

本文引文格式:冯冠卿,陈永诚,卢冠铭.铁死亡在三阴性乳腺癌转移中的作用机制研究进展[J].右江民族医学院学报,2026,48(4):650-655.

【医学综述】

铁死亡在三阴性乳腺癌转移中的作用机制研究进展

冯冠卿¹,陈永诚²,卢冠铭^{2,3}

- (1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院乳腺甲状腺外科,广西 百色 533000;
3. 同济大学附属杨浦医院乳腺外科,上海 200090)

摘要: 三阴性乳腺癌(TNBC)是具有高度侵袭性的乳腺癌类型,其转移的相关调控机制尚未完全明确。已有研究提示,铁死亡在 TNBC 转移中起到重要的调控作用。铁死亡可通过脂质代谢重塑、铁稳态失衡及抗氧化系统功能障碍等机制杀伤 TNBC 细胞并抑制其迁移能力;而肿瘤细胞可通过代谢适应、铁死亡逃逸及增强抗氧化能力等方式降低自身对铁死亡的敏感性。此外,蛋白质翻译后修饰亦参与调控铁死亡敏感性。本综述针对铁死亡在 TNBC 转移中的作用机制进行总结,为进一步了解 TNBC 转移机制及开发靶向治疗策略提供思路 and 理论依据。

关键词: 铁死亡;三阴性乳腺癌;转移;蛋白质翻译后修饰;靶向治疗

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2026)04-0650-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.04.023

乳腺癌指起源于乳腺上皮组织的一类恶性肿瘤,是世界上女性最常见的恶性肿瘤之一,根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer,IARC)在 2022 年报告的数据,乳腺癌发病率和死亡率分别位列全球第 2 和第 4 位^[1],严重危害女性的健康。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer,TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progestogen receptor,PR)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER-2)均呈阴性的乳腺癌亚型,占有浸润性乳腺癌的 10%~20%^[2]。TNBC 具有高组织学分级、高侵袭性,易复发转移和易耐药等特性,患者总体预后较差,中位总生存期约为 1 年,且常伴有肿瘤转移进展^[3]。转移是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素,也是乳腺癌患者死亡的主要原因^[4]。尽管目前乳腺癌的早期诊断和综合治疗取得一定进展,但对于有淋巴结转移的 TNBC 患者来说,现阶段的放化疗及靶向治疗的效果相对有限,治疗后仍可能出现复发和耐药的情况^[5]。铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化物异常积聚为特征的程序性细胞死亡^[6],其在 TNBC 的肿瘤侵袭和转移中发挥重要调控作用。已有研究证实脂质代谢重编程、细胞内铁稳态的改变以及抗氧化防

御调控均可影响 TNBC 细胞对铁死亡的敏感性,从而调控 TNBC 的增殖和转移能力。在复杂的肿瘤微环境中,TNBC 细胞通过上调抗氧化能力、调转代谢状况及激活某些信号通路可减少自身铁死亡易感性,以此达到转移优势及促进治疗耐药发生的可能途径。因此可知,铁死亡对 TNBC 转移的调控过程并不是单相作用,而是受多分子、多通路精准调节。基于此,本研究系统梳理铁死亡的基本概念和铁死亡在 TNBC 转移中的调控机制,重点总结铁死亡相关分子以及蛋白质翻译后修饰在 TNBC 转移中的调控作用,并探讨靶向铁死亡的治疗策略,旨在为深入理解 TNBC 转移机制及开发靶向治疗策略提供理论依据和研究思路。

1 铁死亡的基本概念

1.1 铁死亡的定义和主要特征 铁死亡是一种铁离子依赖性的非凋亡性细胞死亡形式,在 2012 年由 BR 团队首次提出^[7]。铁死亡的本质是胞内抗氧化系统功能受损[如谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)介导的谷胱甘肽还原通路],游离的二价铁离子(Fe^{2+})通过芬顿反应不断催化脂质过氧化物生成高活性的脂质自由基,形成脂质过氧化链式反应并引发活性氧的过度积累,从而诱发铁死亡^[8]。铁死亡的主要特征为抗氧化能力下降、铁离子依赖性、脂质过氧化物的积累和细胞膜脂

基金项目: 广西自然科学基金项目(2019JJA140071);百色市科技计划项目(2025ZJ0912);吴阶平医学基金项目(320.6750.2021-10-67)

第一作者: 冯冠卿,在读硕士研究生,研究方向:乳腺癌的临床与基础研究,E-mail:229765083@qq.com

通讯作者: 卢冠铭,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:乳腺癌的临床与基础研究,E-mail:luguanming@yeah.net

质损伤等,细胞形态学特征发生变化并区别于凋亡、自噬、坏死。从形态学上看,铁死亡主要表现为细胞膜断裂和出泡,线粒体明显萎缩、线粒体脊减少甚至消失、线粒体膜密度增加,细胞核形态变化不明显,缺乏染色质凝集^[6]。

1.2 铁死亡的生物学机制 铁死亡是一种通过多种分子和代谢途径共同参与的一种调控性细胞死亡方式。在现有研究中认为,铁死亡的发生可能涉及代谢失衡、铁稳态紊乱和活性氧持续堆积等机制调控^[9]。

1.2.1 代谢失衡 脂代谢失衡是铁死亡的核心因素之一,多不饱和磷脂为铁死亡提供了最关键的底物。酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)可将花生四烯酸等多不饱和脂肪酸活化 PUFA-CoA 衍生物,而溶血磷脂酰基转移酶负责将 PUFA-CoA 衍生物酯化并整合进入细胞膜,使细胞膜富含易被氧化的 PUFA-PL^[10],这一过程使细胞膜对氧化损伤更加敏感,成为铁死亡发生的重要前提。氨基酸代谢途径中的还原性谷胱甘肽(GSH)代谢与 System Xc⁻ 调控、GPX4 调控形成了重要的抗氧化系统,即 System Xc⁻-GSH-GPX4 调控轴,此调控轴共同影响细胞对脂质过氧化物的抵御能力。System Xc⁻ 主要由 SLC3A2 和 SLC7A11 二聚体构成,SLC7A11 亚基发挥主要功能,负责将胞外胱氨酸转运入胞合成 GSH;而 GPX4 则依赖 GSH 将脂质过氧化物还原,阻止其进一步积累,抑制铁死亡的发生^[11]。所以发生代谢失衡(GSH 耗竭或减少),或抗氧化系统受到抑制(如 SLC7A11 表达抑制、GPX4 功能障碍等)时,细胞膜上的多不饱和磷脂无法被还原清除,即为铁死亡的发生提供了底物。

1.2.2 铁稳态调控 铁稳态调控是铁死亡过程的重要组成部分。铁死亡发生的关键驱动因素是铁离子失衡,当转铁蛋白介导的铁摄取途径增强或通过 NCOA4 介导的铁蛋白选择性自噬使储存在铁蛋白复合物中的铁被快速释放时^[12],均可导致细胞内游离 Fe²⁺ 含量显著增加。当 Fe²⁺ 积累超过细胞的稳态调节能力时,可通过芬顿反应持续产生羟基自由基,引发脂质氧化链式反应,成为铁死亡启动的重要信号。

1.2.3 活性氧持续积累 活性氧的持续积累是铁死亡的重要执行过程。活性氧的主要来源包括 Fe²⁺ 介导的芬顿反应、脂氧合酶与 NADPH 氧化酶家族等酶促氧化过程,以及线粒体电子传递链泄漏等途径^[13]。不同来源的活性氧在时间和空间上可能具有协同或积累作用,推动脂质过氧化链式反应持续放大,生成大量活性氧,最终导致铁死亡的发生。在细胞内存在多种抗氧化机制限制铁死亡,除了最核心的 System Xc⁻-GSH-GPX4 轴,还包括多条 GPX4 非依赖性的抗氧化途径,如 FSP1-CoQ10 通路和线粒体 DHODH-Co-

QH2 通路等。FSP1-CoQ10 通路是由铁死亡抑制蛋白 1(FSP1)在质膜上将辅酶 Q10(CoQ10)还原为辅酶 QH2(CoQH2),后者作为一种弥散性的抗氧化剂可以直接捕获脂质自由基,从而阻断链式脂质过氧化反应,保护膜脂质免受活性氧破坏^[14]。DHODH-CoQH2 通路则是在线粒体内部发生的,二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)位于线粒体内膜,可将线粒体内的 CoQ10 还原为 CoQH2,抑制线粒体脂质过氧化,与胞质中的 GPX4 起到互补作用,同时也可以 GPX4 缺失或活性抑制时发挥关键的抗氧化作用^[15]。当活性氧的生成速度超过抗氧化系统的清除能力,或抗氧化系统功能被抑制时,脂质过氧化将不可逆地积累,最终导致铁死亡。

2 铁死亡在 TNBC 转移中的调控机制

通过上述铁死亡的基本概念及其分子调控机制可以看出,铁死亡的发生依赖于脂质代谢重编程、铁稳态失衡及抗氧化防御破坏等多层级调控机制。对于具有高度侵袭性和转移倾向的 TNBC 来说,铁死亡既可能限制肿瘤细胞的侵袭与转移,也可能在特定条件下发生铁死亡逃逸,从而获得生存和转移优势。基于此,以下将重点综述铁死亡在 TNBC 转移过程中的具体调控机制。

2.1 铁死亡与上皮-间质转化的双向调控作用 上皮-间质转化是上皮细胞失去细胞极性和紧密连接、并获得间质样迁移和侵袭能力的一类可逆性细胞状态转变,由 Snail、Twist、ZEB1/2 等转录因子调控,被认为是肿瘤细胞获得侵袭性、耐药性和转移潜能的关键环节^[16]。TNBC 具有高度侵袭性,而上皮-间质转化在 TNBC 的转移和扩散中发挥重要作用。近年来的研究显示铁死亡与上皮-间质转化存在复杂而双向的调控关系。通过前期文献可知,肿瘤细胞上皮-间质转化状态的改变会影响其对铁死亡的敏感性。在上皮-间质转化过程中,肿瘤细胞会伴有脂质代谢重编程的现象,ACSL4、LPCAT3 等酶类表达水平提高,从而导致膜脂质中 PUFA-PL 含量增加,产生更多脂质过氧化底物。在这种情况下,间质型或部分间质型的癌细胞可能对铁死亡更加敏感^[17]。最近的实验证据表明,部分上皮-间质转化相关转录因子可以直接调控铁死亡相关基因的转录。有研究发现,蜗牛家族转录抑制因子 2(SNAI2)可以直接结合 SLC7A11 启动子,抑制其表达并促进癌细胞发生铁死亡^[18]。锌指 E-Box 结合同源盒蛋白 1(ZEB1)作为 EMT 相关的转录因子,可介导上皮-间质转化的发生,通过增加 ACSL4 的表达,抑制脂肪生成酶来改变癌细胞脂质组成成分,上调促进铁死亡磷脂成分的比例,使癌细胞更容易发生铁死亡^[19]。铁死亡可以反向调控 EMT 进程。现有

的研究表明铁死亡会抑制 EMT 的进程,主要机制是间质化或部分间质化的癌细胞中存在丰富的 PUFA-PL 且同时高表达 ACSL4,这类癌细胞高度依赖 GPX4 维持细胞稳定。因此,在 GPX4 抑制或 System Xc⁻ 阻断时更易发生脂质过氧化累积并发生铁死亡,从而导致迁移性细胞群体减少,抑制癌细胞的迁移与侵袭^[20]。同时也有部分研究表明,肿瘤微环境中复杂调控可能诱导铁死亡逃逸。肿瘤微环境中的炎症和代谢适应性可在转移灶促进铁死亡耐受,从而提高 TNBC 癌细胞存活率和耐药性^[21]。乳腺癌的肿瘤干细胞通过分泌 DKK1 来增加 SLC7A11 的表达,从而保护肺转移的癌细胞免受脂质过氧化和铁死亡的影响,促进肺转移灶的形成^[22]。这种肿瘤微环境中通过铁死亡逃逸筛选出来的癌细胞亚群通常高表达抗氧化相关基因,具有更强的抗氧化能力和迁移、侵袭潜能,使得癌细胞能够实现远处转移。

2.2 铁死亡相关分子在 TNBC 转移中的潜在调控作用

2.2.1 GPX4 相关调控机制 有研究发现,长期暴露于胆固醇代谢产物 27-羟基胆固醇(27HC)的乳腺癌细胞会过表达 GPX4,使乳腺癌细胞发生铁死亡逃逸,促进乳腺癌转移^[23]。热休克蛋白 A5 (HSPA5)可与 GPX4 结合,抑制 GPX4 蛋白降解并阻止脂质过氧化,从而抑制铁死亡发生^[24]。值得注意的是,硒元素是 GPX4 发挥功能所必需的微量元素,当 GPX4 中的硒被硫取代时,GPX4 就会丧失抑制铁死亡的能力^[25]。

2.2.2 SLC7A11 相关调控机制 肿瘤抑制因子 p53 被广泛认为是癌症发展中最关键的屏障,活化的 p53 可以与 SLC7A11 的启动子区域结合而抑制其转录活性,降低细胞内的胱氨酸和谷胱甘肽浓度,间接抑制 GPX4 的活性,使细胞发生铁死亡^[26]。有研究发现乳腺癌中肝细胞核因子 4 α (HNF4 α)表达上调,其可以结合 SLC7A11 启动子,并募集组蛋白乙酰转移酶 p300/CBP 以促进 SLC7A11 的转录,抑制铁死亡的发生^[27]。

2.2.3 核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)相关调控机制 Nrf2 是一种碱性亮氨酸拉链转录因子,其受到 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)的调控。Nrf2-Keap1 通路可以通过调节 GPX4 含量、细胞内铁水平以及线粒体功能等,介导氧化应激直接或间接地调控铁死亡,是铁死亡地重要调控因子^[28]。Keap1 功能丧失以及编码 Nrf2 的基因组结构突变,被证实与乳腺癌和肺腺癌等多种癌症的发生发展有关^[29]。Nrf2 可能在 TNBC 中调控铁死亡而影响 TNBC 的转移进程,但目前未系统阐明,研究 Nrf2 及其下游靶点有助于更好地理解相关机制。综上所述,GPX4、SLC7A11 及 Nrf2 等铁死亡相关分子通过协同调控细胞抗氧化能力、铁稳态及

脂质过氧化水平,在 TNBC 转移过程中发挥潜在的作用。

2.3 蛋白质翻译后修饰在调节铁死亡中的作用 蛋白质翻译后修饰能够影响蛋白稳定性、蛋白空间构象以及亚细胞定位来调控铁死亡,并且在控制乳腺癌细胞铁死亡敏感性方面起着重要作用。蛋白质翻译后修饰的动态调控具有调节速度快、易被催化发生逆转反应的特点,能够使细胞根据周围环境氧化应激或代谢压力的变化而相应地调整蛋白翻译后修饰的状态,实现蛋白功能的重新分配。

2.3.1 磷酸化调控 双特异性磷酸酶 14(DUSP14)通过调控 PTPN12 的磷酸化状态,抑制脂质过氧化和铁死亡,促进 TNBC 的肿瘤转移^[30]。磷酸化修饰在铁死亡调节中表现出显著的场景依赖性,其调控结果受到靶蛋白属性、细胞能量状态及肿瘤分子分型的共同影响。鉴于 TNBC 显著的代谢重编程特征及持续的能量应激状态,磷酸化调控已被证实参与 TNBC 铁死亡调节,但其整体调控网络及层级协同机制仍有待进一步系统解析。

2.3.2 乙酰化调控 p53 可以与 SLC7A11 的启动子区域结合而抑制其转录活性,而对 p53 的乙酰化同样可以调节铁死亡。经历上皮-间质转化的乳腺癌细胞会发生法尼醇 X 受体(NR1H4/FXR)表达上调,FXR 通过竞争性结合 CBP,抑制 p53 K382 位点的乙酰化,从而抑制 p53 诱导的 SLC7A11 下调,使 TNBC 细胞耐受铁死亡,增强癌细胞的增殖和转移^[31]。上述研究表明,乙酰化修饰通过对 p53 等关键转录因子进行位点特异性的精细调控,能够特异性地影响其铁死亡相关功能,而不涉及其它细胞命运通路,这为开发特异性诱导铁死亡的靶向策略提供了新的理论依据。

2.3.3 泛素化/去泛素化调控 脂肪酸合成酶(FASN)对泛素特异性蛋白酶 5(USP5)棕榈酰化促进其稳定性,USP5 作为一种去泛素化酶通过调控 GPX4 的去泛素化,抑制包括 TNBC 在内的乳腺癌发生铁死亡,此机制中去泛素化和棕榈酰化都发挥了重要的调控作用^[32]。去泛素化酶 OTUB1 直接与 SLC7A11 结合,将 SLC7A11 去泛素化,从而防止其被蛋白酶体降解,提高 SLC7A11 蛋白稳定性,从而抑制 TNBC 细胞发生铁死亡^[33]。泛素化与去泛素化这一对可逆过程,通过控制铁死亡核心蛋白的稳定性,构成了一个动态平衡的蛋白质稳定性调控网络。

2.3.4 棕榈酰化调控 除了上文提到的 FASN 介导的棕榈酰化可以调控乳腺癌铁死亡的机制外,DHHC 型棕榈酰转移酶家族(ZDHHC 家族)作为一类典型的蛋白棕榈酰化酶,其通过对铁死亡相关蛋白进行棕榈酰化修饰,改变其蛋白稳定性及功能,从而调控细胞的

铁死亡敏感性。ZDHHC1/9 通过对间黏附素(MT-DH)发生棕榈酰化修饰,调控 TNBC 细胞的脂质代谢和铁死亡^[34]。这一发现提示棕榈酰化修饰方式可能是在 TNBC 铁死亡调控中发挥重要作用,为系统探索 ZDHHC 家族在 TNBC 铁死亡逃逸中的作用机制提供了新的研究方向。

3 靶向铁死亡在乳腺癌治疗中的潜力

3.1 靶向 System Xc⁻/SLC7A11 的相关疗法 System Xc⁻/SLC7A11 在铁死亡抗氧化系统中发挥重要作用。Erastin 是一种小分子化合物,最早由 BR 团队报道其可以选择性抑制 System Xc⁻并诱导铁依赖性脂质过氧化死亡,是该领域的奠基性工作^[7]。其可以通过抑制 GPX4 的表达并上调半胱氨酸双加氧酶的表达来激活 TNBC 癌细胞的铁死亡^[35]。在 TNBC 细胞模型和动物模型中,柳氮磺吡啶作为 System Xc⁻抑制剂抑制癌细胞的生长^[36]。5-氟尿嘧啶可以通过靶向 SLC7A11,诱导乳腺癌细胞发生铁死亡^[37]。这些靶向 System Xc⁻/SLC7A11 的策略显示出对 TNBC 转移及耐药癌细胞的抑制潜力,可能为难治性乳腺癌提供新的治疗选择。

3.2 靶向 GPX4 的相关疗法 GPX4 是清除脂质过氧化物的关键酶,抑制 GPX4 可以直接引发脂质过氧化累及和铁死亡。小分子抑制剂 RSL3 可以对包括乳腺癌细胞系在内的多谱系肿瘤细胞发挥抑制 GPX4 的作用,从而使癌细胞发生铁死亡^[38],但 RSL3 的药代动力学性质较差限制了它在体内的应用。为了解决这个问题,一种纳米前药 RSL3@CPT-SS-Fc 联合了化疗药物喜树碱(CPT)、铁催化剂(Fc)和铁死亡抑制剂(RSL3),用于 TNBC 的抗肿瘤和抗转移治疗^[39],并显示了较好治疗效果。GPX4 靶向策略尤其适用于耐药或高侵袭性乳腺癌,可通过纳米载体或联合疗法提高选择性并减少系统性毒性,为未来开发出投入临床使用的靶向铁死亡药物提供了新思路。

3.3 靶向铁代谢的相关疗法 铁蛋白自噬可以通过降解铁蛋白导致铁过载和脂质过氧化而启动铁死亡,噻吩并三唑二氮杂萘类化合物 JQ1 可抑制溴结构域蛋白 BRD4,进而调控铁蛋白自噬和铁死亡相关基因表达,诱导 TNBC 癌细胞发生铁死亡^[40]。而 FePt/MoS₂-FA 纳米复合材料不仅可以为 Fe²⁺ 递送进入肿瘤细胞内增加铁水平诱导铁死亡,MoS₂ 纳米片还具有高效的光热转换能力,可以通过光热疗法(PTT)消融原发肿瘤细胞^[41],这种靶向铁代谢诱导铁死亡联合光热疗法的治疗策略在抗癌治疗中展现出了巨大潜力。通过铁稳态调控联合光热或化疗,靶向铁代谢策略有望实现精准治疗,提高治疗选择性,并降低复发风险,为难治性乳腺癌提供新的临床干预方向。

3.4 天然化合物 随着中医药的传承和发展,中药在临床治疗中的应用价值日益受到关注。近年来,针对铁死亡的中药及化合物研究在多种疾病模型中取得了一定进展^[42],也在癌症治疗方面展现出潜力。青蒿素类化合物可以通过调节细胞铁稳态来增强细胞对铁死亡的敏感性,青蒿琥酯可以通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导 TNBC 癌细胞铁死亡^[43]。有研究发现槐耳多糖可以通过调控 p53/SLC7A11/GPX4 信号轴促进 TNBC 癌细胞铁死亡,且与紫杉醇联合使用时的可以提升治疗效果^[44]。舒肝宁注射液是一种专利中药注射液,因其药物功效也广泛运用于癌症辅助治疗。研究表明舒肝宁注射液可以促进细胞内活性铁池的积累而诱导 TNBC 癌细胞的铁死亡^[45]。天然化合物通常具有较低毒性,可作为化疗辅助或联合治疗手段,增强铁死亡敏感性,改善患者预后和生活质量,具有一定的临床转化潜力。

3.5 小结 综上所述,靶向铁死亡在乳腺癌治疗领域中展现出在抑制肿瘤细胞的生长和转移具有潜在疗效。然而,目前相关实验证据主要来源于体外细胞模型和皮下异种移植瘤模型,其在原位模型及患者来源异种移植模型中的疗效和安全性仍缺乏系统验证。由于铁死亡依赖铁稳态失衡和脂质过氧化等基础代谢过程,靶向铁死亡策略在发挥抗肿瘤作用的同时,可能引发正常组织损伤,其系统毒性和长期安全性有待在更高层级的临床前模型中进一步评估。多种铁死亡诱导小分子化合物在体内应用中仍面临药代动力学性质不佳和治疗窗口较窄等问题,尽管纳米递送系统在提高肿瘤靶向性和降低系统毒性方面显示出一定优势,但其制备复杂、成本较高,且递送效率、长期生物安全性及体内代谢行为仍未完全阐明,尚未达到能够在临床中广泛应用的水平。

4 总结与展望

铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化物异常积聚为特征的程序性细胞死亡,不同于凋亡、自噬和坏死等传统形式的细胞死亡方式。目前的研究表明,铁死亡不但参与维持细胞内氧化还原状态平衡,而且与肿瘤细胞的侵袭能力、迁移能力和转移定植能力有直接联系。值得注意的是,铁死亡在乳腺癌转移中并不具有单一性的作用,铁死亡既可以抑制肿瘤的生长,同时还可以使一部分癌细胞拥有更为长久的生命力,在持续铁死亡选择性压力的作用下,部分癌细胞获得适应性,进化为侵袭性癌细胞。由此可见,铁死亡与乳腺癌转移在生物学层面具有内在关联,系统解析铁死亡对乳腺癌转移过程的调控作用,有助于深化对肿瘤转移异质性的认识,并为后续靶向铁死亡的干预策略提供理论依据。

尽管铁死亡在乳腺癌的发生发展和转移过程中展现出重要的生物学意义,其作为治疗靶点的临床转化仍面临诸多挑战。首先,TNBC 具有显著的肿瘤异质性,不同肿瘤亚群对铁死亡的敏感性也会存在差异,这种肿瘤异质性可能导致靶向铁死亡的治疗策略在不同患者之间疗效不稳定,并且为耐药性产生提供了潜在基础。其次,肿瘤微环境由多种细胞成分、代谢状态及信号因子等共同构成,其对铁稳态、脂质过氧化及抗氧化系统的调控具有高度动态性和情境依赖性,使得铁死亡在不同微环境背景下呈现出差异化的生物学效应,这也增加了铁死亡机制解析和靶向干预策略应用的难度。未来研究可以在更贴近临床实际的条件下开展,结合单细胞测序、空间组学和蛋白质组学等多种技术手段综合挖掘乳腺癌转移过程中铁死亡调控网络的演变情况。对于更贴近临床实际的原位模型以及患者来源异种移植模型中的药物疗效和安全性,以及在真实的临床情境中的适用性仍需更多的研究来验证。在治疗层面,如何将靶向铁死亡的策略与现有化疗、免疫治疗或纳米递送体系进行合理整合,设计个体化的综合治疗措施,可能是提升治疗响应、延缓耐药和减少转移复发的关键方向之一。

参考文献:

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[2] KUMAR P, AGGARWAL R. An overview of triple-negative breast cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(2): 247-269.

[3] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 61.

[4] NATHANSON S D, DETMAR M, PADERA T P, et al. Mechanisms of breast cancer metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2022, 39(1): 117-137.

[5] XIONG X, ZHENG L W, DING Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10: 49.

[6] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 88.

[7] 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.

[8] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.

[9] STOCKWELL B R, JIANG X J. The chemistry and biology of ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 365-375.

[10] THOMAS C, JALIL A, MAGNANI C, et al. LPCAT3 deficiency in hematopoietic cells alters cholesterol and phospholipid homeostasis and promotes atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 409-418.

[11] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.

[12] ABDUKARIMOV N, KOKABI K, KUNZ J. Ferroptosis and iron homeostasis: molecular mechanisms and neurodegenerative disease implications [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(5): 527.

[13] DE ALMEIDA AJPO, DE OLIVEIRA JCPL, DA SILVA PONTES L V, et al. ROS: basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1225578.

[14] BERSUKER K, HENDRICKS J M, LI Z P, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 688-692.

[15] CAO J H, CHEN X, CHEN L L, et al. DHODH-mediated mitochondrial redox homeostasis: a novel ferroptosis regulator and promising therapeutic target [J]. *Redox Biol*, 2025, 85: 103788.

[16] NIETO M A, HUANG R Y, JACKSON R A, et al. Emt: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.

[17] REN Y Q, MAO X R, XU H, et al. Ferroptosis and EMT: key targets for combating cancer progression and therapy resistance [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(9): 263.

[18] JIN Y F, CHEN L, LI L, et al. SNAI2 promotes the development of ovarian cancer through regulating ferroptosis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6451-6463.

[19] SCHWAB A, RAO Z G, ZHANG J, et al. Zeb1 mediates EMT/plasticity-associated ferroptosis sensitivity in cancer cells by regulating lipogenic enzyme expression and phospholipid composition [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9): 1470-1481.

[20] LIU H R, SCHREIBER S L, STOCKWELL B R. Targeting dependency on the GPX4 lipid peroxide repair pathway for cancer therapy [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(14): 2059-2060.

[21] YAO L L, SHENG X N, DONG X R, et al. Neutrophil extracellular traps mediate TLR9/Merlin axis to resist ferroptosis and promote triple negative breast cancer progression [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(9/10): 1484-1495.

[22] WU M M, ZHANG X, ZHANG W J, et al. Cancer stem cell regulated phenotypic plasticity protects metastasized cancer cells from ferroptosis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1371.

[23] LIU W, CHAKRABORTY B, SAFI R, et al. Dysregulation of ferroptosis [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 365-375.

ed cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5103.

[24] ZHU S, ZHANG Q H, SUN X F, et al. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 2064-2077.

[25] 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.

[26] KANG R, KROEMER G, TANG D L. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 162-168.

[27] WANG Z, XU S, HU J X, et al. Oncogenic HNF4 α inhibits ferroptotic cell death through activating SLC7A11 by recruiting p300/CBP in breast cancer [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2025, 1871(6): 167884.

[28] SONG X H, LONG D X. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 267.

[29] LAU A, VILLENEUVE N F, SUN Z, et al. Dual roles of Nrf2 in cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58(5/6): 262-270.

[30] CAO Y Y, ZHENG Y T, NIU R Q, et al. DUSP14 suppresses ferroptosis and promotes tumor progression of triple-negative breast cancer [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(10): 116365.

[31] HUANG P, ZHAO H, DAI H, et al. FXR deficiency induced ferroptosis *via* modulation of the CBP-dependent p53 acetylation to suppress breast cancer growth and metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 826.

[32] QIAN Z W, JIANG Y, CAI Y, et al. FASN inhibits ferroptosis in breast cancer *via* USP5 palmitoylation-dependent regulation of GPX4 deubiquitination [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 289.

[33] QIU Y B, ZHANG G J, SU R, et al. Mechanism of Xihuang pill inhibition of SLC7A11 deubiquitination through downregulation of the OTUB1 to promote ferroptosis in triple-negative breast cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353: 120456.

[34] PEI S J, WANG W, FENG T Z, et al. S-palmitoylation of MTDH regulates ferroptosis resistance in breast cancer cell [J]. *J Lipid Res*, 2026, 67(1): 100953.

[35] YU M Y, GAI C 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.

[36] LONG Y P, XU Z Z, YU J, et al. Targeting xCT with sulfasalazine suppresses triple-negative breast cancer growth *via* inducing autophagy and coordinating cell cycle and proliferation [J]. *Anti Cancer Drugs*, 2024, 35(9): 830-843.

[37] JI G J, YUAN W Z, WANG X Y, et al. 5-Fluorouracil induces ferroptosis in breast cancer cells *via* targeting SLC7A11 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 770: 151972.

[38] HANGAUER M J, VISWANATHAN V S, RYAN M J, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition [J]. *Nature*, 2017, 551(7679): 247-250.

[39] CHEN Y, YAO Z, LIU P L, et al. A self-assembly nanoprodrug for triple-negative breast cancer combined treatment by ferroptosis therapy and chemotherapy [J]. *Acta Biomater*, 2023, 159: 275-288.

[40] SUI S Y, ZHANG J, XU S P, et al. Ferritinophagy is required for the induction of ferroptosis by the bromodomain protein BRD4 inhibitor (+)-JQ1 in cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 331.

[41] ZHANG D S, CUI P, DAI Z C, et al. Tumor microenvironment responsive FePt/MoS₂ nanocomposites with chemotherapy and photothermal therapy for enhancing cancer immunotherapy [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(42): 19912-19922.

[42] 张倩, 白恒宇, 杨祥, 等. 青黛调控铁死亡治疗颅脑损伤的作用机制研究 [J]. *右江民族医学院学报*, 2025, 47(1): 23-31.

[43] 黄英, 武洁怡, 夏婧文, 等. 青蒿琥酯通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导三阴性乳腺癌细胞铁死亡的机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2026, 51(4): 1053-1063.

[44] 王玲, 史晓光, 高爽, 等. 槐耳多糖通过 p53/sLC7A11/GPX4 信号轴促进三阴乳腺癌细胞铁死亡的机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(8): 1023-1028, 1056.

[45] DU J J, WANG L S, HUANG X M, 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.

收稿日期: 2025-12-19; 修回日期: 2026-01-07

(本文编辑 钟琳)