

细胞铁死亡及其在乳腺癌治疗中的意义

吴天琦^{1,2}, 赵玉哲², 郭飞跃¹, 张 静²

(1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017;

2. 河北省人民医院, 河北 石家庄 050051)

摘要: 铁死亡是一种独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式, 主要表现为细胞脂质活性氧堆积、细胞膜氧化损伤, 其具有抑制肿瘤耐药性和增强抗肿瘤免疫力的特点, 能够为乳腺癌治疗提供新的靶点、克服肿瘤耐药性。因此, 诱导细胞铁死亡逐渐成为乳腺癌的一种新型治疗策略。全文对细胞铁死亡的特征、发生机制、铁死亡在乳腺癌治疗中的意义作一综述。

关键词: 铁死亡; 乳腺癌; 脂质过氧化; 肿瘤耐药; 治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)09-0720-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.09.B003

Ferroptosis and Its Significance in Treatment of Breast Cancer

WU Tian-qi^{1,2}, ZHAO Yu-zhe², GUO Fei-yue¹, ZHANG Jing²

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;

2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract: Ferroptosis is a unique form of iron-dependence cell death manifested by cellular lipid reactive oxygen accumulation and cell membrane oxidative damage, which differs from apoptosis. Ferroptosis has the characteristics of inhibiting tumor resistance and enhancing anti-tumor immunity, which may become a novel therapeutic strategy for breast cancer. This article reviews the characteristics, anti-tumor mechanism of ferroptosis, as well as its potential application in the treatment of breast cancer.

Subject words: ferroptosis; breast cancer; lipid peroxidation; tumor resistance; therapy

乳腺癌是全球女性中最常见的癌症, 预计未来几十年其发病率仍将继续增加。因此, 乳腺癌的治疗需要不断探究新策略^[1]。近年来, 耐药性的问题使得乳腺癌的治疗遇到新的挑战。众多研究表明调节细胞程序性死亡在治疗癌症耐药性方面具有巨大潜力, 其中诱导细胞铁死亡能够抑制耐传统治疗的肿瘤细胞并增强免疫治疗的效果^[2]。铁死亡(ferroptosis)是一种独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡形式, 主要表现为细胞脂质活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 堆积、细胞膜氧化损伤, 最终导致细胞死亡^[3]。铁死亡可以通过特定的药物和调控相关基因的表达来诱导或抑制肿瘤细胞。因此, 诱导细胞铁死亡逐渐成为乳腺癌的一种新型治疗策略^[4]。本文将对细胞铁死亡的特征、发生机制、铁死亡在乳腺癌治疗中的意义作一综述, 为疾病的治疗策略提供参考。

通信作者: 张 静, E-mail: hbsywyk@126.com

收稿日期: 2022-03-13; 修回日期: 2022-05-12

1 铁死亡的特征

研究表明, 铁死亡可在多种病理生理过程中发生, 与细胞自噬、凋亡和坏死不同, 铁死亡是一种依赖铁和 ROS 的细胞死亡形式, 在细胞死亡过程中常伴有大量铁积累和脂质过氧化反应, 其细胞形态学变化主要包括线粒体嵴减少或消失、线粒体外膜破裂和线粒体膜浓缩, 而细胞核形态无明显改变。这是由于强烈的膜脂质过氧化和氧化应激的发生导致质膜的选择通透性功能丧失^[5]。

2 铁死亡发生机制

2.1 system Xc⁻-GSH-GPX4 轴

谷氨酸-胱氨酸逆转运体 (glutamate and cystine transport system, system Xc⁻) 是铁死亡过程中最重要

的靶点,system Xc⁻可将胱氨酸还原为半胱氨酸用于谷胱甘肽(glutathione,GSH)的生成,GSH是谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)防止脂质过氧化并维持细胞磷脂双分子层稳定性的辅助因子^[6],也是细胞内非常重要的抗氧化剂之一。含有磷脂的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids,PUFAs)发生氧化反应生成磷脂氢过氧化物(PLOOH),PLOOH堆积可引发铁依赖的自由基氧化反应^[7]。因此,抑制 system Xc⁻-GSH-GPX4 轴会使 GPX4 失去还原 PLOOH 的能力,细胞内脂质过氧化物堆积,导致细胞铁死亡。

2.2 脂质代谢途径

目前研究结果表明,脂质过氧化反应相关途径主要为铁死亡抑制蛋白 1(ferroptosis suppressor protein 1,FSP1)途径和酶促氧化反应途径。

FSP1 能够介导依赖 NADPH 的辅酶 Q10(CoQ10)的还原反应,被还原后的 CoQ10 可结合细胞内的脂质过氧化自由基,其作为一种抗氧化剂防止脂质的过氧化损伤,从而防止细胞铁死亡^[8]。Bersuker 等^[9]研究发现,抑制 FSP1 的表达可导致磷脂氧化增加,促进肿瘤细胞发生铁死亡。

此外,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4,ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 (lys phosphatidylcholine acyltransferase 3,LPCAT3)是脂质过氧化反应的关键酶,诱导两者的表达可增加细胞铁死亡的敏感性。目前有研究表明可将 ACSL4 和 LPCAT3 的表达水平作为肿瘤细胞铁死亡敏感性的预测指标,通过调控这两种酶的表达使其发挥抗肿瘤的免疫调节作用^[10-11]。

2.3 Fenton 反应

过氧化氢(H₂O₂)与铁(Fe²⁺/Fe³⁺)反应可生成毒性羟基自由基,这一反应即为 Fenton 反应,细胞内过多的 H₂O₂ 诱导癌细胞发生 Fenton 反应,破坏癌细胞内的有机成分导致细胞死亡,可用于癌症的治疗^[12]。肿瘤微环境呈弱酸性,酸性环境更加有利于 Fenton 反应的发生^[13]。

3 铁死亡在乳腺癌治疗中的意义

近年来,细胞铁死亡成为研究热点,其参与多种

肿瘤的发生和发展。目前发现乳腺癌已对一些具有诱导凋亡作用的抗肿瘤药物产生了耐受性^[14],因此,亟待解决的是探索其他潜在的细胞死亡形式以克服化疗耐药性,并发现新的生物标志物和治疗靶点以改善乳腺癌的预后。目前探索铁死亡诱导剂用以治疗乳腺癌的研究屡见不鲜,显示出铁死亡诱导剂在乳腺癌治疗中的巨大潜力。

3.1 天然化合物及其衍生物

甘草次酸(glycyrrhetic acid,GA)是一种来自草药甘草的活性化合物,GA 在多种恶性肿瘤疾病中通过不同的机制发挥其广泛的抗癌生物活性。在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)中,GA 能够通过激活 NADPH 氧化酶和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)促进 ROS 和活性氮(reactive nitrogen species,RNS)产生,并降低 GSH 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidases,GPX)的活性,从而加剧脂质过氧化反应,诱导癌细胞发生铁死亡^[15],其有望成为治疗 TNBC 的候选药物。

乳铁蛋白(lactoferrin,Lf)是一种多效性蛋白质,近年来其在癌症治疗中的潜在应用备受关注。研究发现,铁饱和度影响 Lf 的抗癌特性,铁饱和型乳铁蛋白(holo-lactoferrin,Holo-Lf)能够显著增加 TNBC 细胞总铁含量,促进 ROS 和脂质过氧化终产物丙二醛(MDA)的生成,诱导细胞铁死亡。此外,Holo-Lf 还能够促进辐射诱导的 TNBC 细胞 DNA 损伤,抑制肿瘤生长^[16]。因此,Holo-Lf 能够诱导 TNBC 细胞铁死亡,并增强其对放疗的敏感性。

Ding 等^[17]研究发现 DMOCPTL 具有抗 TNBC 细胞的作用;DMOCPTL 是天然产物小白菊内酯的衍生物,DMOCPTL 的抗 TNBC 作用主要是通过直接结合 GPX4 蛋白诱导 GPX4 泛素化进而诱导细胞铁死亡,DMOCPTL 的前药化合物 13 在体内有效抑制乳腺肿瘤的生长,为新型抗 TNBC 药物的有前途的先导化合物值得进一步研究。

3.2 细胞信号传导通路抑制剂

近年来,随着分子生物学的进步,乳腺癌治疗策略日渐完善,但耐药性的问题在所有乳腺癌类型中都很常见,充分了解耐药机制并探究逆转耐药性的治疗靶点可以带来更好的疗效。

TYRO3 是由 TYRO3、AXL 和 Mer 组成受体酪

氨酸激酶 (receptor protein tyrosine kinase, RTK) 的 TAM 家族的成员, 参与激活包括 AKT 信号传导在内的众多下游通路, 研究发现 TYRO3 高表达与抗 PD-1/PD-L1 治疗耐药性之间存在明显相关性, TYRO3 是通过抑制肿瘤细胞铁死亡, 从而促进对 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药性, TYRO3 抑制剂可以诱导细胞铁死亡并提高耐药肿瘤对抗 PD-1/PD-L1 治疗的敏感性, 能够作为克服耐药性的潜在治疗靶点^[18]。TYRO3 抑制剂 BMS-777607 联合 PD-1 抑制剂在三阴性乳腺癌同基因小鼠模型中抑制肿瘤生长和肺转移的发生率, 突出了联合治疗方案的临床治疗潜力^[19]。

PI3K-AKT-mTOR 信号传导通路的过度激活能够通过依赖 mTOR 蛋白复合体 C1 (mechanistic target of rapamycin C1, mTORC1) 诱导产生的甾醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 介导的脂肪生成保护乳腺癌细胞免受氧化应激损伤、避免铁死亡。因此, mTORC1 抑制剂可抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号传导通路, 从而提高乳腺癌细胞对铁死亡的敏感性, 起到抑制癌细胞增殖的作用^[20]。Vernieri 等^[21]研究发现: 针对激素受体阳性 HER2 阴性的转移性乳腺癌 (hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer, HR+ HER2- mBC) 患者, mTORC1 抑制剂依维莫司联合甾体芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 依西美坦是一种有效且耐受性良好的治疗选择, 已成为对先前非甾体芳香化酶抑制剂治疗耐药的 HR+ HER2- mBC 患者的标准治疗策略。

3.3 传统药物

柳氮磺吡啶 (SAS) 广泛用于治疗肠道、关节和视网膜的慢性炎症。经研究发现, SAS 能够抑制 system Xc⁻ 和 GPX4, 诱导乳腺癌细胞发生铁死亡。SAS 是治疗乳腺癌的潜在药物之一^[22]。

西拉美辛 (Siramesine) 是一种溶酶体药物, 在包括乳腺癌细胞在内的多种癌细胞中, 西拉美辛被证明可以诱导细胞铁死亡。拉帕替尼 (Lapatinib) 是针对 ErbB1 和 ErbB2 的酪氨酸激酶抑制剂, 被批准用于治疗 ErbB2 阳性乳腺癌和其他 ErbB2 过度表达的癌症。研究发现西拉美辛和拉帕替尼协同应用能够提高转铁蛋白的表达增加细胞内铁的输入、降低铁转运蛋白的表达减少细胞内铁的输出, 细胞内铁含

量增加诱发 Fenton 反应, 导致乳腺癌细胞铁死亡, 两者联合使用可以开发克服乳腺癌细胞凋亡抗性的新治疗策略^[23]。

姜黄素 (Curcumin) 是一种众所周知的癌症抑制剂, 可显著性抑制乳腺癌细胞的活力。研究表明姜黄素通过增强脂质 ROS 水平、脂质过氧化终产物积累和细胞内 Fe²⁺ 水平, 促进溶质载体家族 1 成员 5 (SLC1A5) 介导的细胞铁死亡, 表明其可用作治疗乳腺癌的潜在治疗药物^[24]。

已有研究表明长链非编码 RNA lncRNA-H19 过表达会促进体内乳腺癌细胞的致瘤特性, 因此, H19 可能是乳腺癌治疗的潜在靶点。H19 表达水平受多种因素调节, 包括药物二甲双胍。Chen 等^[25]的研究发现, 二甲双胍可能通过抑制 H19 介导的自噬诱导铁死亡, 进一步确定 H19 在调节铁死亡中的作用, 为研究用二甲双胍治疗乳腺癌提供了一个新的靶点。Yang 等^[26]的研究也证明了二甲双胍主要通过诱导铁死亡来抑制乳腺癌, 其能够增加细胞内 Fe²⁺ 和脂质 ROS 水平并降低 GSH 水平, 从机制上来讲, 二甲双胍通过抑制 UFMylation 过程来降低溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的蛋白质稳定性, SLC7A11 是一种关键的铁死亡调节剂。此外, 二甲双胍与 system Xc⁻ 抑制剂柳氮磺吡啶联合可以协同作用诱导铁死亡, 并抑制乳腺癌细胞的增殖。

研究发现麻醉剂利多卡因在实验条件下表现出抗肿瘤活性。Sun 等^[27]研究结果显示利多卡因通过增强细胞中的 microRNA-382-5p (miR-382-5p) 来下调 SLC7A11 的表达, 以致乳腺癌细胞中 Fe²⁺ 和脂质 ROS 积累, 诱导细胞铁死亡。另有研究发现, 利多卡因还可以增强顺铂引起的乳腺癌细胞凋亡, 并减轻其体内转移。氯胺酮是一种速效麻醉剂, 同样具有潜在的抗肿瘤特性^[28]。Li 等^[29]研究发现氯胺酮通过减弱 GPX4 启动子区域的 KAT5 来抑制 GPX4 的表达, 抑制组蛋白 H3 赖氨酸 27 乙酰化 (H3K27ac) 和 RNA 聚合酶 II (RNA pol II) 的富集, 诱导脂质过氧化产物、脂质 ROS 和 Fe²⁺ 堆积诱导细胞铁死亡。因此, 麻醉剂利多卡因、氯胺酮治疗乳腺癌的临床价值还是十分值得论证的。

舒肝宁注射液 (SGNI) 诱导的铁死亡依赖于血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1), HO-1 促进细胞内不稳定铁池的积累, 与非 TNBC 细胞和正常

细胞相比,SGNI 选择性地抑制 TNBC 细胞的增殖^[30],为 TNBC 的治疗方案提供了新的参考。

3.4 新型药物

Erastin 作为最早被发现的一种经典的铁死亡诱导剂,可以触发多种途径:抑制 system Xc⁻-胱氨酸-谷氨酸转运的作用,作用于电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel,VDAC)以减轻微管蛋白对 VDAC 的抑制作用,并可能通过激活 p53 间接抑制 system Xc⁻,导致铁死亡^[31]。Erastin 还可以增强许多癌细胞对各种化疗药物的敏感性,增强癌细胞对放疗的敏感性,其作为一种新型抗癌药物具有巨大的潜力。Chen 等^[32]研究发现,对他莫昔芬耐药的细胞更容易受到由 Erastin 介导的铁死亡,他莫昔芬和 Erastin 联合处理他莫昔芬耐药细胞显示癌细胞对他莫昔芬的敏感性显著性增加,表明 Erastin 可以与他莫昔芬协同作用抑制对他莫昔芬耐药的细胞。Erastin 是一种诱导铁死亡的低分子量化疗药物,然而,水溶性差和肾毒性限制了其应用。外泌体作为免疫原性低、生物相容性高、效率高的药物载体,近年来越来越受到关注。Yu 等^[33]开发了一种带有叶酸(folate,FA)标记的载有 Erastin 的外泌体(erastin@FA-exo),以靶向 FA 受体过表达的 TNBC 细胞。Erastin@FA-exo 可以增加 Erastin 进入 MDA-MB-231 细胞的摄取效率;与 Erastin@exo 和游离 Erastin 相比,Erastin@FA-exo 对 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移有更好的抑制作用。此外,Erastin@FA-exo 通过细胞内谷胱甘肽的消耗和活性氧的过度生成促进铁死亡。因此,联合外泌体的 Erastin 制剂的靶向性和生物相容性为抗癌治疗提供了一个创新平台。

辛伐他汀(simvastatin,SIM)可以抑制 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase,HMGCR)的表达,从而下调甲羟戊酸(MVA)通路和 GPX4,从而诱导癌细胞铁死亡,通过将铁死亡药物 SIM 负载到两性离子聚合物包覆的磁性纳米粒子(Fe₃O₄@PCBMA)中,制备的一种新型铁死亡纳米药物(Fe₃O₄@PCBMA-SIM)在临床上治疗 TNBC 具有巨大潜力,可克服癌细胞对凋亡药物的耐药性^[34]。

4 结 语

越来越多的研究报道,诱导铁死亡能够提高杀

伤癌细胞的功效,这已充分表明诱导铁死亡是治疗癌症的另一个重要途径。作为一种新发现的细胞死亡类型,铁死亡具有抑制耐药性和增强抗肿瘤免疫力的特点,其尚未在乳腺癌中得到广泛研究。本文揭示了铁死亡信号通路的潜在生物标志物和治疗靶点,总结了细胞铁死亡的发生机制以及其在乳腺癌治疗领域中的应用。迄今为止,研究者们已经开发出诸如 TYRO3 抑制剂、mTORC1 抑制剂、Erastin@FA-exo、Fe₃O₄@PCBMA-SIM 等多种诱导肿瘤细胞铁死亡的药物并应用于乳腺癌的治疗研究中,然而由于生物系统的复杂性和临床转化的难度,铁死亡诱导剂仍有待进一步研究和临床试验。

总之,探究用于精确追踪癌细胞铁死亡的生物标志物,以及基于铁死亡的新型疗法的开发和临床应用具有广阔前景,值得深入研究。

参考文献:

- [1] Houghton SC,Hankinson SE. Cancer progress and priorities: breast cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2021,30(5):822-844.
- [2] Lin HY,Ho HW,Chang YH,et al. The evolving role of ferroptosis in breast cancer: translational implications present and future[J]. Cancers(Basel),2021,13(18):4576.
- [3] Dixon SJ,Lemberg KM,Lamprecht MR,et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell,2012,149(5):1060-1072.
- [4] Hadian K,Stockwell BR. Snapshot: ferroptosis[J]. Cell,2020,181(5):1188.e1.
- [5] Battaglia AM,Chirillo R,Aversa I,et al. Ferroptosis and cancer: mitochondria meet the "iron maiden" cell death[J]. Cells,2020,9(6):1505.
- [6] Stockwell BR. A powerful cell-protection system prevents cell death by ferroptosis[J]. Nature,2019,575(7784):597-598.
- [7] Jiang X,Stockwell BR,Conrad M. Ferroptosis: mechanisms,biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(4):266-282.
- [8] Friedmann Angeli JP,Krysko DV,Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion[J]. Nat Rev Cancer,2019,19(7):405-414.
- [9] Bersuker K,Hendricks JM,Li Z,et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. Nature,2019,575(7784):688-692.
- [10] Doll S,Proneth B,Tyurina YY,et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition

- [J]. *Nat Chem Biol*, 2017, 13(1):91–98.
- [11] Lagrost L, Masson D. The expanding role of lyso-phosphatidylcholine acyltransferase-3 (LPCAT3), a phospholipid-remodeling enzyme, in health and disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2022, 33(3):193–198.
- [12] Qian X, Zhang J, Gu Z, et al. Nanocatalysts-augmented Fenton chemical reaction for nanocatalytic tumor therapy [J]. *Biomaterials*, 2019, 211:1–13.
- [13] Lu HF, Chen HF, Kao CL, et al. A computational study of the Fenton reaction in different pH ranges[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2018, 20(35):22890–22901.
- [14] Wu ZH, 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.
- [15] Wen Y, Chen H, 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.
- [16] Zhang Z, Lu M, Chen C, et al. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Theranostics*, 2021, 11(7):3167–3182.
- [17] Ding Y, Chen X, 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.
- [18] Jiang Z, Lim SO, Yan M, et al. TYRO3 induces anti-PD-1/PD-L1 therapy resistance by limiting innate immunity and tumoral ferroptosis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8):e139434.
- [19] Kasikara C, Davra V, Calianese D, et al. Pan-TAM tyrosine kinase inhibitor BMS-777607 enhances anti-PD-1 mAb efficacy in a murine model of triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(10):2669–2683.
- [20] Yi J, Zhu J, Wu J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(49):31189–31197.
- [21] Vernieri C, Corti F, Nichetti F, et al. Everolimus versus alpelisib in advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: targeting different nodes of the PI3K/AKT/mTORC1 pathway with different clinical implications[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1):33.
- [22] 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.
- [23] Ma S, Dielschneider RF, Henson ES, 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.
- [24] Cao X, Li Y, Wang Y, et al. Curcumin suppresses tumorigenesis by ferroptosis in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0261370.
- [25] Chen J, Qin C, Zhou Y, et al. Metformin may induce ferroptosis by inhibiting autophagy via lncRNA H19 in breast cancer[J]. *FEBS Open Bio*, 2022, 12(1):146–153.
- [26] 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.
- [27] Sun D, Li YC, Zhang XY. Lidocaine promoted ferroptosis by targeting miR-382-5p /SLC7A11 axis in ovarian and breast cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:681223.
- [28] Gao X, Yang H, Wu M, et al. Targeting delivery of lidocaine and cisplatin by nanogel enhances chemotherapy and alleviates metastasis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(30):25228–25240.
- [29] Li H, Liu W, Zhang X, et al. Ketamine suppresses proliferation and induces ferroptosis and apoptosis of breast cancer cells by targeting KAT5/GPX4 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 585:111–116.
- [30] 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.
- [31] Zhao Y, Li Y, Zhang R, et al. The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:5429–5441.
- [32] Chen C, Xie B, Li Z, et al. Fascin enhances the vulnerability of breast cancer to erastin-induced ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2):150.
- [33] 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.
- [34] Yao X, Xie R, Cao Y, et al. Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):311.