

铁死亡在三阴乳腺癌治疗中的新进展

阮露晞¹, 王金焱², 张全安¹, 雷靖¹, 袁忆航¹, 李惠子¹, 杨晖¹

1. 南京医科大学附属江宁医院肿瘤科, 江苏 南京 211100;

2. 复旦大学附属肿瘤医院 上海肿瘤医院, 上海 200000



张全安博士, 主任医师, 教授, 南京医科大学硕士生导师, 南京医科大学附属江宁医院肿瘤中心主任(副院级)、肿瘤科主任, 肿瘤学科带头人, 发表SCI、核心杂志文章30余篇, 主持省市级课题多项; 擅长各种肿瘤的诊断及化疗、分子靶向治疗、免疫治疗及热灌注化疗等, 尤其在伴肝脏基础疾病肿瘤患者、晚期肿瘤患者的个体化治疗及晚期肿瘤急症处理方面有丰富的临床经验。入选江苏省六大高峰人才, 担任江苏省抗癌协会理事, 江苏省抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会主任委员, 江苏省抗癌协会精准肿瘤专业委员会副主任委员, 江苏省老年医学学会肿瘤分会副主任委员, 南京医学会肿瘤分会副主任委员, 中国研究型医院学会医疗质量与评价专业委员会委员, 中国健康促进基金会癌症防治发展专项基金委员会委员, 中国医促会神经内分泌肿瘤分会委员, 江苏省肿瘤防治联盟食管癌专家委员会常务委员。

摘要: 铁死亡(ferroptosis)是一种新近发现的过量活性氧诱导的细胞死亡方式, 并与铁代谢、脂质过氧化相关。三阴乳腺癌的高度异质引起了强侵袭性及易抗药性, 而有研究发现因为含有铁和脂质, 细胞可能发生铁死亡。因此, 从发生机制分析铁死亡在三阴乳腺癌中的作用, 应用靶向铁死亡治疗三阴乳腺癌引起了人们的高度关注。本文综述铁死亡的基本特征, 及其在三阴乳腺癌中的调控机制和治疗方面的新进展。

关键词: 铁死亡; 三阴乳腺癌; 调控机制; 氧化应激; 铁代谢; 脂质代谢

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)07-0965-06

New progress of ferroptosis in triple-negative breast cancer therapy

RUAN Luxi*, WANG Jinyan, ZHANG Quan'an, LEI Jing, YUAN Yihang, LI Huizi, YANG Hui

* Department of Oncology, The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211100, China

Corresponding author: ZHANG Quan'an, E-mail: quananzhang_doctor@163.com

Abstract: Ferroptosis is a newly discovered mode of cell death induced by excessive reactive oxygen species, and is related to iron metabolism and lipid peroxidation. The high heterogeneity of triple-negative breast cancer(TNBC) leads to an increase in invasion and drug-resistant, and several studies indicate that TNBC cells may induce ferroptosis due to containing of iron and lipids. Therefore, the role of ferroptosis in TNBC was analyzed from the mechanism, and the application of targeted ferroptosis in the treatment of TNBC has attracted great attention. This review concludes the basic features of ferroptosis and its role in the regulatory mechanisms and new therapy progressions in TNBC.

Keywords: Ferroptosis; Triple-negative breast cancer; Regulatory mechanism; Oxidative stress; Iron metabolism; Lipid metabolism

Fund program: Graduate Research and Innovation Projects of Jiangsu Province (SJCX22_0657); Natural Science Foundation of Jiangsu Province(BK20161110)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.07.002

基金项目: 江苏省研究生科研创新项目(SJCX22_0657); 江苏省自然科学基金(BK20161110)

通信作者: 张全安, E-mail: quananzhang_doctor@163.com

出版日期: 2023-07-20

铁死亡(ferroptosis)是2012年发现的一种以过量活性氧诱导的脂质过氧化为特征的细胞死亡方式,并且不同于凋亡、坏死和自噬,它的诱导成功消除了对其他细胞死亡模式有抗性的癌细胞^[1-2]。近年来乳腺癌发病率已位居女性所有癌症类型中的第一位,其致死率居第二位,仅次于肺癌^[3]。三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是一类对雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和过表达的人表皮生长因子受体2(HER2)蛋白检测均为阴性的乳腺癌的广泛集合^[4]。TNBC具有高度的肿瘤内异质性,导致其侵袭性强,患者多死于肿瘤的失控进展或对化疗药物耐药导致的治疗失败。同时作为最具有免疫原性的乳腺癌亚型,TNBC新辅助治疗效果反应良好^[5-6]。因此阻断程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)/程序性死亡配体1(PD ligand 1, PD-L1)轴成为增强TNBC抗肿瘤免疫力的有希望的治疗选择,但因为缺乏精准的药物靶向受体,使TNBC仍需要更有力的干预措施^[7]。新的研究表明TNBC是一种富含铁和脂质的肿瘤^[8]。TNBC对于铁死亡可能敏感,所以铁死亡有望成为乳腺癌治疗的新方向。目前关于铁死亡和TNBC的关系尚无全面的综述,本文通过总结铁死亡在TNBC中的分子机制和潜在调控作用,归纳靶向铁死亡治疗的新方法,展望靶向铁死亡治疗在TNBC中的应用前景。

1 铁死亡的特征

铁死亡是Dixon等^[1]在2012年创造的一个术语,是指由细胞膜上脂质过氧化物过载驱动的铁依赖性调节细胞死亡形式。它不同于细胞凋亡和其他类型的调节性细胞死亡,具有独特的形态学、生化和免疫特征。

1.1 细胞形态方面 发生铁死亡的细胞在形态上主要为坏死样变化,特征通常包括细胞膜不出现破裂,但质膜起泡、线粒体缩小、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失、细胞核大小正常但染色质不凝聚^[9-10]。

1.2 生化特征 铁死亡的生化特征大致可概括为三点:铁积累、脂质过氧化物的过度积累和相关基因的改变。细胞中铁过于饱和时,游离的二价铁通过芬顿反应生成活性氧,促进膜脂过氧化。酰基辅酶A(CoA)合成酶长链家族成员(ACSL)4和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)均参与了不饱和脂肪酸的合成,触发细胞膜脂质过氧化^[11]。对铁死亡敏感的细胞往往伴有铁死亡相关基因的异常表达,如谷胱

甘肽过氧化酶4(GPX4)、胱氨酸/谷氨酸反向运输溶质载体家族7成员11(SLC7A11)、CDGSH铁硫结构域1(CISD1)、NFS1、NRF2、P53、ACSL4等。

1.3 免疫特征 发生铁死亡的细胞常常能介导与损伤相关的分子模式(DAMPs),通过释放前炎症介质,如肿瘤免疫中的重要因子高迁移率族蛋白B1(HMGB1),在细胞中促进炎症反应^[12]。

2 铁死亡在TNBC中的调控机制

2.1 氧化应激 GPX4催化中和磷脂过氧化反应,生成氧化形式的谷胱甘肽(GSH),GSH具有较强的抗氧化功能,两者在铁死亡中都有核心作用。胱氨酸/谷氨酸转运体包括SLC7A11,在细胞中将胱氨酸转变为半胱氨酸,换取细胞内的谷氨酸为GSH合成提供原料,同时与GSH、GPX4的表达密切相关。在早期的代谢组学分析中,就已经发现GSH含量在TNBC中明显降低,提示了GSH可能在TNBC中调节铁死亡。而抑制GPX4的表达降低了TNBC中GSH的产生,增强了活性氧的生成,促进细胞发生铁死亡,体现了GPX4在TNBC铁死亡调节中的重要作用^[13]。胱氨酸饥饿导致细胞内GSH耗竭,引起胞内活性氧水平升高,调控细胞铁死亡,而在TNBC中ATF4靶基因CHAC1可以诱导GCN2-eIF2 α -ATF4通路,增强细胞的胱氨酸饥饿敏感性,促细胞铁死亡^[14]。胱氨酸/谷氨酸转运体可与MUC1-C、CD44变体相结合,提高细胞GSH表达水平,在TNBC细胞中抑制细胞铁死亡^[15]。基因miR-5096也在TNBC MDA-MB-231细胞中与SLC7A11结合并下调其表达水平,从而促进细胞脂质过氧化和铁积累,诱导细胞铁死亡,抑制乳腺癌的增殖和侵袭^[16]。因此,通过调节GSH、GPX4,胱氨酸水平触发细胞氧化应激可作为铁死亡的一种重要调控机制。

2.2 铁代谢 铁元素的过度积累是铁死亡的一个重要特点,在TNBC细胞中,铁代谢的异常影响了细胞铁死亡。铁饱和型乳铁蛋白(holo-Lf)和去铁型乳铁蛋白(apo-Lf)均参与铁的转运。铁饱和型乳铁蛋白在TNBC MDA-MB-231细胞这一分型中显著提高铁含量,促进氧自由基生成导致铁死亡,相反,去铁型乳铁蛋白上调SLC7A11的表达水平,抑制乳腺癌细胞铁死亡^[17]。分析临床数据及组织样本,也发现调节铁代谢相关的基因在TNBC细胞系中出现异常表达,尤其是铁输出铁转运蛋白(ferroportin)明显降低,而铁输入转铁蛋白受体(TfR)水平明显增高^[18]。铁蛋白的调节可能是调控TNBC铁死亡的一种机制。血

红素加氧酶(HO-1)催化细胞质中的血红素降解为胆绿素、一氧化碳及游离铁。乳腺癌中,HO-1的表达水平较癌旁细胞有所升高,HO-1的激活诱导铁输出蛋白降解,破坏细胞中的铁摄取及输出平衡,通过调节铁代谢水平促进 TNBC 细胞铁死亡^[19-20]。

2.3 脂质代谢 基于铁死亡中存在不饱和脂肪酸过度脂质过氧化这一特点,脂质代谢异常也会影响 TNBC 的铁死亡。油酸作为一种单不饱和脂肪酸(MUFA),因为缺乏双丙烯基而不易发生过氧化,更可将多不饱和脂肪酸(PUFA)置换至细胞膜中来抑制脂质过氧化和抑制铁死亡^[21]。在黑色素瘤中,淋巴结产生的油酸通过依赖 ASCL3 介导含 MDFA 的磷脂(MUFA-PL)来对抗黑色素瘤细胞的铁死亡^[22]。与之前的研究一致,在 TNBC 中,乳腺脂肪细胞也可以通过分泌依赖 ASCL3 的油酸调节脂质代谢避免发生铁死亡^[23]。

2.4 肿瘤微环境(TME) TNBC 作为一种具有高复发性、强侵袭性的恶性肿瘤,TME 在肿瘤的复发、转移、侵袭中发挥了重要作用,因此 TME 可能在 TNBC 中调节铁死亡的发生。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)被认为是 TME 的重要组成部分之一,而浸润性 TAMs 的出现常与肿瘤的不良预后相关。TNBC 细胞产生 IL-6 诱导巨噬细胞分泌转化生长因子(TGF)- β 1,使肿瘤中的肝白血因子(HLF)反向激活 γ -谷氨酰转移酶 1(γ -GT1), γ -GT1 通过调节 TNBC 细胞中的 γ -GT1/GSH/GPX4 轴抑制铁死亡,构成前馈回路加速肿瘤的生长及转移^[24]。这一机制为后续探究 TME 在 TNBC 铁死亡调控方面提供了灵感。

3 针对 TNBC 铁死亡的相关治疗进展

3.1 小分子铁死亡诱导剂(ferroptosis inducer, FIN)的应用 化疗是晚期不能经手术的 TNBC 的标准治疗方案,但由于 TNBC 具有高异质性,患者常对药物产生耐药导致治疗效果不佳。地西他滨、多柔比星等细胞毒性药物更被证实可以参与调节肿瘤细胞铁死亡^[25-26]。同时基于铁死亡的发生机制,多类 FIN 被发现和应用用于治疗,并能克服化疗耐药性和增强疗效。同时,许多学者探究将小分子 FIN 与其他药物相结合进行治疗可能提高疗效。

I 类 FIN erastin 直接抑制胱氨酸/谷氨酸受体和 GSH 吸收诱导细胞铁死亡,但由于其水溶性差和肾毒性限制了其临床应用。将 erastin 载入药物运送载体外泌体中所制造成的 erastin@FA-exo 靶向外泌体具有低免疫原性和高生物相容性,在 TNBC 细胞中作

用于 GSH 抑制 GPX4 的表达,促进活性氧的生成诱导细胞铁死亡^[27]。

顺铂作为 II 类 FIN 能够耗竭 GSH,使 GPX4 失活参与铁死亡。天然药材重楼皂苷 II (FC)具有抗炎、抗菌及抗肿瘤的作用,FC 在 TNBC 中促进铁蛋白吞噬及氧化应激,诱导细胞铁死亡。与顺铂联合使用,更可以增强肿瘤细胞对化疗的敏感性,能明显提高 TNBC 疗效^[28]。

血红素作为 IV 类 FIN,作为 HO-1 底物诱导 HO-1 表达和酶活性。与 erastin 联用协同促进其细胞毒性作用,通过增加活性氧生成、GSH 消耗促细胞氧化应激,导致 TNBC 细胞发生铁死亡^[29]。中成药舒甘宁注射液在 TNBC 细胞中依赖 HO-1 对不稳定铁池(cytosolic labile iron pool, LIP)的调控,通过诱导 HO-1 促进铁死亡,抑制 TNBC 细胞的繁殖,是一种有前途的 TNBC 治疗方法^[30]。但是相关药物局限于体外实验,能否真正应用于临床治疗,还需更多体内实验验证。

大麻素受体(CB1)抑制剂利莫那班是一种脂代谢化合物,已被开发用于肥胖等脂代谢相关疾病的临床治疗,同时也有研究表明此药可抑制多种恶性肿瘤的生长。利莫沙班与 I 类 FIN erastin 和 (1S, 3R)-RSL3 (RSL3)联合使用,促进产生脂质过氧化物丙二醛、4-羟基壬烯醛以及胞质活性氧,提高了 TNBC 对铁死亡的敏感性。利莫沙班也可以帮助对抗 erastin 和 RSL3 在 TNBC 中产生的耐药性。CB1 影响脂质代谢相关基因硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)和脂肪酰去饱和酶 2 (FADS2)的表达,而敲除 SCD1 和 FADS2 可以增强 FIN 在 TNBC 中的作用^[31]。未来,靶向 SCD1 和 FADS2 的酶与 FIN 联合也可作为癌症的潜在治疗方法。

3.2 免疫治疗 在探寻更优化的 TNBC 的免疫治疗方法的过程中,许多科学家聚焦于 TNBC 管腔雄激素受体亚型(LAR),因为在 LAR 亚型中出现了尤为突出的铁死亡敏感性。雄激素受体(AR)在 TNBC 铁死亡中具有双重调节作用,LAR 中 GPX4 代谢水平明显升高,应用 GPX4 抑制剂可以有效诱导细胞铁死亡。而进一步将 GPX4 抑制剂与传统抗 PD1 药物免疫治疗相结合,疗效明显优于单药治疗,在未来联合用药可能为患者带来更多获益^[32]。光免疫治疗作为一种靶向杀伤恶性肿瘤的治疗手段具有高选择性。光敏剂(IrFe1)与转铁蛋白结合转运至肿瘤细胞中,在激活脂质氧化诱导细胞发生铁死亡的同时引发 CD8⁺T 细胞反应,诱导 TNBC 的免疫原性细胞死亡^[33]。因

此,将光免疫治疗运用于 TNBC 治疗中可以达到增强免疫治疗疗效的作用。

3.3 新型治疗方法

3.3.1 纳米材料的广泛应用 铜(Cu)-TCPP(Fe) MOF 纳米芯片可以与金纳米颗粒(NPs)、II类 FIN 药物 RSL3 结合形成金(Au)/Cu-TCPP(Fe)@RSL3, 其中 RSL3 抑制 GPX4, NPs 具有类葡萄糖氧化酶的活性,影响戊糖磷酸途径,进而阻碍还原性 GSH 的合成及辅酶 Q10 的再循环,而 Cu 可将 GSH 氧化为氧化型 GSH,促进 TNBC 的铁死亡^[34]。一种同时包含化疗药物(CPT)、二茂铁(Fe)和 RSL3 的活性靶向小分子自组装纳米前药可以拮抗化疗药物所致的耐药性,用于铁死亡辅助化疗。药物中的二硫键促进 GSH 相关反应,同时保持颗粒稳定性,同时肿瘤中高 GSH 水平可以分解纳米前药,触发母药的释放,促进肿瘤的铁死亡,提高疗效。在小鼠原位模型中,这一药物也表现了较高的抗肿瘤和抗转移效果^[35]。

他汀类药物,如辛伐他汀、瑞舒伐他汀(RSV)作为 III 类 FIN 可抑制甲羟戊酸途径的限速酶 HMG CoA 还原酶,许多纳米材料将他汀药物包裹构成新型纳米颗粒,用于 TNBC 铁死亡相关的治疗方案。将辛伐他汀(SIM)与两性离子聚合物包被磁性纳米颗粒 Fe₃O₄@PCBMA 结合形成的 Fe₃O₄@PCBMA-SIM,兼具他汀类药物下调甲羟戊酸途径、GPX4 代谢和 PCBMA 在血液循环中稳定、在肿瘤部位不断积累的能力,提高了 TNBC 的疗效^[36]。Cu-SF(RSV) NPs 则将 RSV 包裹在丝素蛋白纳米颗粒中,通过抑制辅酶 Q/FSP1 调节的氧化还原稳态,产生活性氧,促进氧化还原应激从而诱导铁死亡^[37]。以上纳米颗粒都有望应用于 TNBC 的治疗中。

除了与 FIN 相结合构成的新型纳米颗粒,更多运用上转换发光材料的纳米材料具有良好的靶向性,也有成为 TNBC 新治疗方案的可能。紫外光可以诱导 Fe³⁺还原为 Fe²⁺引起的促进特制脂质的过氧化反应(Fenton 反应)。2020 年科学家首次将偶氮苯康维他汀 A4(Azo-CA4)加载至一种上转换纳米载体中,在载体中,近红外光转换为紫外光激活 Azo-CA4 调节 TNBC 的铁死亡。近红外光可以选择性照射于肿瘤组织,避免了对其他器官的不良反应,为 TNBC 的选择性治疗提供了可能^[38]。Nguyen 的团队也设计出一种紫外光上转换发光燃料的纳米反应器,在装置内充填铁补充剂来诱发紫外催化的 Fenton 反应,同时在装置表面附着的顺铂药物,也可以产生大量 H₂O₂ 催化 Fenton 反应介导铁死亡进行治疗。在动物模型

中,这一设计已经取得了良好的抗肿瘤效果,副作用极小,未来可能进一步应用于临床^[39]。

3.3.2 新型药物 虽然 erastin、RSL3、SASP 等铁死亡诱导剂可以用于治疗 TNBC,但其药物选择性差,常伴有副作用。因此,需要寻找高选择性靶向性强的治疗方法。小白菊内酯衍生物(DMOCPTL)作为 GPX4 抑制剂,通过直接与相关蛋白结合,介导 GPX4 泛素化降低细胞中的 GPX4 水平,诱导 TNBC 发生铁死亡。在体内实验中,DMOCPTL 的前体药物成功抑制肿瘤细胞的生长,并延长小鼠的生存期^[40]。因此 DMOCPTL 相关药物可以作为 TNBC 治疗的潜在药物。活性化合物甘草次酸则通过活化 NADPH 氧化酶和一氧化氮合成酶,下调胱氨酸/谷氨酸转运体系统的 SLC7A11 的表达,下调 GSH 的表达和 GPX 的活性,加剧脂质过氧化,触发 TNBC 细胞铁死亡^[41]。天然化合物台湾泽兰内酯可使突变型 P53 泛素化,促进细胞脂质过氧化,GSH 大量消耗导致 TNBC 铁死亡,是一种潜在的治疗药物^[42]。基于“合成致死”理念设计的抗癌药物如多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂奥拉帕尼已经批准用于卵巢癌的临床治疗,同时用于治疗 Her2 阴性乳腺癌的临床试验也在进行中。在多种联合药物治疗 TNBC 的动物实验中发现 BET 抑制剂与蛋白酶体合用显著降低了细胞中的铁含量及 GSH 水平,诱导细胞铁死亡,且疗效在停药后仍可持续 21 d,有望应用于 TNBC 的治疗^[18]。

3.4 放疗 放疗作为 TNBC 的一种治疗方法,患者对放射治疗不敏感常是疗效不佳的原因,因此放疗增敏剂引起了许多研究者的关注。铁死亡的过程中涉及到活性氧的过度活化,而放射治疗中电离辐射也与活性氧活化有关。在 TNBC 细胞中,Holo-Lf 通过促进活性氧产生及脂质过氧化促进细胞铁死亡,联合放疗增强了电离辐射对肿瘤细胞生长的抑制,提高了放疗疗效。进一步的实验表明 Holo-Lf 修饰纳米化疗药物阿霉素脂质体合成的 Lf-Liposome-Dox,联合放疗可提高在 TNBC 中 4T1 肿瘤的放疗敏感性,证实 Holo-Lf 联合放疗可能成为 TNBC 特定分型的潜在可行治疗方法^[17]。AGuIX 纳米颗粒也可以作为一种放疗增敏剂,联合放射治疗通过抑制 NRF2-GSH-GPX4 通路促进肿瘤细胞铁死亡^[43]。

4 结论与展望

铁死亡是一种新近发现的以过量活性氧诱导的脂质过氧化为特征的细胞死亡方式,因其独特的细胞形态、生化及免疫特征区别于传统细胞死亡模式。

TNBC 的肿瘤内异质性意味着侵袭性强,易对治疗产生抗性。尽管新辅助治疗已有一定疗效,但因缺乏精准性仍导致 TNBC 死亡率极高。而 TNBC 中富含的铁和脂质可能导致其对铁死亡更加敏感,所以靶向铁死亡可能成为 TNBC 治疗的新方向。

铁死亡在 TNBC 的调控机制大多依赖 GPX4,而新发现的独立于 GPX4 的 FSP1-辅酶 QH2、DHODH-辅酶 QH2 等机制在其中的作用还有待探究。TAMs 通过 γ -GT1/GSH/GPX4 轴参与 TNBC 细胞的增殖过程为后续探究 TME 在 TNBC 铁死亡中的作用提供了新思路。目前,四类铁死亡诱导剂均已投入 TNBC 治疗研究中,并能联合化疗药物、免疫抑制剂、放射治疗等使用,增强疗效。GPX4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂在 TNBC 亚型中诱导细胞铁死亡的作用,为 TNBC 免疫治疗带来了新启发。天然植物合成的新兴化合物在 TNBC 的治疗中也获得较好的成效。值得注意的是,近一年来,新型纳米材料被广泛应用于 TNBC 治疗相关研究,并能与 FINs 结合,形成上转换纳米载体,在不损害正常组织的同时精准作用于癌细胞。这些新型疗法在体内试验中均获得了不俗的成果,未来,有望进一步迈入临床应用,成为 TNBC 的新疗法。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Dixon S, Lemberg K, Lamprecht M, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] Sui SY, Xu SP, Pang D. Emerging role of ferroptosis in breast cancer: new dawn for overcoming tumor progression [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 107992.
- [3] Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens-breast cancer and chemoprevention [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(6): 1497-1512.
- [4] Hua Z, White J, Zhou JJ. Cancer stem cells in TNBC[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 82: 26-34.
- [5] von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer(TNBC)[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: vi35-vi39.
- [6] Tarantino P, Corti C, Schmid P, et al. Immunotherapy for early triple negative breast cancer: research agenda for the next decade[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 23.
- [7] So JY, Ohm J, Lipkowitz S, et al. Triple negative breast cancer (TNBC): non-genetic tumor heterogeneity and immune microenvironment; emerging treatment options[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108253.
- [8] Xiao Y, Ma D, Yang YS, et al. Comprehensive metabolomics expands precision medicine for triple-negative breast cancer[J]. *Cell Res*, 2022, 32(5): 477-490.
- [9] Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, et al. The cystine/glutamate antiporter system x(c)(-) in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(5): 522-555.
- [10] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis [J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422.e21.
- [11] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [12] Proneth B, Conrad M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 14-24.
- [13] Song X, Wang XZ, Liu ZY, et al. Role of GPX4-mediated ferroptosis in the sensitivity of triple negative breast cancer cells to gefitinib [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 597434.
- [14] Chen MS, Wang SF, Hsu CY, et al. CHAC1 degradation of glutathione enhances cystine-starvation-induced necroptosis and ferroptosis in human triple negative breast cancer cells via the GCN2-eIF2 α -ATF4 pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 114588-114602.
- [15] Hasegawa M, Takahashi H, Rajabi H, et al. Functional interactions of the cystine/glutamate antiporter, CD44v and MUC1-C oncoprotein in triple-negative breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 11756-11769.
- [16] Yadav P, Sharma P, Sundaram S, et al. SLC7A11/xCT is a target of miR-5096 and its restoration partially rescues miR-5096-mediated ferroptosis and anti-tumor effects in human breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 211-224.
- [17] Zhang Z, Lu ML, Chen CL, et al. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11(7): 3167-3182.
- [18] Verma N, Vinik Y, Saroha A, et al. Synthetic lethal combination targeting BET uncovered intrinsic susceptibility of TNBC to ferroptosis[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(34): eaba8968.
- [19] Gandini NA, Alonso EN, Fermento ME, et al. Heme oxygenase-1 has an antitumor role in breast cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(18): 2030-2049.
- [20] Giorgi G, Mascaró M, Gandini NA, et al. Iron cycle disruption by heme oxygenase-1 activation leads to a reduced breast cancer cell survival [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(3): 166621.
- [21] Magtanong L, Ko PJ, To M, et al. Exogenous monounsaturated fatty acids promote a ferroptosis-resistant cell state [J]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(3): 420-432.e9.
- [22] Ubellacker JM, Tasdogan A, Ramesh V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis [J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 113-118.
- [23] Xie YZ, Wang BY, Zhao YN, et al. Mammary adipocytes protect triple-negative breast cancer cells from ferroptosis [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 72.
- [24] Li HY, Yang PH, Wang JH, et al. HLF regulates ferroptosis, de-

- velopment and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 2.
- [25] Xu N, Li B, Liu Y, et al. Ferroptosis and triple-negative breast cancer: potential therapeutic targets [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1017041.
- [26] Abe K, Ikeda M, Ide T, et al. Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis [J]. *Sci Signal*, 2022, 15(758): eabn8017.
- [27] Yu MY, Gai CC, Li Z, et al. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3173-3182.
- [28] Chen HC, Tang HH, Hsu WH, et al. Vulnerability of triple-negative breast cancer to saponin formosanin C-induced ferroptosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 298.
- [29] Consoli V, Sorrenti V, Pittalà V, et al. Heme oxygenase modulation drives ferroptosis in TNBC cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5709.
- [30] Du JJ, Wang LS, Huang XM, et al. Shuganning injection, a traditional Chinese patent medicine, induces ferroptosis and suppresses tumor growth in triple-negative breast cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153551.
- [31] Li PY, Lin QH, Sun SY, et al. Inhibition of cannabinoid receptor type 1 sensitizes triple-negative breast cancer cells to ferroptosis via regulating fatty acid metabolism [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 808.
- [32] Yang F, Xiao Y, Ding JH, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 84-100.e8.
- [33] Ling YY, Wang WJ, Hao L, et al. Self-amplifying iridium (III) photosensitizer for ferroptosis-mediated immunotherapy against transferrin receptor-overexpressing cancer [J]. *Small*, 2022, 18(49): e2203659.
- [34] Li K, Lin CC, Li MH, et al. Multienzyme-like reactivity cooperatively impairs glutathione peroxidase 4 and ferroptosis suppressor protein 1 pathways in triple-negative breast cancer for sensitized ferroptosis therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 2381-2398.
- [35] Chen Y, Yao Z, Liu PL, et al. A self-assembly nano-prodrug for triple-negative breast cancer combined treatment by ferroptosis therapy and chemotherapy [J]. *Acta Biomater*, 2023, 159: 275-288.
- [36] Yao XX, Xie RH, Cao YB, et al. Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 311.
- [37] Yang J, Jia ZG, Zhang J, et al. Metabolic intervention nanoparticles for triple-negative breast cancer therapy via overcoming FSP1-mediated ferroptosis resistance [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(13): e2102799.
- [38] Zhu JD, Dai PP, Liu F, et al. Upconverting nanocarriers enable triggered microtubule inhibition and concurrent ferroptosis induction for selective treatment of triple-negative breast cancer [J]. *Nano Lett*, 2020, 20(9): 6235-6245.
- [39] Nguyen NT, Kim J, Le XT, et al. Amplified fenton-based oxidative stress utilizing ultraviolet upconversion luminescence-fueled nano-reactors for apoptosis-strengthened ferroptosis anticancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(1): 382-401.
- [40] Ding YH, Chen XP, Liu C, et al. Identification of a small molecule as inducer of ferroptosis and apoptosis through ubiquitination of GPX4 in triple negative breast cancer cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 19.
- [41] Wen Y, Chen HS, Zhang L, et al. Glycyrrhetic acid induces oxidative/nitrative stress and drives ferroptosis through activating NADPH oxidases and iNOS, and depriving glutathione in triple-negative breast cancer cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 173: 41-51.
- [42] Wei YY, Zhu ZH, Hu HT, et al. Eupaformosanin induces apoptosis and ferroptosis through ubiquitination of mutant p53 in triple-negative breast cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 924: 174970.
- [43] Sun H, Cai H, Xu C, et al. AGuIX nanoparticles enhance ionizing radiation-induced ferroptosis on tumor cells by targeting the NRF2-GPX4 signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 449.

收稿日期: 2023-02-27 修回日期: 2023-03-22 编辑: 王宇