

铁死亡在乳腺癌肿瘤耐药中的研究进展

蒋成英, 李佳珍, 郭晓静

(天津医科大学肿瘤医院, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要: 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 肿瘤耐药是制约乳腺癌临床疗效的瓶颈, 克服其肿瘤耐药性是亟待解决的问题。铁死亡是一种新型以铁依赖性脂质活性氧堆积为特征的细胞死亡, 在乳腺癌及其耐药中具有重要作用。全文对铁死亡在乳腺癌耐药中的作用及其研究进展进行综述。通过评估铁死亡诱导剂、抑制剂及调节铁死亡通路在肿瘤耐药中作用, 期待针对铁死亡通路的生物治疗将来成为逆转肿瘤耐药的治疗策略, 为乳腺癌患者带来福音。

关键词: 铁死亡; 乳腺癌; 化疗耐药; 铁代谢

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2024)04-0326-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2024.04.A010

Research Progress on Roles of Ferroptosis in Chemotherapy Resistance of Breast Cancer

JIANG Chengying, LI Jiazhen, GUO Xiaojing

(Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Treatment, Tianjin Municipal Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor for women, chemotherapy resistance become a bottleneck for the clinical treatment. Ferroptosis is a newly discovered form of programmed cell death characterized by iron-dependent accumulation of lipid reactive oxygen species, and it plays an important role in breast cancer and its chemotherapy resistance. This paper reviews the research progress of ferroptosis in breast cancer, focusing on ferroptotic inducers and ferroptotic inhibitors, and their roles in modulating ferroptosis in chemotherapy resistance of breast cancer. It is expected that the biotherapy targeting the ferroptosis pathway would be a novel strategy to reverse chemotherapy resistance for breast cancer patients in the future.

Key words: ferroptosis; breast cancer; chemotherapy resistance; iron metabolism

铁死亡(ferroptosis)是一种以铁依赖性脂质活性氧(lipid reactive oxygen species, Lip-ROS)堆积为特征的细胞死亡^[1], 是继传统四大细胞死亡细胞凋亡、细胞坏死性凋亡、细胞自噬和细胞焦亡后发现的新型细胞死亡方式^[2]。研究表明, 铁死亡广泛参与了包括肿瘤在内的人类多种疾病的发生及进展过程, 并与其治疗密切相关。

乳腺癌是世界范围内最常见的女性恶性肿瘤, 占女性癌症病例的 11.7%, 也是导致女性肿瘤患者死亡的主要原因之一^[3-4]。近年来我国乳腺癌的发病

有年轻化趋势, 严重危害女性健康^[5]。如何避免或降低化疗及分子靶向治疗的耐药性是当前研究所面临的主要问题, 也是影响乳腺癌疗效的重要因素^[4]。铁死亡作为一种新型细胞死亡形式, 在乳腺癌治疗中具有重要作用, 本文将对铁死亡在乳腺癌耐药中的作用及其研究进展进行综述。

1 铁死亡的主要机制

铁死亡于 2012 年由 Dixon 等^[1]首次命名, 其基本机制为铁过载造成的细胞内脂质氧化物代谢失调、活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)过载

收稿日期: 2023-07-09; 修回日期: 2023-09-09

基金项目: 国家自然科学基金(81772840)

通信作者: 郭晓静, E-mail: guoxiaojing@tjmuch.com

而引起细胞死亡,其形态学特征主要是线粒体皱缩、线粒体嵴减少或消失、线粒体膜密度增加、线粒体膜破裂及细胞核形态正常,但缺乏染色质凝集等^[2]。在细胞发生铁死亡的过程中,细胞膜上的多不饱和脂肪酸(PUFA)在酯氧合酶(lipoxygenase, LOX)和铁的催化下产生 Lip-ROS, 而 Lip-ROS 的清除主要由谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)完成(Figure 1)。当胱氨酸谷氨酸反向转运体(cystine/glutamate antiporter, 又称 System Xc⁻)被抑制时,阻碍胱氨酸(cystine)向细胞内导入,引起合成谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成受阻,导致 GSH 依赖性 GPX4 失活,造成细胞内 Lip-ROS 堆积,从而引起细胞的氧化性损伤^[2,6]。因此,抑制 System Xc⁻、耗竭 GSH 和失活 GPX4 是诱导细胞发生铁死亡的关键环节。

2 铁死亡的诱导剂及其抑制剂

铁死亡诱导剂及其抑制剂可在肿瘤的治疗及化疗耐药中发挥巨大作用。I 型铁死亡(Figure 1)诱导物包括 Erastin、柳氮磺胺吡啶和索拉非尼,其作为铁死亡诱导剂,可通过 System Xc⁻ 靶点起作用,阻断半胱氨酸输入合成谷胱甘肽所需的氨基酸转运体。II 型铁死亡(Figure 1)诱导物包括 RSL3 与 ML210,其作为铁死亡抑制剂,可通过 GPX4 靶点抑制铁死

亡,最新研究发现 TIMM17B 也可能通过 GPX4 影响乳腺癌的铁死亡及化疗耐药^[7]。其他抑制剂还包括丁硫氨酸-亚砷亚胺(靶点 GSH)、 α -生育酚(靶点 Lip-ROS)、DFO(靶点 Fenton 反应)、ferrostatin-1(靶点 Lip-ROS)与 liproxstatin-1(靶点 Lip-ROS)等^[6]。

研究显示,铁死亡诱导物 Erastin 可以通过诱导铁死亡而显著提高替莫唑胺、顺铂、阿糖胞苷和多柔比星等药物的化疗效果^[8]。奈拉替尼是一种不可逆泛酪氨酸激酶抑制剂,也是一种铁死亡诱导剂,研究者在高转移性乳腺癌细胞模型中证实了奈拉替尼可有效抑制乳腺癌的生长和转移^[9]。此外,多种其他化合物或提取物如姜黄素、丹参、二甲双胍、利多卡因等,均被证实可通过铁死亡途径显著增强乳腺癌的治疗效果^[10-12]。Wang 等^[13]研究发现,异甘草苷(isoliquiritin)也可通过 NF- κ B 信号通路调节铁死亡并改善对阿霉素的化疗耐药性。研发有效的诱导乳腺癌细胞铁死亡的药物,从而改善乳腺癌的治疗效果,为广大乳腺癌患者特别是化疗耐药患者带来了新希望^[14]。

3 铁死亡与乳腺癌化疗耐药

化疗是乳腺癌治疗的重要组成部分,化疗耐药是多种基因、多条信号通路参与的复杂过程。化疗耐

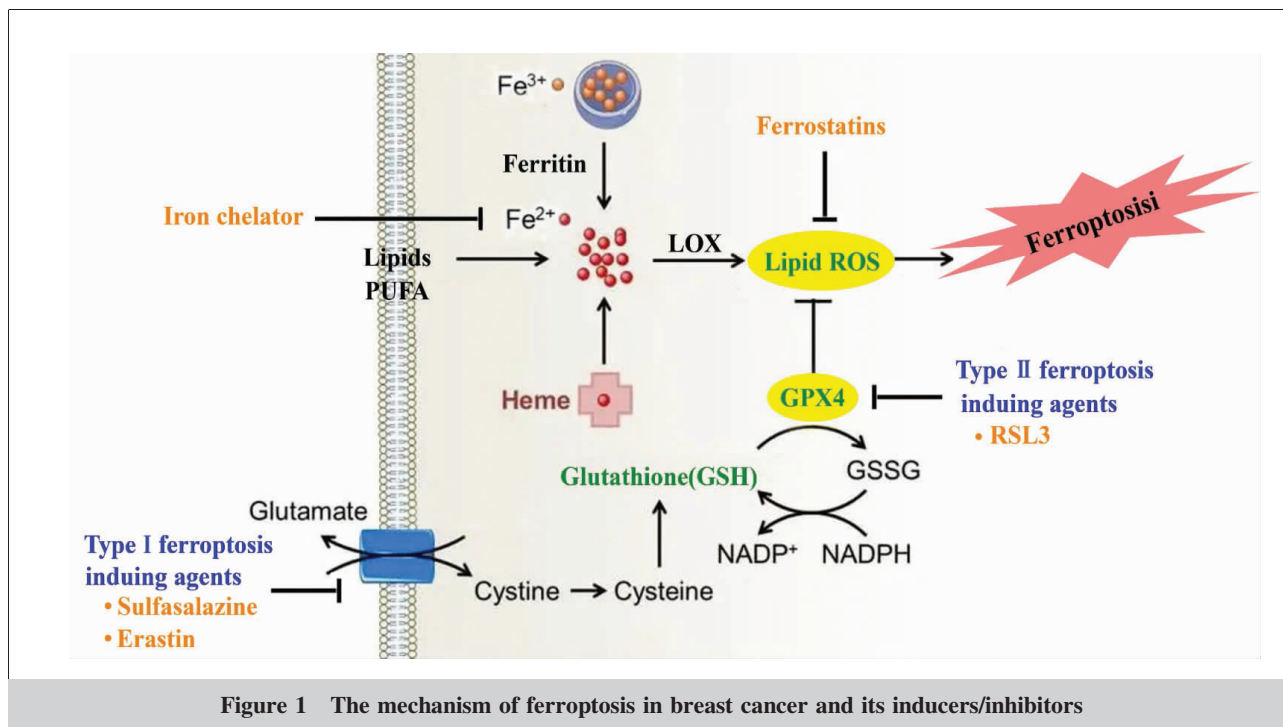


Figure 1 The mechanism of ferroptosis in breast cancer and its inducers/inhibitors

药是制约化疗疗效的瓶颈,克服化疗耐药性是亟待解决的问题。研究发现,化疗耐药与抑制凋亡、增加药物外排、增强氧化应激防御能力、上皮间质转化、非编码 RNA 的调控等多种机制及多条信号通路有关^[14]。

在乳腺癌中,铁死亡相关耐药性与不同分子亚型有关。三阴性乳腺癌是最易因细胞耐药性复发的肿瘤类型^[15],研究发现,转移性三阴性乳腺癌及其高死亡率可高度归因于耐药性干细胞样乳腺癌细胞(breast cancer stem-like cells,BCSCs)的存在。铁稳态在 BCSCs 中起重要作用,铁死亡在三阴性乳腺癌 BCSCs 中明显受到抑制,可通过调节铁代谢影响乳腺癌的化疗耐药^[16]。Yang 等^[17]的研究发现,可通过某些吩嗪类化合物以影响铁代谢,从而促进在 BCSCs 铁死亡,达到抗癌的目的。Mai 等^[16]通过伊诺霉素(ironomycin)调节铁代谢,成功导致 BCSCs 死亡。Wu 等^[18]通过构建负载 siProminin2 的铁纳米粒子,通过影响铁代谢调节 GPX4 而促进 BCSCs 的铁死亡,达到抗肿瘤目的。Liang 等^[19]研究发现,热休克蛋白 β -1(heat shock protein beta-1,HSPB1)在三阴性乳腺癌中表达与患者预后有关,上调 HSPB1 的表达可能通过铁死亡降低其对阿霉素化疗耐药性。Li 等^[20]研究发现,在三阴性乳腺癌中,肝白血病因子(hepatic leukemia factor,HLF)可通过调节 IL-6/TGF- β 1 信号轴抑制铁死亡而促进三阴性乳腺癌的化疗耐药,最终导致肿瘤进展及转移。Wang 等^[21]发现 SOCS1(suppressor of cytokine signaling 1)在三阴性乳腺癌中可通过 GPX4 促进铁死亡并抑制肿瘤细胞增殖,并且还可通过铁死亡调节顺铂的化疗耐药性。

在 HER2 阳性的乳腺癌中,研究发现酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKIs)可通过铁死亡明显影响乳腺癌的化疗耐药。Nagpal 等^[22]最新通过在小鼠与人乳腺癌模型发现,整合素 α v β 3 是通过 TKIs 介导的 HER2 乳腺癌化疗耐药的关键因子,而这一化疗耐药过程可通过基因扩增或药理学途径恢复对铁死亡的敏感性,从而可能为 HER2 乳腺癌化疗耐药患者带来新的治疗途径。Zou 等^[23]研究同样发现,在 HER2 耐药性乳腺癌中成纤维细胞生长因子受体 4(fibroblast growth factor receptor 4,FGFR4)起重要作用,抑制 FGFR4 可通过 m6A 甲基化修饰 TCF4 而恢复乳腺癌细胞的铁死亡敏感性,从

而为 HER2 耐药性乳腺癌患者提供新的治疗靶点。

在 Luminal 亚型乳腺癌中,Park 等^[24]最新研究发现,GPX4 抑制剂之 RSL3 可通过铁死亡协同其他化疗药物并增强其化疗敏感性。Buschhaus 等^[25]通过细胞及临床研究均证实,在 Luminal 亚型中,可通过调节铁代谢以对抗 BCSCs 的化疗耐药性,因而推测调节铁代谢联合靶向治疗可对 Luminal 亚型取得良好效果。

综上,使肿瘤细胞恢复对铁死亡的敏感性是治疗耐药性乳腺癌的有效方法。值得注意的是,耐药乳腺癌细胞常表现出对 GPX4 的依赖性,因此抑制 GPX4 可以潜在地克服乳腺癌耐药性。同时半胱氨酸是谷胱甘肽合成的底物,可抑制铁死亡,因此耗尽半胱氨酸也可使乳腺癌细胞恢复化疗敏感性。另外,胱氨酸、GSH 的减少也可导致乳腺癌细胞发生铁死亡,进而抑制肿瘤的生长。

4 铁代谢与乳腺癌化疗耐药

4.1 铁代谢

在铁死亡进程中需要高浓度的细胞内铁,细胞内铁又能以自扩增的方式产生 Lip-ROS。铁代谢是铁死亡的核心因素,氧化还原状态的活性铁是铁死亡的基础,其升高是乳腺癌肿瘤耐药的最重要原因之一^[26]。过量的铁通过 Fenton 反应诱导活性氧生成,进一步导致氧化应激和 DNA 损伤。细胞内的铁过载是引起铁死亡的重要原因,铁自噬及铁蛋白沉积是诱发铁死亡的关键^[15]。Zhu 等^[27]研究发现,GATA3 可通过下调 CYB5R2 的表达以调节铁代谢及铁死亡进程,从而介导乳腺癌的阿霉素化疗耐药。铁螯合剂的存在可以抑制铁死亡,转铁蛋白及其受体可以激活铁死亡的进程^[4]。

4.2 以铁蛋白或转铁蛋白为靶点的化疗耐药治疗

铁蛋白是细胞内活性铁储存的主要蛋白质,在多重耐药性肿瘤中可观察到铁蛋白或铁蛋白受体的上调^[26]。Habashy 等^[28]发现,在内分泌治疗耐药的乳腺癌细胞中,铁转蛋白受体 CD71 的表达在 mRNA 与蛋白质水平都显著增加。Bajbouj 等^[29]研究发现,细胞内铁的升高与化疗耐药性有关,因而可通过转铁蛋白使细胞内铁外流以增加雌激素受体阳性乳腺

癌细胞对多柔比星的化疗敏感性。另有研究发现,在乳腺癌细胞核内铁蛋白可保护 DNA 免受 DNA 烷基化药物引起的损伤,而下调铁蛋白可增加肿瘤细胞的氧化损伤敏感性并增加药物敏感性,因而提出针对铁蛋白或转铁蛋白的治疗可能是逆转乳腺癌肿瘤耐药的有效治疗方式^[30-31]。Chittineedi 等^[32]在耐药性乳腺肿瘤细胞中应用覆盖 PHF 及阿霉素的黄金纳米粒子,研究结果发现其可通过铁蛋白的降解明显增强铁死亡进程,达到抗肿瘤效果。

4.3 在乳腺癌中影响铁代谢的药物及其作用靶点

铁代谢在乳腺癌中受多种化疗药物的影响。Yu 等^[33]研究发现,柳氮磺胺吡啶可通过转铁蛋白受体影响铁代谢,进而影响雌激素受体阳性的乳腺癌细胞铁死亡,是乳腺癌治疗的潜在途径之一。Ma 等^[34-35]研究发现,在拉帕替尼联合溶酶体破坏剂西拉美新治疗的乳腺癌细胞系中,可通过上调铁转蛋白或下调铁转蛋白受体以显著增加细胞内铁水平,从而通过 Lip-ROS 诱导肿瘤细胞铁死亡,而该过程能被膜铁转运蛋白 1 (ferrostatin-1) 和 DFO 逆转^[36]。

4.4 应用铁代谢纳米系统或外泌体增强化疗疗效

在基础研究中,多种覆盖铁代谢影响物及化疗药物(如多柔比星和曲妥珠单抗等)的纳米系统或外泌体已有文献报道^[37-40],其不仅可通过铁代谢促进乳腺癌细胞的铁死亡,又可通过增加化疗敏感性而增强化疗药物的作用,在细胞研究中取得良好的效果。Xiong 等^[41]通过纳米系统将 FeCl₃ 和多柔比星组合在一起作用于雌激素受体阳性的乳腺癌细胞,通过促进细胞内铁累积、耗竭 GSH,在诱导铁死亡的同时明显提高了多柔比星的化疗效率。Li 等^[42]设计的一种新型纳米粒子,其通过铁蛋白结合 Erastin 和雷帕霉素可在乳腺癌小鼠模型中干扰 GPX4 的活性,从而显示出其强大的铁死亡诱导性,发挥其抗乳腺癌作用。Yao 等^[43]在三阴性乳腺癌中,设计了覆盖辛伐他汀的纳米粒子,其可通过抑制 GPX4 而促进肿瘤细胞的铁死亡,进而解决化疗耐药的难题。外泌体的靶向性和生物相容性在肿瘤治疗中具有独特的优势。Yu 等^[44]设计了叶酸标记载有 Erastin 的外泌体,用于治疗叶酸受体过表达的三阴性乳腺癌,可提高 Erastin 抑制 System Xc⁻系统、促进 Lip-ROS 累积的效率,最终诱导 MDA-MB-231 细胞铁死亡。Chen 等^[45]应用结合 RSL3 的二茂铁纳米系统以降低

三阴性乳腺癌的化疗耐药性,通过该自组装系统可由 RSL3 抑制 GSH 调控铁死亡,进而增强其他化疗药物的作用,在三阴性乳腺癌中体现了良好的应用前景。

5 System Xc⁻与乳腺癌化疗耐药

System Xc⁻由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family member 11, SLC7A11) 和溶质载体家族 3 成员 2 (SLC3A2) 组成。作为铁死亡的重要诱导蛋白,其表达在乳腺癌及多种其他耐药性肿瘤中明显升高^[46]。各种应激条件会激活 System Xc⁻,如氨基酸剥夺、亲电剂、氧化应激、葡萄糖饥饿以及 NRF2 和 ATF4 依赖的方式等^[26]。另外,肿瘤抑制因子 P53 和 BAP1 (BRCA1-associated protein 1) 还可通过抑制 SLC7A11 以调节 System Xc⁻的表达,从而影响铁死亡^[47]。索拉非尼是一种已获临床批准的抗癌药物,也是一种高效的铁死亡诱导剂,该化合物在耐药癌症中的作用与 System Xc⁻有关^[26,48]。xCT 是 System Xc⁻的功能性亚基,负责细胞内谷氨酸和细胞外半胱氨酸的转换,对乳腺癌细胞的存活至关重要。喻浩宸等^[49]研究发现,柳氮磺胺吡啶可通过抑制 xCT/GPX4 及其他因子的表达,使乳腺癌细胞中活性氧大量堆积,从而触发铁死亡。Hasegawa 等^[50]研究发现,在三阴性乳腺癌细胞中,跨膜癌蛋白黏蛋白 1C 末端亚基 (mucin1-C, MUC1-C) 可与 xCT 相结合维持 GSH 的氧化还原平衡,沉默 MUC1-C 后导致 xCT 表达下调,使 GSH 水平失衡,从而诱导活性氧介导的铁死亡并增加多柔比星的化疗敏感性。Zhou 等^[51]研究发现,在三阴性乳腺癌细胞中多酚Ⅲ (polyphyllin Ⅲ) 可通过 ACSL4 介导铁死亡,而这一过程相关的化疗耐药可能受 KLF4 介导的 xCT 调控。Erastin 在乳腺癌中的作用也与 System Xc⁻有关,在耐药的情况下通过 System Xc⁻激活铁死亡途径后能增强顺铂联合 Erastin 的抗肿瘤活性。Li 等^[52]研究发现,在 PARP1 [poly (ADP-ribose) polymerase 1] 基因突变所致 PARP 抑制剂耐药三阴性乳腺癌中,可通过 PROTAC (proteolysis-targeted chimera) 经 P53/SLC7A11 信号通路诱导铁死亡从而恢复化疗耐药性。总之, System Xc⁻在耐药性乳腺癌中可作为潜在治疗的新靶点。

6 铁死亡相关氧化应激通路与乳腺癌化疗耐药

氧化还原稳态的破坏是导致化疗耐药的重要途径。目前,普遍认为耐药细胞内 GSH 水平升高,ROS 生成抑制,进而可导致肿瘤细胞产生获得性耐药。铁死亡与氧化应激关系密切,促进氧化应激不仅可促进铁死亡,还可降低化疗耐药。研究发现,多种化疗药物的敏感性在乳腺癌中受到铁死亡相关氧化应激通路的影响。Valashedi 等^[53]研究发现,具有抗氧化剂作用的蛋白脂质运载蛋白 2 (lipocalin 2, Lcn2) 在多种肿瘤细胞的应激状态中升高,在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系中,可通过阻断 Lcn2 以促进 Erastin 介导的铁死亡,从而降低肿瘤细胞的增殖与转移并增加对顺铂的化疗敏感性,因而可通过抑制 Lcn2 以促进氧化应激,进而增加铁死亡与化疗敏感性,这也可能是乳腺癌治疗的潜在途径之一。Sun 等^[54]研究发现,在三阴性乳腺癌中,丙泊酚可通过氧化应激反应及 p53-SLC7A11-GPX4 通路促进铁死亡的进程,从而增强对多柔比星及紫杉醇的化疗敏感性。Song 等^[55]研究发现,吉非替尼 (gefitinib) 在三阴性乳腺癌中的化疗耐药性与 GPX4 介导的氧化应激反应有关,在体内与体外研究中均证实了可通过抑制 GPX4 以增加铁死亡并提高吉非替尼的化疗敏感性。研究还发现多柔比星耐药的机制也与氧化应激反应有关,氧化水平的升高可显著降低肿瘤耐药性,ABC (ATP-binding cassette) 超家族成员之一 ABCC9 在三阴性乳腺癌样本中升高,并可作为三阴性乳腺癌患者的潜在生物标志物^[56]。综上,针对铁死亡通路的氧化应激反应也可能是治疗乳腺癌化疗耐药有效途径之一。

7 铁死亡水平的高低对不同的化疗药物敏感性影响不同

研究发现,铁死亡水平的高低对不同的化疗药物敏感性影响有所不同。Zhu 等^[57]研究发现,在乳腺癌脑转移患者中,高水平铁死亡状态可提高顺铂、达沙替尼、依托泊苷、吉非替尼、拉帕替尼、帕唑帕尼、舒尼替尼、多西他赛与长春瑞滨的化疗敏感性;而相

反的,高水平铁死亡又可降低索拉非尼、伏立诺他与多柔比星的化疗敏感性。Xu 等^[58]的临床研究同样发现,铁死亡相关基因的表达及铁死亡水平影响新辅助化疗的效果,是肿瘤的独立预后因子,高水平铁死亡状态下可提高紫杉醇、吉非替尼、多柔比星、博来霉素与硼替佐米的化疗敏感性。

8 铁死亡 RNA 调控与乳腺癌化疗耐药

近年来大量研究发现,多种基因/蛋白质及信号通路等均参与了乳腺癌中铁死亡的调控过程,许多非编码 RNA 包括微小 RNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA) 也参与了铁死亡的调控^[59]。Sha 等^[60]的临床研究结果发现,铁死亡相关基因 ACSL4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4) 与 GPX4 在乳腺癌的新辅助化疗中可作为化疗敏感性的独立预测因子,且与患者的预后明显相关。Wu 等^[59]在乳腺癌中鉴定出 259 种铁死亡相关基因,其中有 15 个鉴定为预后的独立危险因素,另外还鉴定出 1 185 个铁死亡相关 lncRNAs 与 219 个铁死亡相关 miRNAs。

Mao 等^[61]发现, lncRNA P53RRA 可通过调控 P53 的表达参与铁死亡过程,从而介导肿瘤耐药。Wang 等^[62]发现一种新型环状 RNA (circ-BGN), 其与 HER2 阳性乳腺癌中的曲妥珠单抗化疗耐药密切相关,发现 circ-BGN 不仅在耐药肿瘤细胞中高表达且与患者生存有关,并当敲除 circ-BGN 后可恢复其化疗敏感性,而这一过程与是通过 Erastin 及铁死亡所介导的,因而对于曲妥珠单抗耐药的 HER2 阳性乳腺癌患者,调节铁死亡是潜在的有效治疗措施^[62]。

综上,铁死亡是一种重要的细胞死亡形式,除了与乳腺癌化疗耐药密切相关外,还与乳腺癌的内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗及放疗等也存在密切关系^[63]。铁死亡的相关调控机制尚未完全清楚,目前的研究主要集中在铁代谢、System Xc⁻的调控上,对铁死亡机制的进一步研究有利于深入了解铁死亡,并有望成为逆转肿瘤多重耐药的潜在治疗策略。虽然目前已发现有些药物及化合物可作为铁死亡的诱导剂,而且也在尝试新型的药物载体如外泌体、纳米技术将药物导入细胞,但其临床应用仍面临诸多障碍。首先,目前仍缺乏研究对铁死亡的完整调节机制进行阐述;其次,针对不同的患者,铁死亡诱导剂的合

适剂量还有待进一步探索;再次,其他激活途径与铁死亡往往有所交叉,如自噬途径等,可能会诱导不良反应;最后,铁死亡不仅发生在肿瘤细胞上,也发生在正常组织中,因而铁死亡在乳腺癌中的应用可能会引起严重的并发症。在未来的研究中,应该进一步侧重于揭示出更多的调节因子,确定标志物,用于筛选合适的患者,并在临床试验中选择适当的抗氧化药物,监测多器官功能,进行多部门合作,从而制定合理的治疗方案,减轻并发症,期待获得满意的疗效。

参考文献:

- [1] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060–1072.
- [2] LI Z, CHEN L, CHEN C, et al. Targeting ferroptosis in breast cancer[J]. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 58.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [4] SAHA T, LUKONG K E. Breast cancer stem-like cells in drug resistance: a review of mechanisms and novel therapeutic strategies to overcome drug resistance[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 856974.
- [5] CHEN W. Cancer statistics; updated cancer burden in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2015, 27(1): 1.
- [6] LIU Y, HU Y, JIANG Y, et al. Targeting ferroptosis, the achilles' heel of breast cancer: a review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1036140.
- [7] MINGTING D, YUN R, JIWEN Z, et al. High expression of TIMM17B is a potential diagnostic and prognostic marker of breast cancer[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(3): 169–176.
- [8] CHEN L, LI X, LIU L, et al. Erastin sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by restraining xCT and cystathionine-gamma-lyase function [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1465–1474.
- [9] NAGPAL A, REDVERS R P, LING X, et al. Neoadjuvant neratinib promotes ferroptosis and inhibits brain metastasis in a novel syngeneic model of spontaneous HER2(+ve) breast cancer metastasis [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 94.
- [10] LI R, ZHANG J, ZHOU Y, et al. Transcriptome investigation and in vitro verification of curcumin-induced HO-1 as a feature of ferroptosis in breast cancer cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3469840.
- [11] YANG J, ZHOU Y, XIE S, et al. Metformin induces ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 206.
- [12] DU J, WANG L, HUANG X, 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.
- [13] WANG J, LI Y, ZHANG J, et al. Isoliquiritin modulates ferroptosis via NF- κ B signaling inhibition and alleviates doxorubicin resistance in breast cancer [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(4): 443–454.
- [14] DOLL S, CONRAD M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(6): 423–434.
- [15] SUI S, XU S, PANG D. Emerging role of ferroptosis in breast cancer: new dawn for overcoming tumor progression[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 232: 107992.
- [16] MAI T T, HAMAI A, HIENZSCH A, et al. Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes [J]. *Nat Chem*, 2017, 9(10): 1025–1033.
- [17] YANG Y, LU Y, ZHANG C, et al. Phenazine derivatives attenuate the stemness of breast cancer cells through triggering ferroptosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(7): 360.
- [18] WU K, ZHANG W, CHEN H, et al. An iron oxyhydroxide-based nanosystem sensitizes ferroptosis by a “Three-Pronged” strategy in breast cancer stem cells [J]. *Acta Biomater*, 2023, 160: 281–296.
- [19] LIANG Y, WANG Y, ZHANG Y, et al. HSPB1 facilitates chemoresistance through inhibiting ferroptotic cancer cell death and regulating NF- κ B signaling pathway in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 434.
- [20] LI H, YANG P, WANG J, et al. HLF regulates ferroptosis, development and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 2.
- [21] WANG Y, PANG X, LIU Y, et al. SOCS1 acts as a ferroptosis driver to inhibit the progression and chemotherapy resistance of triple-negative breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2023, 44(8–9): 708–715.
- [22] NAGPAL A, NEEDHAM K, LANE D J R, et al. Integrin α v β 3 is a master regulator of resistance to TKI-induced ferroptosis in HER2-positive breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1216.
- [23] ZOU Y, ZHENG S, XIE X, et al. N6-methyladenosine regulated FGFR4 attenuates ferroptotic cell death in recalcitrant HER2-positive breast cancer [J]. *Nat Commun*,

- 2022,13(1):2672.
- [24] PARK S Y,JEONG K J,POIRE A,et al. Irreversible HER2 inhibitors overcome resistance to the RSL3 ferroptosis inducer in non-HER2 amplified luminal breast cancer[J]. *Cell Death Dis*,2023,14(8):532.
- [25] BUSCHHAUS J M,RAJENDRAN S,HUMPHRIES B A,et al. Effects of iron modulation on mesenchymal stem cell-induced drug resistance in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Oncogene*,2022,41(29):3705–3718.
- [26] ZHOU Y,SHEN Y,CHEN C,et al. The crosstalk between autophagy and ferroptosis: what can we learn to target drug resistance in cancer?[J]. *Cancer Biol Med*,2019,16(4):630–646.
- [27] ZHU Z,SHEN H,XU J,et al. GATA3 mediates doxorubicin resistance by inhibiting CYB5R2-catalyzed iron reduction in breast cancer cells [J]. *Drug Resist Updat*,2023,69:100974.
- [28] HABASHY H O,POWE D G,STAKA C M,et al. Transferrin receptor (CD71) is a marker of poor prognosis in breast cancer and can predict response to tamoxifen[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2010,119(2):283–293.
- [29] BAJBOUJ K,SHAFARIN J,HAMAD M. Estrogen-dependent disruption of intracellular iron metabolism augments the cytotoxic effects of doxorubicin in select breast and ovarian cancer cells[J]. *Cancer Manag Res*,2019,11:4655–4668.
- [30] CHEKHUN V F,LUKYANOVA N Y,BURLAKA C A,et al. Iron metabolism disturbances in the MCF-7 human breast cancer cells with acquired resistance to doxorubicin and cisplatin[J]. *Int J Oncol*,2013,43(5):1481–1486.
- [31] SHPYLEVA S I,TRYNDYAK V P,KOVALCHUK O,et al. Role of ferritin alterations in human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2011,126(1):63–71.
- [32] CHITTINEEDI P,MOHAMMED A,ABDUL RAZAB M K A,et al. Polyherbal formulation conjugated to gold nanoparticles induced ferroptosis in drug-resistant breast cancer stem cells through ferritin degradation [J]. *Front Pharmacol*,2023,14:1134758.
- [33] YU H,YANG C,JIAN L,et al. Sulfasalazine induced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor[J]. *Oncol Rep*,2019,42(2):826–838.
- [34] MA S,HENSON E S,CHEN Y,et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*,2016,7:e2307.
- [35] MA S,DIELSCHNEIDER R F,HENSON E S,et al. Ferroptosis and autophagy induced cell death occur independently after siramesine and lapatinib treatment in breast cancer cells[J]. *PLoS One*,2017,12(8):e0182921.
- [36] MA S,HENSON E S,CHEN Y,et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*,2016,7(7):e2307.
- [37] Nieto C,Vega M A,Martín Del Valle E M. Tailored-made polydopamine nanoparticles to induce ferroptosis in breast cancer cells in combination with chemotherapy [J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(6):3161.
- [38] YANG J,JIA Z,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.
- [39] ZUO T,FANG T,ZHANG J,et al. pH-sensitive molecular-switch-containing polymer nanoparticle for breast cancer therapy with ferritinophagy-cascade ferroptosis and tumor immune activation [J]. *Adv Healthc Mater*,2021,10(21):e2100683.
- [40] WU X,SHENG H,ZHAO L,et al. Co-loaded lapatinib/PAB by ferritin nanoparticles eliminated ECM-detached cluster cells via modulating EGFR in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Dis*,2022,13(6):557.
- [41] XIONG H,WANG C,WANG Z,et al. Intracellular cascade activated nanosystem for improving ER+ breast cancer therapy through attacking GSH-mediated metabolic vulnerability[J]. *J Control Release*,2019,309:145–157.
- [42] LI Y,WANG X,YAN J,et al. Nanoparticle ferritin-bound erastin and rapamycin: a nanodrug combining autophagy and ferroptosis for anticancer therapy [J]. *Biomater Sci*,2019,7(9):3779–3787.
- [43] YAO X,XIE R,CAO Y,et al. Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy[J]. *J Nanobiotechnology*,2021,19(1):311.
- [44] YU M,GAI C,LI Z,et al. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*,2019,110(10):3173–3182.
- [45] CHEN Y,YAO Z,LIU P,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.
- [46] TIMMERMAN L A,HOLTON T,YUNEVA M,et al. Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target [J]. *Cancer Cell*,2013,24(4):450–465.
- [47] ZHANG Y,SHI J,LIU X,et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression [J]. *Nat Cell*

- Biol, 2018, 20(10): 1181–1192.
- [48] LACHAIER E, LOUANDRE C, GODIN C, et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(11): 6417–6422.
- [49] 喻浩宸, 陈锐, 郭世朋. 柳氮磺吡啶诱导乳腺癌 ZR-75-1 细胞发生铁死亡及其机制研究 [J]. *肿瘤*, 2018, 38(10): 933–941.
- YU H C, CHEN R, GUO S M, et al. Sulfasalazine induces ferroptosis of breast cancer ZR-75-1 cells and its mechanism[J]. *Cancer*, 2018, 38(10): 933–941.
- [50] 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.
- [51] ZHOU Y, YANG J, CHEN C, et al. Polyphyllin III-induced ferroptosis in MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells can be protected against by KLF4-mediated upregulation of xCT[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 670224.
- [52] LI G, LIN S S, YU Z L, et al. A PARP1 PROTAC as a novel strategy against PARP inhibitor resistance via promotion of ferroptosis in p53-positive breast cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115329.
- [53] VALASHEDI M R, ROUSHANDEH A M, TOMITA K, et al. CRISPR/Cas9-mediated knockout of Lcn2 in human breast cancer cell line MDA-MB-231 ameliorates erastin-mediated ferroptosis and increases cisplatin vulnerability [J]. *Life Sci*, 2022, 304: 120704.
- [54] SUN C, LIU P, PEI L, et al. Propofol inhibits proliferation and augments the anti-tumor effect of doxorubicin and paclitaxel partly through promoting ferroptosis in triple-negative breast cancer cells[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 837974.
- [55] SONG X, WANG X, LIU Z, et al. Role of GPX4-mediated ferroptosis in the sensitivity of triple negative breast cancer cells to gefitinib[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 597434.
- [56] ZHANG X, KANG X, JIN L, et al. ABCC9, NKAPL, and TMEM132C are potential diagnostic and prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(10): 2002–2010.
- [57] ZHU L, CHEN M, HUANG B, et al. Genomic analysis uncovers immune microenvironment characteristics and drug sensitivity of ferroptosis in breast cancer brain metastasis [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 819632.
- [58] XU Y, DU Y, ZHENG Q, et al. Identification of ferroptosis-related prognostic signature and subtypes related to the immune microenvironment for breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 895110.
- [59] WU Z H, TANG Y, YU H, et al. The role of ferroptosis in breast cancer patients; a comprehensive analysis[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 93.
- [60] SHA R, XU Y, YUAN C, et al. Predictive and prognostic impact of ferroptosis-related genes ACSL4 and GPX4 on breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *EBioMedicine*, 2021, 71: 103560.
- [61] MAO C, WANG X, LIU Y, et al. A G3BP1-interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3484–3496.
- [62] WANG S, WANG Y, LI Q, et al. A novel circular RNA confers trastuzumab resistance in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer through regulating ferroptosis[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(7): 1597–1607.
- [63] QI X, WAN Z, JIANG B, et al. Inducing ferroptosis has the potential to overcome therapy resistance in breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1038225.