动力学、毒理学与免疫安全性研究，深入阐明LF体系的体内作用机制与安全性。以此为基础，依托转化医学平台等实现产学研医协同，形成从基础研究、动物实验到早期临床试验的系统化推进路径。同时，在应用层面可通过改进剂型设计与优化给药方式以提高患者依从性和临床可行性。将机制驱动的载体创新、组合治疗策略优化及严谨的临床验证相结合，LF这一天然分子有望充分释放其抗癌潜能，从实验室的多靶点活性分子转化为临床可用的精准抗癌药物。

参 考 文 献

[1] Sharma N, Khatoon N, Raza M A, *et al*. A pioneer review on lactoferrin as versatile macromolecular ligand for targeting cancer: recent advances. J Drug Target, 2025, **33**(10): 1788-1806

[2] Coccolini C, Berselli E, Blanco-Llamero C, *et al*. Biomedical and nutritional applications of lactoferrin. Int J Pept Res Ther, 2023, **29**(5): 71

[3] Kim B J, Kuhfeld R F, Haas J L, *et al*. Digestive profiles of human milk, recombinant human and bovine lactoferrin: comparing the retained intact protein and peptide release. Nutrients, 2024, **16**(14): 2360

[4] Bielecka M, Cichosz G, Czeczot H. Antioxidant, antimicrobial and anticarcinogenic activities of bovine milk proteins and their hydrolysates - a review. Int Dairy J, 2022, **127**: 105208

[5] Hu Z, Li W, Wei L, *et al*. Lactoferrin in cancer: focus on mechanisms and translational medicine. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2025, **1880**(3): 189330

[6] Chea C, Miyauchi M, Inubushi T, *et al*. Molecular mechanisms of inhibitory effects of bovine lactoferrin on invasion of oral squamous cell carcinoma. Pharmaceutics, 2023, **15**(2): 562

[7] Rodriguez-Ochoa N, Cortes-Reynosa P, Rodriguez-Rojas K, *et al*. Bovine holo-lactoferrin inhibits migration and invasion in MDA-MB-231 breast cancer cells. Mol Biol Rep, 2023, **50**(1): 193-201

[8] Kaczyńska K, Jampolska M, Wojciechowski P, *et al*. Potential of lactoferrin in the treatment of lung diseases. Pharmaceuticals (Basel), 2023, **16**(2): 192

[9] Wei Y S, Feng K, Wu H. Regulation of the colon-targeted release rate of lactoferrin by constructing hydrophobic ethyl cellulose/pectin composite nanofibrous carrier and its effect on anti-colon cancer activity. Int J Biol Macromol, 2024, **261**(Pt 1): 129466

[10] Ma J, Guan R, Shen H, *et al*. Comparison of anticancer activity between lactoferrin nanoliposome and lactoferrin in Caco-2 cells *in vitro*. Food Chem Toxicol, 2013, 59: 72-77

[11] Janjua T I, Cao Y, Ahmed-Cox A, *et al*. Efficient delivery of Temozolomide using ultrasmall large-pore silica nanoparticles for glioblastoma. J Control Release, 2023, 357: 161-174

[12] Cao X, Ren Y, Lu Q, *et al*. Lactoferrin: a glycoprotein that plays an active role in human health. Front Nutr, 2023, **9**: 1018336

[13] Moore S A, Anderson B F, Groom C R, *et al*. Three-dimensional structure of diferric bovine lactoferrin at 2.8 A resolution. J Mol Biol, 1997, **274**(2): 222-236

[14] Li B, Zhang B, Zhang F, *et al*. Interaction between dietary lactoferrin and gut microbiota in host health. J Agric Food Chem, 2024, **72**(14): 7596-7606

[15] Rascón-Cruz Q, Espinoza-Sánchez E A, Siqueiros-Cendón T S, *et al*. Lactoferrin: a glycoprotein involved in immunomodulation, anticancer, and antimicrobial processes. Molecules, 2021, **26**(1): 205

[16] Kowalczyk P, Kaczyńska K, Kleczkowska P, *et al*. The lactoferrin phenomenon-a miracle molecule. Molecules, 2022, **27**(9): 2941

[17] Olszewska P, Pazdrak B, Kruzel M L. A novel human recombinant lactoferrin inhibits lung adenocarcinoma cell growth and migration with no cytotoxic effect on normal human epithelial cells. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2021, **69**(1): 33

PIBB Online First

[18] Bukowska-Ośko I, Sulejczak D, Kaczyńska K, *et al*. Lactoferrin as a human genome "guardian" —an overall point of view. Int J Mol Sci, 2022, **23**(9): 5248

[19] Ogasawara Y, Imase M, Oda H, *et al*. Lactoferrin directly scavenges hydroxyl radicals and undergoes oxidative self-degradation: a possible role in protection against oxidative DNA damage. Int J Mol Sci, 2014, **15**(1): 1003-1013

[20] Farnaud S, Evans R W. Lactoferrin—a multifunctional protein with antimicrobial properties. Mol Immunol, 2003, **40**(7): 395-405

[21] Cui H, Yang H, Qi X, *et al*. Immunologic effects of a novel bovine lactoferrin-derived peptide on the gut and clinical perspectives. Vet Sci, 2024, **11**(11): 545

[22] Kell D B, Heyden E L, Pretorius E. The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria. Front Immunol, 2020, **11**: 1221

[23] Dang V B, Alsherbiny M A, Lin R, *et al*. Impact of a functional dairy powder and its primary component on the growth of pathogenic and probiotic gut bacteria and human coronavirus 229E. Int J Mol Sci, 2024, **25**(17): 9353

[24] Berthon B S, Williams L M, Williams E J, *et al*. Effect of lactoferrin supplementation on inflammation, immune function, and prevention of respiratory tract infections in humans: a systematic review and meta-analysis. Adv Nutr, 2022, **13**(5): 1799-1819

[25] Yang D, de la Rosa G, Tewary P, *et al*. Alarmins link neutrophils and dendritic cells. Trends Immunol, 2009, **30**(11): 531-537

[26] Hernández-Galdámez H V, Fattel-Fazenda S, Flores-Téllez T N J, *et al*. Iron-saturated bovine lactoferrin: a promising chemopreventive agent for hepatocellular carcinoma. Food Funct, 2024, **15**(8): 4586-4602

[27] Nakamura M, Shiga A, Iimori A, *et al*. Efficient endocytosis of the human lactoferrin N-lobe enhances its antiproliferative activity against human cancer cells. Biol Pharm Bull, 2023, **46**(7): 1004-1009

[28] Ramírez-Sánchez D A, Canizalez-Román A, León-Sicairos N, *et al*. The anticancer activity of bovine lactoferrin is reduced by deglycosylation and it follows a different pathway in cervix and colon cancer cells. Food Sci Nutr, 2024, **12**(5): 3516-3528

[29] Guedes J P, Pereira C S, Rodrigues L R, *et al*. Bovine milk lactoferrin selectively kills highly metastatic prostate cancer PC-3 and osteosarcoma MG-63 cells *in vitro*. Front Oncol, 2018, **8**: 200

[30] Olszewska P, Pazdrak B, Kruzel M L. Human lactoferrin synergizes with etoposide to inhibit lung adenocarcinoma cell growth while attenuating etoposide-mediated cytotoxicity of human endothelial cells. Biomedicines, 2022, **10**(10): 2429

[31] Murakami D, Fukazawa T, Kyo M, *et al*. Lactoferrin modulates radiation response under hypoxic conditions, possibly through the regulation of ROS production in a cell type-specific manner. Antioxidants (Basel), 2024, **14**(1): 1

[32] Pan S, Weng H, Hu G, *et al*. Lactoferrin may inhibit the development of cancer *via* its immunostimulatory and immunomodulatory activities (Review). Int J Oncol, 2021, **59**(5): 85

[33] León-Flores D B, Siañez-Estada L I, Iglesias-Figueroa B F, *et al*. Anticancer potential of lactoferrin: effects, drug synergy and molecular interactions. Biometals, 2025, **38**(2): 465-484

[34] Kooshan Z, Srinivasan S, Janjua T I, *et al*. Lactoferrin conjugated radicicol nanoparticles enhanced drug delivery and cytotoxicity in prostate cancer cells. Eur J Pharmacol, 2025, **991**: 177300

[35] Cutone A, Rosa L, Ianiro G, *et al*. Lactoferrin's anti-cancer properties: safety, selectivity, and wide range of action. Biomolecules, 2020, **10**(3): 456

[36] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al*. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell, 2012, **149**(5): 1060-1072

[37] Steven A, Fisher S A, Robinson B W. Immunotherapy for lung cancer. Respirology, 2016, **21**(5): 821-833

[38] Shi H, Li W. Inhibitory effects of human lactoferrin on U14 cervical carcinoma through upregulation of the immune response. Oncol Lett, 2014, **7**(3): 820-826

[39] Ng Z J, Addeen bin Md Daud M F, Bee Lian K O, *et al*. Lactoferrin in health and disease: a review of its bioavailability and evidence-based benefits across study models. Trends Food Sci Technol, 2025, **160**: 105024

[40] Lanzi C, Yates E A, Cassinelli G. Editorial: heparan sulfate proteoglycans and their endogenous modifying enzymes: cancer players, biomarkers and therapeutic targets. Front Oncol, 2020, **10**: 195

[41] Hane M, Kitajima K, Sato C. Comprehensive analysis of oligo/polysialylglycoconjugates in cancer cell lines. Int J Mol Sci, 2022, **23**(10): 5569

[42] El Yazidi-Belkoura I, Legrand D, Nuijens J, *et al*. The binding of lactoferrin to glycosaminoglycans on enterocyte-like HT29-18-C1 cells is mediated through basic residues located in the N-terminus. Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj, 2001, **1568**(3): 197-204

[43] Riedl S, Leber R, Rinner B, *et al*. Human lactoferricin derived di-peptides deploying loop structures induce apoptosis specifically in cancer cells through targeting membranous phosphatidylserine. Biochim Biophys Acta, 2015, **1848**(11 Pt A): 2918-2931

[44] Wang R, Qu J, Tang X, *et al*. Lactoferrin-modified gambogic acid liposomes for colorectal cancer treatment. Mol Pharm, 2023, **20**(8): 3925-3936

[45] Tran T H, Tran P T T, Truong D H. Lactoferrin and nanotechnology: the potential for cancer treatment. Pharmaceutics, 2023, **15**(5): 1362

[46] Arias M, Hilchie A L, Haney E F, *et al*. Anticancer activities of bovine and human lactoferricin-derived peptides. Biochem Cell Biol, 2017, **95**(1): 91-98

[47] Damiens E, El Yazidi I, Mazurier J, *et al*. Lactoferrin inhibits G1 cyclin-dependent kinases during growth arrest of human breast carcinoma cells. J Cell Biochem, 1999, **74**(3): 486-498

[48] Cidem A, Chang G R, Yen C C, *et al*. Lactoferrin targeting INTL1 receptor inhibits hepatocellular carcinoma progression *via* apoptosis and cell cycle signaling pathways. Sci Rep, 2024, **14**(1):

PIBB Online First

31210

[49] Xiao Y, Monitto C L, Minhas K M, *et al*. Lactoferrin down-regulates G1 cyclin-dependent kinases during growth arrest of head and neck cancer cells. Clin Cancer Res, 2004, **10**(24): 8683-8686

[50] Rocha V P, Campos S P C, Barros C A, *et al*. Bovine lactoferrin induces cell death in human prostate cancer cells. Oxid Med Cell Longev, 2022, **2022**: 2187696

[51] Gibbons J A, Kanwar J R, Kanwar R K. Iron-free and iron-saturated bovine lactoferrin inhibit survivin expression and differentially modulate apoptosis in breast cancer. BMC Cancer, 2015, **15**: 425

[52] Angel-Lerma L E, Carrillo-Campos J, Siañez-Estrada L I, *et al*. Molecular docking of lactoferrin with apoptosis-related proteins insights into its anticancer mechanism. Int J Mol Sci, 2025, **26**(5): 2023

[53] Jiang R, Lönnerdal B. Bovine lactoferrin and lactoferricin exert antitumor activities on human colorectal cancer cells (HT-29) by activating various signaling pathways. Biochem Cell Biol, 2017, **95**(1): 99-109

[54] Walters R, Mousa S A. Modulations of ferroptosis in lung cancer therapy. Expert Opin Ther Targets, 2022, **26**(2): 133-143

[55] Mou Y, Wang J, Wu J, *et al*. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer. J Hematol Oncol, 2019, **12**(1): 34

[56] Hernandez-Galdamez H V, De la Garza M, Rubio K, *et al*. Abstract A009: increasing the sensitivity to sorafenib of resistant hepatocellular carcinoma cells with bovine lactoferrin through ferroptosis. Mol Cancer Ther, 2024, **23**(11_Supplement): A009

[57] Wang X, Ren X, Lin X, *et al*. Recent progress of ferroptosis in cancers and drug discovery. Asian J Pharm Sci, 2024, **19**(4): 100939

[58] Jiang R, Lopez V, Kelleher S L, *et al*. Apo- and holo-lactoferrin are both internalized by lactoferrin receptor *via* clathrin-mediated endocytosis but differentially affect ERK-signaling and cell proliferation in Caco-2 cells. J Cell Physiol, 2011, **226**(11): 3022-3031

[59] Conesa C, Bellés A, Grasa L, *et al*. The role of lactoferrin in intestinal health. Pharmaceutics, 2023, **15**(6): 1569

[60] Zhang Z, Lu M, Chen C, *et al*. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer. Theranostics, 2021, **11**(7): 3167-3182

[61] Ichiki Y, Saito N, Taguchi R, *et al*. Towards the development of next-generation lung cancer immunotherapy. Transl Lung Cancer Res, 2025, **14**(6): 2257-2271

[62] Basak U, Sarkar T, Mukherjee S, *et al*. Tumor-associated macrophages: an effective player of the tumor microenvironment. Front Immunol, 2023, **14**: 1295257

[63] Shao Y, Han S, Hou Z, *et al*. Tumor-associated macrophages within the immunological milieu: an emerging focal point for therapeutic intervention. Heliyon, 2024, **10**(17): e36839

[64] Rawat P, Kumar S, Sheokand N, *et al*. The multifunctional glycolytic protein glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) is a novel macrophage lactoferrin receptor. Biochem Cell Biol, 2012, **90**(3): 329-338

[65] Dong H, Yang Y, Gao C, *et al*. Lactoferrin-containing immuno complex mediates antitumor effects by resetting tumor-associated macrophages to M1 phenotype. J Immunother Cancer, 2020, **8**(1): e000339

[66] Takeuchi T, Jyonotsuka T, Kamemori N, *et al*. Enteric-formulated lactoferrin was more effectively transported into blood circulation from gastrointestinal tract in adult rats. Exp Physiol, 2006, **91**(6): 1033-1040

[67] Onishi H. Lactoferrin delivery systems: approaches for its more effective use. Expert Opin Drug Deliv, 2011, **8**(11): 1469-1479

[68] Li Y, Dong L, Mu Z, *et al*. Research advances of lactoferrin in electrostatic spinning, nano self-assembly, and immune and gut microbiota regulation. J Agric Food Chem, 2022, **70**(33): 10075-10089

[69] Elzoghby A O, Abdelmoneem M A, Hassanin I A, *et al*. Lactoferrin, a multi-functional glycoprotein: active therapeutic, drug nanocarrier & targeting ligand. Biomaterials, 2020, **263**: 120355

[70] Abdelmoneem M A, Elnaggar M A, Hammady R S, *et al*. Dual-targeted lactoferrin shell-oily core nanocapsules for synergistic targeted/herbal therapy of hepatocellular carcinoma. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, **11**(30): 26731-26744

[71] Abd Elwakil M M, Mabrouk M T, Helmy M W, *et al*. Inhalable lactoferrin-chondroitin nanocomposites for combined delivery of doxorubicin and ellagic acid to lung carcinoma. Nanomedicine (Lond), 2018, **13**(16): 2015-2035

[72] Subhan M A, Parveen F, Filipczak N, *et al*. Approaches to improve EPR-based drug delivery for cancer therapy and diagnosis. J Pers Med, 2023, **13**(3): 389

[73] Kondapi A K. Targeting cancer with lactoferrin nanoparticles: recent advances. Nanomedicine (Lond), 2020, **15**(21): 2071-2083

[74] Attri K, Chudasama B, Mahajan R L, *et al*. Therapeutic potential of lactoferrin-coated iron oxide nanospheres for targeted hyperthermia in gastric cancer. Sci Rep, 2023, **13**(1): 17875

[75] Moradian F, Mohammadzadeh S. Evaluation of the effect of nano-encapsulated lactoferrin on the expression of Bak and Bax genes in gastric cancer cell line AGS and study of the molecular docking of lactoferrin with these proteins. Gene, 2023, **866**: 147355

[76] Nashaat Alnagar A, Motawea A, Elamin K M, *et al*. Hyaluronic acid/lactoferrin-coated polydatin/PLGA nanoparticles for active targeting of CD44 receptors in lung cancer. Pharm Dev Technol, 2024, **29**(9): 1016-1032

[77] Kabary D M, Helmy M W, Abdelfattah E A, *et al*. Inhalable multi-compartmental phospholipid enveloped lipid core nanocomposites for localized mTOR inhibitor/herbal combined therapy of lung carcinoma. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 130: 152-164

[78] Kanwar J R, Kamalapuram S K, Krishnakumar S, *et al*. Multimodal iron oxide (Fe_3O_4)-saturated lactoferrin nanocapsules

PIBB Online First

as nanotheranostics for real-time imaging and breast cancer therapy of claudin-low, triple-negative (ER (-)/PR (-)/HER2 (-)). Nanomedicine (Lond), 2016, **11**(3): 249-268

[79] Zhang Z, Yang J, Min Q, *et al*. Holo-lactoferrin modified liposome for relieving tumor hypoxia and enhancing radiochemotherapy of cancer. Small, 2019, **15**(6): e1803703

[80] Zhao P, Qu J, Wu A, *et al*. Anti-alcoholism drug disulfiram for targeting glioma energy metabolism using BBB-penetrating delivery of fixed-dose combination. Nano Today, 2022, **44**: 101448

[81] Liang J, Li L, Tian H, *et al*. Drug repurposing-based brain-targeting self-assembly nanoplatform using enhanced ferroptosis against glioblastoma. Small, 2023, **19**(46): e2303073

[82] Subramaniam S, Jeet V, Gunter J H, *et al*. Lactoferrin-encapsulated dichloroacetophenone (DAP) nanoparticles enhance drug delivery and anti-tumor efficacy in prostate cancer. Cancer Lett, 2025, **616**: 217522

[83] Peterson R D, Guarneiri L L, Adams C G, *et al*. A randomized, double-blind, controlled trial to assess the effects of lactoferrin at two doses *vs*. active control on immunological and safety parameters in healthy adults. Int J Toxicol, 2025, **44**(1): 12-28

[84] Ramalingam S, Crawford J, Chang A, *et al*. Talactoferrin Alfa versus placebo in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer (FORTIS-M trial). Ann Oncol, 2013, **24**(11): 2875-2880

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First

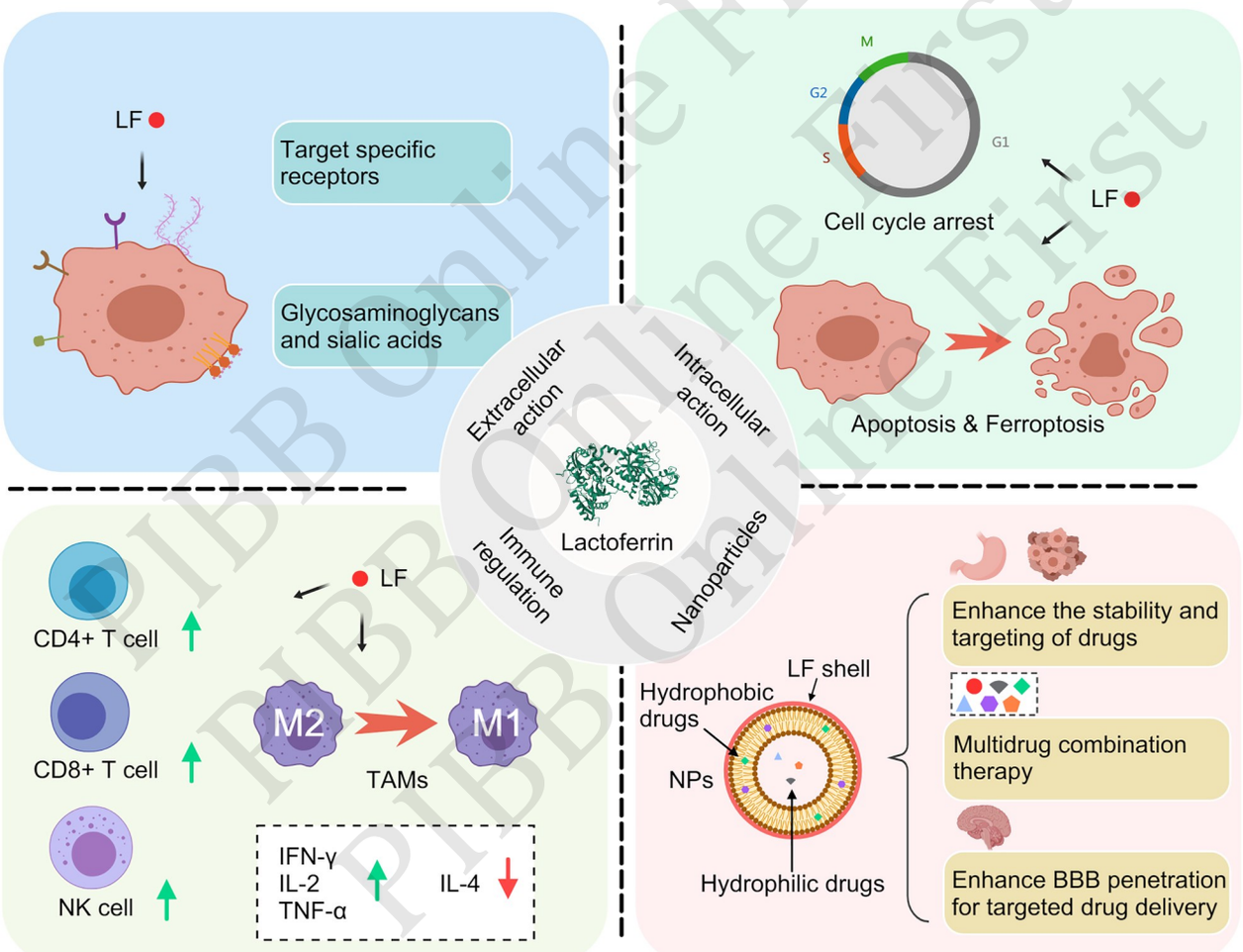
Applications of Lactoferrin and Its Nanoparticles in Cancer Therapy*

YUE Wen-Tian[1)], HE Shu-Rong[1)], AN Qin[1)], ZOU Yun-Xia[1)], DONG Wen-Wen[1)], MENG Qing-Yong[2)], ZHANG Ya-Li[1)]**

([1)]*College of Food Science & Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing* 100083, China;
[2)]*College of Biological Sciences, China Agricultural University, Beijing* 100193, China)

PIBB Online First

Graphical abstract



Abstract　Cancer remains a leading cause of global mortality, necessitating the development of advanced therapeutic strategies with enhanced efficacy and reduced systemic toxicity. Among promising bioactive agents, lactoferrin (LF)—a multifunctional iron-binding glycoprotein abundantly found in mammalian milk and exocrine secretions—has garnered significant interest for its potent and multifaceted anti-cancer properties. This review provides a comprehensive analysis of the current understanding of LF's role in oncology, encompassing its structural biology, diverse mechanisms of action, and groundbreaking advancements in its application through nano-engineering. LF exerts anti-tumor effects through multiple pathways, including extracellular action,

intracellular action, and immune regulation. It demonstrates a remarkable affinity for cancer cell membranes, binding to overexpressed anionic components such as glycosaminoglycans and sialic acids, as well as to specific receptors including the Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 1 (LRP-1). This selective binding facilitates targeted uptake. Upon internalization, LF orchestrates a direct assault by inducing cell-cycle arrest in phases such as G0/G1 or S phase through the modulation of key regulators including cyclins, CDKs, and p53. Furthermore, it promotes programmed cell death via apoptotic pathways, involving caspase activation and downregulation of anti-apoptotic proteins such as survivin. A more recently elucidated mechanism is the induction of ferroptosis, an iron-dependent form of cell death characterized by overwhelming lipid peroxidation. Beyond direct cytotoxicity, LF acts as a potent immunomodulator. It enhances Natural Killer (NK) cell activity, modulates T-lymphocyte populations, and crucially reprograms Tumor-Associated Macrophages (TAMs) from a pro-tumor M2 state to an anti-tumor M1 state, thereby reversing the immunosuppressive tumor microenvironment (TME). The translation of LF's potential has been significantly accelerated by nanotechnology. The inherent biocompatibility and natural tumor-targeting capabilities of LF make it an ideal platform for sophisticated drug-delivery systems. This review details various fabrication strategies for LF-based nanoparticles (NPs), including self-assembly, sol-oil emulsion, and electrostatic complexation, among others. Research demonstrates that nano-formulations not only protect LF from degradation but also enhance its bioactivity and anti-cancer potency. More importantly, LF NPs serve as versatile carriers for a wide array of therapeutic agents, including conventional chemotherapeutics, natural compounds, and imaging agents. These engineered systems enable synergistic therapy and facilitate site-specific delivery. Notably, the ability of LF to bind to receptors on the blood-brain barrier (BBB) has been leveraged to develop nano-systems for glioblastoma treatment. Other innovative designs utilize LF to modulate the TME—for instance, by alleviating tumor hypoxia to sensitize cells to radiotherapy and chemotherapy. Despite compelling pre-clinical evidence, the clinical translation of LF and its nano-formulations remains nascent. While early-phase trials have established a favorable safety profile for recombinant human LF, larger Phase III studies have yielded mixed results, underscoring the complexity of its action in humans. Key challenges include enhancing drug targeting, optimizing loading efficiency, ensuring batch-to-batch reproducibility, and achieving deep tumor penetration. Future research must focus on the rational design of next-generation LF-NPs. This entails developing standardized manufacturing protocols, engineering "smart" stimuli-responsive systems for targeted drug release in the TME, and constructing multi-targeting platforms. A concerted interdisciplinary effort is paramount to bridge the gap between bench and bedside. In conclusion, LF, particularly in its nano-engineered forms, represents a highly promising and versatile agent in the oncological arsenal, holding immense potential for precise and effective cancer therapy.

Key words lactoferrin, anticancer mechanisms, nanoparticles, targeted delivery, immunomodulation, cancer therapy

DOI：10.3724/j.pibb.2025.0296 **CSTR**：32369.14.pibb.20250296

* This work was supported by a grant from National Science and Technology Major Project for Agricultural Biological Breeding (2023ZD0404905).

** Corresponding author.

Tel：86-10-62737465，E-mail：zhangyali@cau.edu.cn

Received：June 24，2025 Accepted：December 12，2025

PIBB Online First