·临床与预防·

Nrf2 促进三阴性乳腺癌进展机制的研究进展

甘慧敏，石俊强，陈瑞蛟
济宁医学院，山东 济宁 272067

摘要：目的 三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）是一种恶性程度高、易转移且预后差的乳腺癌亚型，其发病机制主要与氧化应激、代谢重编码、肿瘤微环境密切相关。Nrf2 作为关键的调控因子，通过调控抗氧化防御机制、铁死亡防御系统、代谢重编程、肿瘤微环境促进 TNBC 进展。本文综述了 Nrf2 在 TNBC 进展中的作用机制，重点探讨其通过调控氧化应激、代谢重编码、肿瘤微环境促进肿瘤进展的分子通路，并分析其在预防医学和公共卫生领域的潜在应用价值，为 TNBC 的早期干预和靶向治疗提供理论依据。

关键词：Nrf2；三阴性乳腺癌；氧化应激；代谢重编程；肿瘤微环境
中图分类号：R737.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-8507（2026）01-188-05
DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202507326

Research progress on the mechanisms by which Nrf2 promotes triple-negative breast cancer progression

GAN Hui-min, SHI Jun-qiang, CHEN Rui-jiao
Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China

Abstract: Objective Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive breast cancer subtype characterized by its propensity for metastasis and poor prognosis, with pathogenesis closely linked to oxidative stress, metabolic reprogramming, and tumor microenvironment. As a key regulator of antioxidant responses, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) promotes TNBC progression by orchestrating antioxidant defense mechanisms, ferroptosis-protective systems, metabolic reprogramming, and remodeling of the tumor microenvironment. This review summarizes current advances in the mechanisms by which Nrf2 drives TNBC progression, with a particular focus on the molecular pathways through which it regulates oxidative stress, metabolic reprogramming, and the tumor microenvironment to promote tumor progression. Additionally, it evaluates the potential applications of Nrf2 in preventive medicine and public health, providing a theoretical foundation for early intervention and targeted therapy in TNBC.

Keywords: Nrf2; Triple-negative breast cancer; Oxidative stress; Metabolic reprogramming; Tumor microenvironment

乳腺癌（breast cancer）是女性最常见的恶性肿瘤，据统计，2024 年美国女性新发乳腺癌约 31 万例，占女性恶性肿瘤的首位；2022 年中国女性乳腺癌发病人数超 35 万例，发病率仅次于肺癌[1]。乳腺癌不同分子亚型，其治疗策略与预后迥异。Luminal A 型、Luminal B 型（HR+/HER2-）乳腺癌可从内分泌治疗中显著获益；HER-2 过表达型则可接受高效的 HER-2 靶向治疗[2]。而三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）约占所有乳腺癌的 10%～20%，因 ER、PR 及 HER-2 均为阴性表达，无法从内分泌和靶向治疗中受益。目前化疗仍是其主要的传统治疗手段，但临床效果有限，预后差，临床表现易复发、易转移等特点。患者确诊后五年内生存率不足 15%，早期转移和治疗抵抗是导致 TNBC 临床进展的主要原因。因此，深入阐明影响 TNBC 进展的分子机制，并寻找有效的干预靶点，已成为乳腺癌研究领域的紧迫课题。本研究在系统探讨核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）促进 TNBC 进展机制的基础上，进一步评估其在疾病预防领域的潜在应用价值，旨在为 TNBC 转移的防控提供理论依据。

1 Nrf2 调控抗氧化防御机制促进 TNBC 进展

肿瘤细胞的快速增殖需要增加代谢率，主要通过线粒体提高能量代谢来维持，从而导致内源性活性氧产生增加[3]。内源性活性氧水平升高，形成持续的氧化应激环境，一旦超过细胞毒性阈值，活性氧诱导的氧化应激将对癌细胞有害，并导致细胞凋亡或衰老。因此，癌细胞通过增强抗氧化防御机制来适应高活性

基金项目：国家自然青年科学基金项目（21807041）
作者简介：甘慧敏（1986—），女，硕士，编辑，研究方向：肿瘤及慢性病防治
通信作者：陈瑞蛟，E-mail:chenrj@mail.jnmc.edu.cn

氧浓度。 Nrf2 由 *NFE*2L2 基因编码，是一种参与细胞防御 氧化应激的转录激活因子。正常条件下，Nrf2 处于低水平，Nrf2 被负调节因子 – 氧化应激相关蛋白（kelch–like ECH–associated protein 1，Keap1）通过泛素 – 蛋白酶体途径降解[4]。然而，在亲电或氧化应激下，Keap1 改变结构，Nrf2 从复合物中解离，在细胞核中积累，识别并结合抗氧化反应元件（antioxidant response element, ARE），启动还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸［reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NAD（P）H］: 醌氧化还原酶 1（quinone oxidoreductase 1,NQO1）、血红素加氧酶 –1（heme oxygenase–1，HO–1）、谷氨酸 – 半胱氨酸连接酶催化亚基（glutamate–cysteine ligase catalytic subunit，GCLC）等多种Ⅱ相解毒酶和抗氧化蛋白的转录[5-6]，并诱导其参与抗氧化反应、代谢和炎症的靶基因表达[7]。因此 Keap1–Nrf2 通路是肿瘤细胞防御氧化损伤的核心机制。有研究发现乳腺癌所有细胞系中均检测出 Nrf2，在细胞质和细胞核中均有表达，而且细胞核内的表达水平更高[8]。在所有类型的乳腺癌细胞中，不论肿瘤大小均有 Nrf2 蛋白表达，说明 Nrf2 介导的氧化应激过程持续于各种乳腺癌类型的所有阶段[9]，在乳腺癌特别是 TNBC 中高 Nrf2 水平和（或）Keap1 的低表达，与患者的总生存期和无病生存期显著缩短呈强相关[10]。Nrf2 信号通路是乳腺癌抗氧化应激的主要防御机制，也是肿瘤进展的显著标志[11]。有研究表明，乳腺癌干细胞通过 Keap1–Nrf2信号通路增强其抗氧化防御，从而增加治疗抵抗性[12]。有学者建议将 Nrf2作为乳腺癌的治疗靶点[13]。用 Nrf2抑制剂 – 维生素 C 处理乳腺癌细胞后，Nrf2 mRNA 和蛋白水平均显著降低。MDA–MB–231 细胞中的核 / 胞质 Nrf2比例降低了 1.7 倍，在 MDA–MB 468 细胞中降低了 2 倍，在 MCF–7 细胞中降低了 1.4 倍，在 A549 细胞中降低了 1.2 倍。治疗结果表明，维生素 C 以剂量依赖性方式减少内源性活性氧的生成(P=0.027)。研究表明维生素 C 治疗可作为 Nrf2过表达患者的辅助治疗方法[14]。然而目前 TNBC 细胞异质性的复杂性和 Nrf2作用仍在广泛研究中，现有数据表明 Nrf2在乳腺癌尤其是 TNBC 进展中的重要性仍然有限[15]。

2　Nrf2 调控 TNBC 铁死亡防御系统促进 TNBC 进展

TNBC 具有铁和脂质代谢异常的特征，故对铁死亡尤为敏感。铁死亡是一种铁依赖的、由脂质过氧化引起的新型细胞死亡模式，其核心特征是由细胞内芬顿反应产生的脂质活性氧的致命性蓄积、谷胱甘肽水平降低以及谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）活性降低，当执行铁死亡的活性物质超过细胞自身抗氧化能力时就会发生铁死亡[16]。癌细胞通过抵抗铁死亡信号增强抗氧化防御机制，抑制铁死亡并避免细胞死亡，这种防御机制构成了细胞的铁死亡防御体系。在细胞铁死亡防御系统中，Nrf2 被视为主调控因子，是 TNBC 细胞中主要的抗铁死亡介质，通过调节 ARE，包括 *NQO*1 和 *FTH* 等基因，进一步调控抗铁死亡基因特别是 *SLC*7*A*11 和 *GPX*4 这两个核心抗铁死亡基因的转录，防止并纠正导致铁死亡的氧化还原失衡[17-18]。然而，癌细胞通过提升 Nrf2 解毒程序的基础表达水平，以对抗细胞内活性氧，从而维持原平衡状态的细胞环境[19]。因此，Nrf2 被证实是预防过氧化和铁死亡的关键调控因子，其作用机制可对抗铁死亡驱动的抗癌疗法疗效，并增强细胞对铁死亡的抵抗能力[20]。相反，Nrf2不足会抑制多种 Nrf2 靶点的活性，从而触发铁死亡进程，或使癌细胞对铁死亡诱导剂更易敏感，为铁死亡癌症治疗提供了极具潜力的药物靶点[21]。诱导铁死亡可能成为 TNBC 治疗和预防新策略。有研究证实了 Nrf2与 GPX4 信号传递，完整呈现了 STAT3–SIRT3–Nrf2–GPX4 信号链路[22]，阐明天然二萜毛萼乙素（eriocalyxin B，Eri B）通过抑制 STAT3 依赖的 SIRT3 转录，级联下调抗氧化关键因子 Nrf2 与 GPX4，从而特异性放大铁死亡信号。最新研究显示，在 TNBC 的 Luminal 雄激素受体亚型中，GPX4 抑制剂联合免疫检查点阻滞剂的联合疗法，相比单药治疗能显著抑制肿瘤生长[23]。在 TNBC 肿瘤中，自噬功能失调是常见现象，p62 介导的 Nrf2 持续激活是促进肿瘤进展的另一重要途径[24]。有研究构建模拟三磷酸腺苷酶（adenosine triphosphatase，ATP）活性的碳化钒 MXene 纳米酶（PVCMs），可以有效地将 ATP 去磷酸化为二磷酸稂苷（adenosine diphosphate，ADP）并降低细胞内能量状态，从而通过 p62–Keap1–Nrf2轴诱导自噬，从而抑制 TNBC 细胞中的 Nrf2抗氧化程序。因此，PVCM 可以抑制 Nrf2 防御系统并消耗谷胱甘肽，通过细胞内内源性铁介导的 Fenton 反应驱动铁死亡、TNBC 细胞死亡[25]。有研究采用 PRMT5 选择性甲基化 Keap1，通过 Nrf2/HMOX1 轴，抑制 Nrf2活性，下调 HMOX1 的表达，从而抵制 TNBC 细胞铁死亡[26]。

3　Nrf2 通过代谢重编程促进 TNBC 进展

代谢重编程是 TNBC 进展的核心驱动力之一[27]。与其他乳腺癌亚型相比，TNBC 细胞表现出更强的葡萄糖摄取能力和更高的糖酵解基因 / 蛋白表达水平，呈现出典型的“瓦博格效应”（Warburg effect）[28]，该代谢模式不仅为肿瘤细胞提供了快速生成 ATP 的途

径,更重要的是,它将代谢中间产物分流至各项生物合成途径,为细胞的快速增殖提供了物质基础。研究表明,TNBC 细胞除了依赖经典的氧化应激诱导激活模式外,可通过一种独特的、不依赖氧化应激的机制激活 Nrf2,细胞摄入的半胱氨酸直接与 Keap1 蛋白上的特定半胱氨酸残基发生共价修饰,从而破坏 Keap1 对 Nrf2 的抑制作用,导致 Nrf2 激活[29]。研究证实,Nrf2 启动戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway,PPP),直接结合并激活 PPP 途径中关键限速酶的基因启动子,包括葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶(phosphate dehydrogenase,G6PD)和转酮醇酶[30-32]。Nrf2 的过表达通过上调 G6PD 的表达以促进 TNBC 细胞的增殖[33]。Nrf2 可通过与另一关键转录因子(缺氧诱导因子 -1α)协同调控 TNBC 的糖酵解[34]。Nrf2 通过上调谷氨酸 – 半胱氨酸连接酶的两个亚基(催化亚基和调节亚基)调控肿瘤细胞谷胱甘肽的合成[29]。TNBC 的脂质代谢存在显著重编码[35],尚无直接证据表明 Nrf2 在 TNBC 中直接调控脂肪酸合成(如 FASN, ACC)或脂肪酸氧化(如 CPT1)的关键酶,但理论上存在间接调控的可能。Nrf2 通过激活 PPP 途径产生的大量 NADPH,是脂肪酸从头合成所必需的还原当量,因此 Nrf2的激活可能为脂肪酸合成提供了上游支持。未来需要更深入的研究来阐明 Nrf2 在 TNBC 脂质代谢重编程中的确切角色。

4 Nrf2通过调控肿瘤微环境促进 TNBC 进展

肿瘤微环境是一个复杂的生态系统,在促进肿瘤进展中扮演者至关重要的作用[36]。肿瘤微环境由肿瘤细胞和非肿瘤细胞组成,涉及多种细胞和分泌因子[37]。TNBC 的肿瘤微环境呈现具有较高的肿瘤浸润淋巴细胞比例以及相对较高的程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)表达水平,然而 TNBC 的肿瘤微环境存在显著异质性,不同患者的 TNBC 肿瘤在基因表达、免疫浸润、细胞因子表达存在差异,使得单一的免疫治疗策略难以对所有患者治疗有效[38]。有研究在多种乳腺癌模型(4T1 小鼠模型、56S 患者来源类器官、MDA-MB-231 和 HCC70 细胞系)中系统评估了 Nrf2间接抑制剂—Sulindac 对 PD-L1 表达及免疫检查点阻断疗效的影响。Sulindac 显著下调细胞内及外 PD-L1 表达,通过抑制 Stat3 信号并上调 miR-570-3p 实现 PD-L1 的转录抑制;联合使用 Sulindac 和抗 PD-L1 抗体显著提升 $CD8^+$T 细胞浸润并显著抑制肿瘤体积,结果表明抑制 Nrf2能够恢复 TNBC 对程序性死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1,PD-1)/PD-L1 阻断的治疗敏感性[39]。在 MDA-MB-231 TNBC 细胞中,天然化合物百里醌处理导致 Nrf2蛋白表达升高(>2 倍),而 PD-L1 蛋白表达下降约 65%,研究结显示 Nrf2活性与 PD-L1 表达呈显著相关[40]。Nrf2通过上调谷氨酰胺代谢酶和磷酸戊糖途径关键酶,维持肿瘤细胞的还原性代谢状态,间接支持巨噬细胞的 M2 极化[41]。Nrf2 的激活消耗微环境中的胱氨酸等代谢物,进而抑制肿瘤浸润淋巴细胞的功能。Nrf2直接调控 VEGF 表达,通过 HIF-1α 间接促进血管新生[42]。Nrf2 激活可稳定 HIF-1α 蛋白,而 HIF-1α 又能进一步激活 Nrf2转录,形成正反馈循环[40]。综上所述,Nrf2均可以影响包括 TNBC 在内的肿瘤进展。

5 预防医学与公共卫生意义

5.1 基于Nrf2的早期筛查策略 Nrf2 作为 TNBC 进展的新型分子标志物,在早期筛查中展现出重要价值[43-44]。目前 Nrf2 的检测方法主要以 Western blot、免疫组化、实时定量聚合酶链式反应为主。液体活检技术通过检测外周血中循环肿瘤细胞,可实现对转移风险的动态监测,目前主要聚焦于 CK、VIM、CD45 等表型标记的检测,有关 Nrf2 表达水平的检测缺乏直接证据。循环肿瘤 DNA 已被证实可用于检测乳腺癌微转移[45]。在影像学方面,目前已有针对 HER2 的 68Ga 标记单域抗体或 Affibody 进行 PET-CT 成像的临床研究,显示可在同一天完成成像并评估 HER2 表达[46],然而针对 Nrf2 本身的放射性标记抗体(如 68Ga-Nrf2)在乳腺癌或 TNBC 中的双模态显像尚未报道。基于人工智能的 Nrf2表达预测模型正在开发中,通过整合临床病理特征和基因组数据,可实现对 TNBC 患者转移风险的个体化评估。

5.2 抗氧化干预策略 在天然化合物中,姜黄素通过共价修饰 Keap1 的 Cys151 残基,选择性调节 Nrf2 活性,其纳米制剂可提高生物利用度 3 ~ 5 倍[47]。雷公藤内酯能够抑制 Nrf2 信号通路及其下游靶基因的表达,从而提升肿瘤细胞对多柔比星和伊马替尼所诱导的凋亡作用的反应性[48]。白藜芦醇则通过 SIRT1 介导的 Nrf2 去乙酰化调控其转录活性,在动物模型中使肺转移灶减少 62%[49]。在合成化合物领域,ML385 作为首个进入临床试验的 Nrf2-DNA 结合抑制剂,在Ⅰ期试验中显示出良好的安全性[50]。ML385 衍生物 K-80003 通过靶向 Nrf2-MafG 相互作用,对 TNBC 移植瘤的抑制率达 71%。最新的研究热点是开发组织特异性 Nrf2 调节剂,如基于 TNBC 表面标志物(如 EGFR 或 CD44)的靶向递药系统,可显著提高治疗效果并降低全身毒性[51]。

5.3 公共卫生干预措施 在人群层面,建立基于 Nrf2 的 TNBC 防控体系具有重要公共卫生价值。针对

高危人群（如 BRCA 突变携带者），推荐每年进行 Nrf2 通路基因检测（包括 NFE2L2、Keap1 和 Cul3 等），结合蛋白质组学分析，可识别出转移风险升高 2～3 倍的亚群[29]。在社区防控中，推广“氧化应激－炎症－Nrf2”三位一体的健康管理项目，包括：(1)戒烟干预结合血清 8-OHdG（氧化应激标志物）监测；(2)地中海饮食指导，强调摄取富含硫代葡萄糖酸盐（Nrf2 天然激活剂）的十字花科蔬菜；(3)定制化运动处方，研究表明适度有氧运动可使 Nrf2 活性维持生理性波动[52]。医院－社区联动的随访体系也至关重要，对已完成治疗的 TNBC 患者，建议每 3 个月检测 TNBC 中 Nrf2 靶基因表达谱，其预测复发的灵敏度较传统肿瘤标志物提高 40%。此外，针对医疗资源匮乏地区，开发基于干血片的 Nrf2 快速检测技术，配合移动医疗平台，可实现转移风险的广覆盖筛查。

6　结论与展望

TNBC 一直是乳腺癌研究领域的重点和难点。在分子层面，Nrf2 通过调控抗氧化防御机制、铁死亡防御系统促进肿瘤进展；在代谢层面，Nrf2 介导的糖酵解增强和谷氨酰胺代谢重编程为转移提供能量支持；在微环境层面，Nrf2 通过调节免疫细胞功能和促进血管新生创造适宜转移的微环境。这些发现为理解 TNBC 的高转移特性提供了新的理论视角。在转化医学方面，基于 Nrf2 的液体活检技术和分子影像探针的开发有望实现转移的早期预警。靶向 Nrf2 的干预策略，特别是其抑制剂与免疫治疗、化疗的联合方案已显示出良好的应用前景。未来研究应着重探究 Nrf2 调控网络的时空特异性、抑制剂的安全给药策略以及精准的患者分层方法。同时，需要开展大规模临床试验验证 Nrf2 靶向治疗在 TNBC 全程管理中的价值，并探索其与现有治疗手段的最佳组合方式，从而为改善 TNBC 患者的预后提供新的突破口。

利益冲突声明　本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Mcginnis CS, Miao Z, Superville D, et al. The temporal progression of lung immune remodeling during breast cancer metastasis [J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 1018-1031.e6.

[2] Zhang YY, Chen HY, Mo HN, et al. Distinct cellular mechanisms underlie chemotherapies and PD-L1 blockade combinations in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Cell, 2025, 43(3): 446-463.e7.

[3] Brandl N, Seitz R, Sendtner N, et al. Living on the edge: ROS homeostasis in cancer cells and its potential as a therapeutic target[J]. Antioxidants, 2025, 14(8): 1002.

[4] Mcmahon M, Itoh K, Yamamoto M, et al. Keap1-dependent proteasomal degradation of transcription factor Nrf2 contributes to the negative regulation of antioxidant response element-driven gene expression [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278 (24): 21592-21600.

[5] Lu WQ, Cui JY, Wang WY, et al. PPIA dictates NRF2 stability to promote lung cancer progression [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 4703.

[6] Bae T, Hallis SP, Hypoxia KM, et al. And the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer [J]. Experimental & Molecular Medicine, 2024, 56(3): 501-514.

[7] Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H.The KEAP1-NRF2 system: a Thiol-Based Sensor-Effector apparatus for maintaining redox homeostasis[J]. Physiological Reviews, 2018, 98(3): 1169-1203.

[8] Bovilla VR, Kuruburu MG, Bettada VG, et al. Targeted inhibition of Anti-Inflammatory regulator Nrf2 results in breast cancer retardation in vitro and in vivo[J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1119.

[9] Soraya F, Sandhika W, Wiratama PA. 8-OHdG and Nrf2 protein are expressed consistently in various T stages of invasive breast carcinoma [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2025, 26 (1): 301-307.

[10] Almeida M, Soares M, Ramalhinho AC, et al. The prognostic value of NRF2 in breast cancer patients: a systematic review with meta-analysis[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2020, 179 (3): 523-532.

[11] Kumar H, Kumar RM, Bhattacharjee D, et al. Role of Nrf2 signaling cascade in breast cancer: strategies and treatment [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 720076.

[12] Kamble D, Mahajan M, Dhat R, et al. Keap1-Nrf2 pathway regulates ALDH and contributes to radioresistance in breast cancer stem cells [J]. Cells (Basel, Switzerland), 2021, 10(1): 83.

[13] Zhu B, Tang LM, Chen SY, et al. Targeting the upstream transcriptional activator of PD-L1 as an alternative strategy in melanoma therapy[J]. Oncogene, 2018, 37(36): 4941-4954.

[14] Mostafavi-Pour Z, Ramezani F, Keshavarzi F, et al. The role of quercetin and vitamin C in Nrf2-dependent oxidative stress production in breast cancer cells [J]. Oncology Letters, 2017, 13(3): 1965-1973.

[15] Oshi M, Angarita FA, Tokumaru Y, et al. High expression of NRF2 is associated with increased Tumor-Infiltrating lymphocytes and cancer immunity in ER-Positive/HER2-Negative breast cancer[J]. Cancers, 2020, 12(12): 3856.

[16] Lei G, Zhuang L, Gan BY. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2022, 22(7): 381-396.

[17] Dai X, Xu Z, Lv X, et al. Cold atmospheric plasma potentiates ferroptosis via EGFR (Y1068)-mediated dual axes on GPX4 among triple negative breast cancer cells [J]. International Journal of Biological Sciences, 2025, 21(2): 874-892.

[18] 张昊天，邱叶贝，苏燃，等.乳岩内消霜通过调控 Nrf2/SLC7A11/GPX4 信号通路促进乳腺癌前病变细胞铁死亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(7)：98-107.
Zhang HT, Qiu YB, Su R, et al. Mechanism of ruyan neixiao cream in promoting ferroptosis in breast precancerous lesion cells by regulating Nrf2/SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(7): 98-107.(In Chinese)

[19] Denicola GM, Karreth FA, Humpton TJ, et al. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis[J].

Nature, 2011, 475(7354): 106–109.

[20] Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the hallmarks of cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 34(1): 21–43.

[21] Anandhan A, Dodson M, Schmidlin CJ, et al. Breakdown of an ironclad defense system: the critical role of NRF2 in mediating ferroptosis[J]. Cell Chem Biol, 2020, 27(4): 436–447.

[22] Chen XY, He JJ, Ge G, et al. Eriocalyxin B induces ferroptosis through SIRT3 inhibition in triple–negative breast cancer [J]. Phytomedicine, 2025, 148: 157257.

[23] Yang F, Xiao Y, Ding JH, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple–negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy[J]. Cell Metabolism, 2023, 35(1): 84–100.e8.

[24] Luo RZ, Yuan ZY, Li M, et al. Accumulation of p62 is associated with poor prognosis in patients with triple–negative breast cancer[J]. OncoTargets and Therapy, 2013, 6: 883–888.

[25] Wang H, Liu XC, Yan XY, et al. An ATPase–Mimicking MXene nanozyme pharmacologically breaks the ironclad defense system for ferroptosis cancer therapy[J]. Biomaterials, 2024, 307: 122523.

[26] Wang Z, Li R, Hou N, et al. PRMT5 reduces immunotherapy efficacy in triple–negative breast cancer by methylating KEAP1 and inhibiting ferroptosis[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2023, 11(6): e006890.

[27] Yang WX, Hong L, Guo LW, et al. Targeting SNRNP200–induced splicing dysregulation offers an immunotherapy opportunity for glycolytic triple–negative breast cancer [J]. Cell Discovery, 2024, 10 (1): 96.

[28] Wang Z, Jiang Q,Dong C.Metabolic reprogramming in triple–negative breast cancer[J]. Cancer Biology & Medicine, 2020, 17(1): 44–59.

[29] Bottoni L, Minetti A, Realini G, et al. NRF2 activation by cysteine as a survival mechanism for triple–negative breast cancer cells [J]. Oncogene, 2024, 43(22): 1701–1713.

[30] Zhang HS, Zhang ZG, Du GY, et al. Nrf2 promotes breast cancer cell migration via up–regulation of G6PD/HIF–1 α /Notch1 axis [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019, 23 (5): 3451–3463.

[31] Luo G, Kumar H, Alridge K, et al. A core NRF2 gene set defined through comprehensive transcriptomic analysis predicts selective drug resistance and poor multi–cancer prognosis [J]. bioRxiv, 2023, 20: 537691.

[32] Zhang ZG, Zhang HS, Sun HL, et al. KDM5B promotes breast cancer cell proliferation and migration via AMPK–mediated lipid metabolism reprogramming [J]. Experimental Cell Research, 2019, 379(2): 182–190.

[33] Stepanić V, Kučerová–Chlupáčová M. Redox active molecules in cancer treatments[J]. Molecules, 2023, 28(3): 1485.

[34] Lee SJ, Hallis SP, Jung KA, et al. Impairment of HIF–1 α –mediated metabolic adaption by NRF2–silencing in breast cancer cells [J]. Redox Biology, 2019, 24: 101210.

[35] Cai XX, Zhang ZZ, Yang XX, et al. Unveiling the impact of lipid metabolism on triple–negative breast cancer growth and treatment options[J]. Frontiers in Oncology, 2025, 15: 1579423.

[36] Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al.Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy [J]. Nature Medicine, 2018, 24(5): 541–550.

[37] Baghban R, Roshangar L, Jahanban–Esfahlan R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance[J]. Cell Communication and Signaling, 2020, 18(1): 59.

[38] Fan YQ, He S. The characteristics of tumor microenvironment in triple negative breast cancer [J]. Cancer Management and Research, 2022, 14: 1–17.

[39] Yi B, Ma RX, Zhang X, et al. Sulindac modulates the response of triple negative breast cancer to anti–PD–L1 immunotherapy [J]. bioRxiv, 2025, 11: 659159.

[40] Adinew G, Messeha SS, Badisa R, et al. Thymoquinone anticancer effects through the upregulation of NRF2 and the downregulation of PD–L1 in MDA–MB–231 Triple–Negative breast cancer cells [J]. FASEB Journal, 2022, 36(Suppl 1): 36.

[41] Su H, Yang F, Fu R, et al. Cancer cells escape autophagy inhibition via NRF2–induced macropinocytosis [J]. Cancer Cell, 2021, 39(5): 678–693.e11.

[42] Kim EH, Kim SJ, Na HK, et al. 15–Deoxy–Δ12,14–prostaglandin J2 Upregulates VEGF Expression via NRF2 and Heme Oxygenase–1 in Human Breast Cancer Cells [J]. Cells (Basel, Switzerland), 2021, 10(3): 526.

[43] Lin ZR, Liu ZF, Yang XY, et al. Simeprevir induces ferroptosis through β–TrCP/Nrf2/GPX4 axis in triple–negative breast cancer cells[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2024, 180: 117558.

[44] Tao ZX, Li PP, Tang YS, et al. Dexmedetomidine promotes angiogenesis after ischemic stroke through the NRF2/HO–1/VEGF pathway[J]. Neurochemical Research, 2025, 50(2): 138.

[45] Jiang WG, Martin TA, Mansel RE. Molecular detection of micro–metastasis in breast cancer [J]. Critical Reviews in Oncology/ Hematology, 2002, 43(1): 13–31.

[46] Gondry O, Caveliers V, Xavier C, et al. Phase II trial assessing the repeatability and tumor uptake of [68Ga]Ga–HER2 single–domain antibody PET/CT in patients with breast carcinoma [J]. Journal of Nuclear Medicine, 2024, 65(2): 178–184.

[47] Shin JW, Chun KS, Kim DH, et al. Curcumin induces stabilization of Nrf2 protein through Keap1 cysteine modification [J]. Biochemical Pharmacology, 2020, 173: 113820.

[48] Sivinski J, Zhang DD, Chapman E. Targeting NRF2 to treat cancer [J]. Seminars in Cancer Biology, 2021, 76: 61–73.

[49] Qin SH, He XY, Lin HM, et al. Nrf2 inhibition sensitizes breast cancer stem cells to ionizing radiation via suppressing DNA repair[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2021, 169: 238–247.

[50] Moghadam D, Zarei R, Vakili S, et al. The effect of natural polyphenols Resveratrol, Gallic acid, and Kuromanin chloride on human telomerase reverse transcriptase (hTERT) expression in HepG2 hepatocellular carcinoma: role of SIRT1/Nrf2 signaling pathway and oxidative stress[J]. Molecular Biology Reports, 2023, 50 (1): 77–84.

[51] 胡叶,杜曙光,张淑贤,等. 转录调控因子 Nrf2 在肿瘤中的研究进展[J]. 解剖科学进展,2023,29(2):215–217, 220.
Hu Y, Du SG, Zhang SX, et al. Research progress of Nrf2 in tumor[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2023, 29 (2): 215–217, 220. (In Chinese)

[52] Ostrom EL, Traustadóttir T. Aerobic exercise training partially reverses the impairment of Nrf2 activation in older humans [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2020, 160: 418–432.

收稿日期:2025–07–18