

Nrf2在乳腺癌发生发展及产生耐药作用中的研究进展

祖丽皮耶·买合木提, 李鸿涛*

新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺甲状腺外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月18日

摘要

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 化疗是乳腺癌治疗的重要手段之一, 但其对治疗产生的耐药性给临床治疗带来了巨大的挑战。相关学者研究发现乳腺癌的发生和发展与体内异常的Nrf2及其相关信号通路的激活有关。本文将概述Nrf2及Nrf2/Keap1/ARE信号通路异常激活与乳腺癌发生发展、化疗耐药以及不良预后相关的研究进展。

关键词

Nrf2, 信号通路, 乳腺癌, 耐药

Advances in the Role of Nrf2 in the Development of Breast Cancer and the Development of Drug Resistance

Zulipiye Maihemuti, Hongtao Li*

Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 17th, 2023; accepted: Oct. 11th, 2023; published: Oct. 18th, 2023

Abstract

Breast cancer is the most common malignant tumor in women, and chemotherapy is one of the important means of breast cancer treatment, but its resistance to treatment has brought great

*通讯作者。

challenges to clinical treatment. Related scholars have found that the occurrence and development of breast cancer are related to the activation of abnormal Nrf2 and its related signaling pathway in the body. In this article, we will summarize the research progress of Nrf2 and the abnormal activation of Nrf2/Keap1/ARE signaling pathway in relation to the development of breast cancer, chemotherapy resistance and poor prognosis.

Keywords

Nrf2, Signaling Pathway, Breast Cancer, Drug Resistance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌已成为全球大多数国家发病率和死亡率均居首位的恶性肿瘤[1], 2020年中国乳腺癌新发病例41.6万例, 死亡病例约11.7万例。在每年新发乳腺癌患者中, 约3%~10%的患者在确诊时即有远处转移。早期患者中约有30%可发展为晚期乳腺癌, 晚期乳腺癌患者5年生存率仅为20%, 中位总生存时间为2~3年, 虽难以治愈, 但可通过应用新型治疗药物改善晚期乳腺癌患者出现的对药物治疗的耐药性, 延长带瘤生存时间[2]。目前研究发现, Nrf2及相关信号转导通路与包括乳腺癌在内的多种肿瘤的发生和药物敏感性的关系密切[3][4]。本文就Nrf2及Nrf2/ARE信号通路结构和功能, 与乳腺癌的发生、发展、侵袭转移及治疗耐药之间的关系进行综述。

2. Nrf2 通路结构与功能

转录因子核因子红系2相关因子2(NRF2)认为是细胞抗氧化反应的主要协调因子之一, Nrf2对Kelch样ECH相关蛋白(Keap1)进行负调节, 而Keap1则是Cul3依赖性E3泛素连接酶复合物的底物接头[5][6][7]。2006年发现KEAP1在非小细胞肺癌中发生突变并导致NRF2水平长期升高, 首次证明NRF2可能有助于癌症进展和耐药性, 后来被称为NRF2的黑暗面[8][9]。

3. Nrf2 及相关信号通路介导乳腺癌发生, 侵袭, 转移

Nrf2曾被认为是一种抑制肿瘤的因子。通过对Nrf2基因敲除小鼠的皮肤、结直肠或乳腺组织进行处理, 如使用7,12-二甲基苯并并葱、12-O-十四酰佛波醇-13乙酸酯或葡聚糖硫酸钠, 肿瘤发生率也增加了。这些研究结果表明, Nrf2在肿瘤的防治中发挥着重要的作用[10][11][12]。然而, 许多研究也指出, Nrf2不仅有利于正常细胞的生存, 还促进了肿瘤细胞的存活。异常激活的Nrf2及相关信号通路避免肿瘤细胞受超负荷氧化应激, 为恶性肿瘤提供了有利于其生存的环境。下文就讨论Nrf2及相关信号通路异常与乳腺癌的发生, 侵袭, 转移的关系。

3.1. Nrf2 与乳腺癌的发生

Nrf2主要通过平衡氧化还原反应、亲电应激或异生素过程的解毒机制来保护正常细胞。Frohlich等[13]发现在致癌剂作用下, Nrf2基因敲除小鼠的GST水平下降、活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平上升, 导致DNA损伤而诱导癌变。尽管大量的研究证明, Nrf2与癌症预防和治疗相关, 发挥抗癌作用。

然而, Nrf2 在癌细胞中的异常表达导致刺激癌细胞/组织恶性的致癌程序。目前[14], 至少有四途径参与癌细胞中的 NRF2 激活。首先, NRF2、KEAP1 或 CUL3 基因内的体细胞突变, 引起 NRF2 在癌细胞中异常活化。第二, KEAP1 基因的表现遗传沉默导致 KEAP1 下调和 NRF2 上调。第三, KEAP1 相互作用蛋白如 p62/Sqstm1 和 p21 的积累阻断 NRF2 与 KEAP1 的结合, 导致 NRF2 积累[15]。第四, 肿瘤代谢物(如富马酸盐)对半胱氨酸的修饰会影响 KEAP1 活性, 并导致 NRF2 蓄积。除了上述途径, 通过癌基因依赖性信号通路上调 Nrf2 基因[16]。所有这些分子事件导致 KEAP1 与 NRF2 的结合被破坏, 引起 Nrf2 在癌细胞中的异常积累。一项研究发现, 与正常组织相比, 乳腺癌患者的癌旁组织和乳腺癌组织中 Nrf2/ARE 通路相关蛋白的表达显著增加, 表明该通路在乳腺癌中被异常激活并高度表达[17]。在肿瘤细胞中, Nrf2 的异常增强表达增加了肿瘤细胞的抗衰老和抗凋亡能力, 从而促进了细胞的增殖。Nrf2 表达水平的增加与乳腺癌患者的较低存活率以及癌细胞的进展和增殖增加有关[18]。

3.1.1. NRF2 与信号通路串扰

乳腺癌 1 号基因(BRCA1)是一种与遗传性乳腺癌直接相关的抑癌基因[19]。研究发现, NBRCA1 与 NRF2 结合后, 可以抑制 NRF2 的泛素化和降解, 从而有效地抑制肿瘤的发生; 乳腺癌细胞发生 BRCA1 突变时, 雌激素可代偿性上调 NRF2 以保护肿瘤细胞免受 ROS 损伤。抑癌基因 p53 与 NRF2 具有协同作用, 当 NRF2 被抑制时, p53 会代偿性激活, 可抑制乳腺癌的发生和增殖, p53 和 NRF2 协同作用, 能够激活蛋白酶体亚单位基因以及与硫氧还蛋白系统相关的基因, 例如 TXN 和 TXNRD1 等, 从而促进细胞的增殖和转移[20]。

3.1.2. NRF2 与 miRNA 相互作用

miRNA (microRNA)是一种长度为 20~25 个核苷酸的小型非编码 RNA 分子, 通过与目标基因的 3'-非翻译区(3'-UTR)完全或部分结合, 从而对其表达进行负调控。NRF2 能与许多 miRNAs 作用。在乳腺癌中, NRF2 也与 microRNA 关系密切。一方面, 微小 RNA 可以通过调节 NRF2 来调控致癌过程。在雌激素诱导的乳腺癌中, 雌激素能激活 miR-93, 而 miR-93 则通过转录后调控其靶基因 NRF2 的表达[21], 而 miR-28 则通过靶向 NRF2 mRNA 的 3'-UTR, 降低 NRF2 的表达[22]。另一方面, NRF2 在乳腺癌细胞的生长中也具有通过调节 microRNA 的能力。De Blasio 等[23]证明, Nrf2 通过下调 miR-29b-1-5p 的表达, 提高了三阴性乳腺癌(TNBC)细胞的增殖和抗氧化能力。同时研究显示, 降低 NRF2 的水平可以增加 miR-181c 的表达, 从而抑制 HIF1 α 在缺氧状态下介导的适应性代谢变化[24]。

3.2. Nrf2 与乳腺癌的血管生成

血管生成是伤口愈合、月经周期、癌症和各种缺血性和炎症疾病的标志[25]。过去的研究表明 Nrf2 是正常血管新生所必需的。在恶性肿瘤中, 氧气/二氧化碳和营养/废物的交换依赖于血管。氧化应激发生促进乳腺癌组织中的血管生成, 血管生成是乳腺癌进展和转移的关键[26]。低氧条件下的肿瘤细胞微环境可诱导 HIF-1 α 的激活, 刺激多种生长因子、细胞因子和细胞外基质(ECM)重塑体的转录, 从而建立血管系统[27]。以往的研究表明, Nrf2 的抑制会导致 HIF-1 α 蛋白的降低, 抑制血管生成。另一方面, HIF-1 α 通过 VEGF 的表达激活 ERK1/2 调节 Nrf2。此外, Nrf2 还可以通过抑制 HIF-1 α 的蛋白酶体降解, 引发包括 NQO1 在内的一些基因的表达, 从而直接调控 HIF-1 α [28] [29]。

3.3. Nrf2 与乳腺癌的侵袭, 转移

Nrf2 及相关信号通路的异常激活不进而与乳腺癌的发生发展有关, 同时也与乳腺癌的侵袭, 转移有关系[30]。Zhang 等[31] Nrf2 的过表达促进了 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中 G6PD 和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的表达, 并通过 G6PD/HIF-1 α 通路上调 Notch 1 的表达。Notch 信号通路通过调节 HES-1 和 p21 基因的表

达来影响乳腺癌细胞的增殖, 并且通过调节 EMT 通路的表达来调控乳腺癌细胞的迁移。RHO GTP 酶属于小 GTP 酶 RAS 超家族的一组 GTP 水解酶[32]。Zhang [33]等 RhoA 在 MCF7 和 MDA-MB-231 细胞中的恢复诱导 Nrf2 敲除抑制细胞生长和转移, Nrf2 沉默抑制应力纤维和粘着斑形成, 导致细胞迁移和侵袭减少。机制研究表明, Nrf2 与雌激素相关受体 α (ERR1)的启动子区结合, 可能起到沉默子的作用。这可能增强 RhoA 蛋白的稳定性并导致 RhoA 在乳腺癌细胞中的过度表达, 提供了 Nrf2 缺失通过下调 RhoA 抑制乳腺癌细胞增殖和转移的证据。Li 等[34]新合成的一种氮丙啶酮化合物 YD 0514 显著抑制转移性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231、GI 101、GILM 2 和 GILM 3 的增殖、运动和粘附。YD 0514 还降低了基质金属蛋白酶 2 和 9 (MMP2 和 MMP9)、粘着斑激酶(FAK)和整合素家族成员的蛋白表达。并抑制转移性乳腺癌异种移植瘤的生长, 显著抑制体内肺转移。发现 YD 0514 对高侵袭性乳腺癌的抗转移作用是通过调节 NRF-2/RHOA/ROCK 信号通路介导的。这些结果表明, YD 0514, 具有开发作为转移性癌症患者的抗转移疗法的潜力。

4. Nrf2 及相关信号通路影响乳腺癌对放化疗的敏感性

肿瘤细胞对化疗的耐药一般是通过肿瘤耐药相关的分子介导实现的。例如: 影响药物转运和外排的转运蛋白[35]。肿瘤细胞中 Nrf2 的异常表达有助于细胞对抗氧化应激和化疗耐药, 从而提高其生存能力。这种异常表达导致细胞对抗耐药性[36]。下文就讨论 Nrf2 及相关信号通路如何影响乳腺癌的化疗, 放射治疗的敏感性。我们还要讨论靶向 Nrf2 抑制剂作用耐药性乳腺癌细胞的机制。

4.1. 调节下游基因表达, 诱导乳腺癌耐药的产生

4.1.1. Nrf2 与 BCRP

乳腺癌耐药蛋白(Breast cancer resistance protein, BCRP)是一种药物外排泵, 依赖 ATP 水解释放的能量, 并将药物转运出细胞, 降低肿瘤细胞内的药物浓度, 使细胞对多种细胞毒性药物耐药[37]。研究表明, Nrf2 激活剂能够上调肝细胞和肝癌细胞中 BCRP 的表达水平, 而 Nrf2 缺陷小鼠的肝细胞中 BCRP 的表达水平明显降低[38]。通过抑制 Nrf2 活性, 可以降低肺癌和前列腺癌细胞中 BCRP 的表达水平, 增加细胞对某些药物的敏感性[39]。此外, 研究还发现, 在应用某些化疗药物后, BCRP 的表达水平与组织学反应有关, 抑制 BCRP 的表达可能逆转乳腺癌细胞的耐药性, 提高治疗效果并改善病人的预后[40]。

4.1.2. 介导肿瘤相关的酶分子

有一项研究表明, NRF2 下游分子 GSTs 仅在阿霉素耐药的 MCF-7 细胞系 MCF-7/ADR 种高表达。GSTs 能催化 GSH 与多种抗癌药物的结合这些药物是 GSTs 的底物, 并能有效地从细胞中挤出。GSTPI 的活性主要依赖于酪氨酸-7 的磷酸化。当酪氨酸-7 磷酸化失活时, MCF-7/ADR 对 ADR 的耐药减少, 表明 GSTPI 的酪氨酸-7 磷酸化可能介导乳腺癌耐药。NBDHEX (硝基苯并恶二唑衍生物)通过抑制 GSTPI 活性而提高 ADR 疗效[41]。植物提取的一种黄酮类化合物木犀草素显著地诱导 NRF2 mRNA 降解和其他下游 ARE 驱动基因, 如 NQO1、HO-1 和 AKR1C [42]。结果, 木犀草素与奥沙利铂、博来霉素和 DOX 联合使用时诱导细胞死亡。在 TNBC 细胞中, 木犀草素纳米粒降低了 NRF2、HO-1 和 MDR1 mRNA 的表达水平。木犀草素纳米粒提高了 MDAMB-231 细胞对阿霉素的敏感性[43]。研究人员发现, 乳腺癌细胞 MCF7/DOX 表现出对多柔比星耐药的特征, 其中 Nrf2、HO-1 和 NQO1 的表达水平较高。

4.2. NRF2 的表观遗传改变导致耐药

在多种肿瘤类型中, 已经证实 Nrf2 或 Keap1 基因的表观遗传修饰可以增加 Nrf2 的稳定性, 并促进抗氧化通路靶基因的表达。研究表明, 在乳腺癌、前列腺癌和结肠癌等肿瘤中, Keap1 启动子区域内的 CpG 岛和 Nrf2 启动子区域的高甲基化状态直接或间接导致化疗药[44] [45]。

4.3. 与 ROS 相关的耐药机制

高 ROS 水平可促进 DNA 损伤并诱导基因组不稳定。另一方面, DNA 修复过程的上调产生细胞对各种治疗剂的抗性, 并促进致癌和肿瘤发展。在非转化细胞中, Nrf2 活化可以保护细胞免受氧化应激, 但在转化细胞中, Nrf2 的过度活化通过产生对治疗的抗性产使得肿瘤细胞得以生存, 增值[46]。小豆蔻素是一种查尔酮类化合物, 具有抗炎和抗肿瘤活性。结果表明, 豆蔻素通过抑制 HIF-1 α 介导的细胞代谢, 从而抑制肿瘤细胞的生长和增殖。该化合物可通过降低 HIF-1 α 的 mRNA 和蛋白水平, 下调 Nrf2 的表达, 从而触发 ROS 诱导的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞凋亡[47]。铜绿假单胞菌甘露糖敏感血凝素(PA-MSHA)被认为是一种新型的抗癌药物, 能促进细胞周期阻滞和细胞凋亡。结果表明, PA-MSHA 可通过下调 Nrf2 和 P62 的表达, 抑制 MCF-7/MDR 的生长和增殖。下调 Nrf2 及其靶基因可使细胞对阿霉素敏感并触发 ROS 诱导的凋亡[48]。研究指出, 冬虫夏草通过下调 Nrf2 的作用, 提高了 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的辐照敏感性。通过抑制 Nrf2 而增加 ROS 水平是提高这些癌细胞敏感性的最重要机制[49]。

5. 小结

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。许多研究已经发现, Nrf2 基因与相关信号分子的突变、其他信号通路的干扰以及 miRNA 的相互作用, 都可以影响乳腺癌的发展。乳腺癌中与 Nrf2 相关的血管生成为之提供了远处转移的可能。近年来乳腺癌的耐药成为治疗的难题, 研究表明 Nrf2 信号通路与多耐药基因的串扰, Nrf2 调控的与乳腺癌耐药相关的酶分子以及表观遗传改变都与耐药相关。这些分子和通路被认为与乳腺癌逆转抗癌耐药性有关。目前发现有些化合物能抵抗其抗癌耐药性, 然而, 这些化合物在乳腺癌的研究中仍处于临床前阶段, 需要进一步进行临床研究。此外, 许多作用于 Nrf2 的化合物缺乏特异性, 因此寻找特异性靶向 Nrf2 的化合物至关重要。随着对 Nrf2 与乳腺癌相互关系的深入研究, 相信 Nrf2 将为揭示乳腺癌的发病机制以及乳腺癌的临床生物治疗提供新的治疗手段。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(12): 1262-1287.
- [3] Raman, D., Foo, C.H.J., Clement, M.-V. and Pervaiz, S. (2016) Breast Cancer: A Molecular and Redox Snapshot. *Antioxidants & Redox Signaling*, **25**, 337-370. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6546>
- [4] Smith, R.E., Tran, K., Smith, C.C., et al. (2016) The Role of the Nrf2/ARE Antioxidant System in Preventing Cardiovascular Diseases. *Diseases*, **4**, Article No. 34. <https://doi.org/10.3390/diseases4040034>
- [5] Xie, T.Y., Zahid, H., et al. (2023) Inhibitors of Keap1-Nrf2 Protein-Protein Interaction Reduce Estrogen Responsive Gene Expression and Oxidative Stress in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **460**, Article ID: 116375. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116375>
- [6] Akira, K., Moon-II, K., et al. (2004) Oxidative Stress Sensor Keap1 Functions as an Adaptor for Cul3-Based E3 Ligase to Regulate Proteasomal Degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 7130-7139. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004>
- [7] Zhang, D.D., Lo, S.-C., Cross, J.V., Templeton, D.J. and Hannink, M. (2004) Keap1 Is a Redox-Regulated Substrate Adaptor Protein for a Cul3-Dependent Ubiquitin Ligase Complex. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 10941-10953. <https://doi.org/10.1128/MCB.24.24.10941-10953.2004>
- [8] Wang, X.-J., Sun, Z., Villeneuve, N.F., Zhang, S., Zhao, F., Li, Y.J., Chen, W.M., et al. (2008) Nrf2 Enhances Resistance of Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs, the Dark Side of Nrf2. *Carcinogenesis*, **29**, 1235-1243. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn095>
- [9] Aboukassim, T., et al. (2023) A NRF2 Inhibitor Selectively Sensitizes KEAP1 Mutant Tumor Cells to Cisplatin and

- Gefitinib by Restoring NRF2-Inhibitory Function of KEAP1 Mutants. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 113104. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113104>
- [10] Xu, C.J., Huang, M.-T., Shen, G.X., Yuan, X.L., *et al.* (2006) Inhibition of 7, 12-Dimethylbenz(a)anthracene-Induced Skin Tumorigenesis in C57BL/6 Mice by Sulforaphane Is Mediated by Nuclear Factor E2-Related Factor 2. *Cancer Research*, **66**, 8293-8296. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0300>
- [11] Khor, T.O., *et al.* (2008) Increased Susceptibility of Nrf2 Knockout Mice to Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, **1**, 187-191. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0028>
- [12] Becks, L., Prince, M., Burson, H., Christophe, C., Broadway, M., Itoh, K., *et al.* (2010) Aggressive Mammary Carcinoma Progression in Nrf2 Knockout Mice Treated with 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 540. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-540>
- [13] Frohlich, D.A., McCabe, M.T., Arnold, R.S. and Day, M.L. (2008) The Role of Nrf2 in Increased Reactive Oxygen Species and DNA Damage in Prostate Tumorigenesis. *Oncogene*, **27**, 4353-4362. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.79>
- [14] Taguchi, K. and Yamamoto, M. (2017) The KEAP1-NRF2 System in Cancer. *Frontiers in Oncology*, **7**, Article No. 85. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00085>
- [15] 马丽萍, 刘青杰, 田梅, 等. 辐射诱导 p62/SQSTM1 介导的细胞早衰研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2020, 40(12): 968-972.
- [16] 王秀君, 李欣, 唐修文. Nrf2 通路在肿瘤化学预防中的研究进展[J]. 化学进展, 2013, 25(9): 1544-1552.
- [17] 谢家祺, 刘毅, 霍楠楠. 乳腺癌中 Nrf2/ARE 信号通路异常表达的探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(7): 1065-1067.
- [18] Almeida, M., Soares, M., Ramalhinho, A.C., Moutinho, J.F., Breitenfeld, L. and Pereira, L. (2020) The Prognostic Value of NRF2 in Breast Cancer Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, **179**, 523-532. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05494-4>
- [19] Mehrgou, A. and Akouchekian, M. (2016) The Importance of BRCA1 and BRCA2 Genes Mutations in Breast Cancer Development. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, **30**, Article No. 369.
- [20] 丁牧遥, 张倩, 袁胜涛, 等. NRF2 信号通路在乳腺癌中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(10): 2085-2092.
- [21] Singh, B., *et al.* (2013) MicroRNA-93 Regulates NRF2 Expression and Is Associated with Breast Carcinogenesis. *Carcinogenesis*, **34**, 1165-1172. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt026>
- [22] Yang, M.H., *et al.* (2011) MiR-28 Regulates Nrf2 Expression through a Keap1-Independent Mechanism. *Breast Cancer Research and Treatment*, **129**, 983-991. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1604-1>
- [23] De Blasio, A., Di Fiore, R., Pratelli, G., *et al.* (2020) A Loop Involving NRF2, miR-29b-1-5p and AKT, Regulates Cell Fate of MDA-MB-231 Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 629-637. <https://doi.org/10.1002/jcp.29062>
- [24] Lee, S., Hallis, P.S., Jung, K., *et al.* (2019) Impairment of HIF-1 α -Mediated Metabolic Adaption by NRF2-Silencing in Breast Cancer Cells. *Redox Biology*, **24**, Article ID: 101210. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101210>
- [25] Mdkhana, B., *et al.* (2022) Role of Oxidative Stress in Angiogenesis and the Therapeutic Potential of Antioxidants in Breast Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **26**, 4677-4692.
- [26] Kumar, H., Kumar, R.M., Bhattacharjee, D., *et al.* (2022) Role of Nrf2 Signaling Cascade in Breast Cancer: Strategies and Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 720076. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.720076>
- [27] Muz, B., de la Puente, P., Azab, F. and Azab, A.K. (2015) The Role of Hypoxia in Cancer Progression, Angiogenesis, Metastasis, and Resistance to Therapy. *Hypoxia*, **3**, 83-92.
- [28] Oh, E.T., Kim, J.W., Kim, J.M., *et al.* (2016) NQO1 Inhibits Proteasome-Mediated Degradation of HIF-1 α . *Nature Communications*, **7**, Article No. 13593. <https://doi.org/10.1038/ncomms13593>
- [29] Toth, K.R., Warfel, A.N. and Mondal, D. (2017) Strange Bedfellows: Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2 (Nrf2) and Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) in Tumor Hypoxia. *Antioxidants*, **6**, Article No. 27. <https://doi.org/10.3390/antiox6020027>
- [30] 史晓燕, 李倩. Nrf2/ARE 信号通路及其在乳腺癌中的研究进展[J]. 广西医学, 2018, 40(21): 2586-2588.
- [31] Zhang, H.-S., *et al.* (2019) Nrf2 Promotes Breast Cancer Cell Migration via Up-Regulation of G6PD/HIF-1 α /Notch1 Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 3451-3463. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14241>
- [32] Aspenström, P. (2022) The Role of Fast-Cycling Atypical RHO GTPases in Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 1961. <https://doi.org/10.3390/cancers14081961>
- [33] Zhang, C., Wang, H.-J., Bao, Q.-C., Wang, L., Guo, T.-K., Chen, W.-L., *et al.* (2016) NRF2 Promotes Breast Cancer Cell Proliferation and Metastasis by Increasing RhoA/ROCK Pathway Signal Transduction. *Oncotarget*, **7**, 73593-73606.

- <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12435>
- [34] Li, D.F., Wang, H., Ding, Y., *et al.* (2018) Targeting the NRF-2/RHOA/ROCK Signaling Pathway with a Novel Aziridinone, YD0514, to Suppress Breast Cancer Progression and Lung Metastasis. *Cancer Letters*, **424**, 97-108. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.03.029>
- [35] Kartal-Yandim, M., Adan-Gokbulut, A. and Baran, Y. (2016) Molecular Mechanisms of Drug Resistance and Its Reversal in Cancer. *Critical Reviews in Biotechnology*, **36**, 716-726. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1015957>
- [36] Doyle, L.A., Yang, W., Abruzzo, L.V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A.K. and Ross, D.D. (1998) A Multidrug Resistance Transporter from Human MCF-7 Breast Cancer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 15665-15670. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15665>
- [37] 吴新刚, 彭姝彬, 黄谦. 乳腺癌耐药蛋白基因的转录调控机制[J]. 遗传, 2012, 34(12): 1529-1536.
- [38] Singh, A., Wu, H.L., Zhang, P., Happel, C., Ma, J.F. and Biswal, S. (2010) Expression of ABCG2 (BCRP) Is Regulated by Nrf2 in Cancer Cells That Confers Side Population and Chemoresistance Phenotype. *Molecular Cancer Therapeutics*, **9**, 2365-2376. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0108>
- [39] 张彦收, 唐甜甜, 周涛, 王新乐, 刘运江. BCRP 和 Ki-67 与乳腺癌新辅助化疗疗效的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(16): 2588-2591.
- [40] 张志鹏, 张喜平. 耐药基因的表达与乳腺癌化疗疗效的关系[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(3): 328-331. <https://doi.org/10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2019.03.034>
- [41] Sha, H., Zou, R., Lu, Y., *et al.* (2023) NBDHEX Re-Sensitizes Adriamycin-Resistant Breast Cancer by Inhibiting Glutathione S-Transferase pi. *Cancer Medicine*, **12**, 5833-5845. <https://doi.org/10.1002/cam4.5370>
- [42] Tang, X., Wang, H., Fan, L., *et al.* (2011) Luteolin Inhibits Nrf2 Leading to Negative Regulation of the Nrf2/ARE Pathway and Sensitization of Human Lung Carcinoma A549 Cells to Therapeutic Drugs. *Free Radical Biology and Medicine*, **50**, 1599-1609. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.008>
- [43] Sabzichi, M., Hamishehkar, H., Ramezani, F., *et al.* (2014) Luteolin-Loaded Phytosomes Sensitize Human Breast Carcinoma MDA-MB 231 Cells to Doxorubicin by Suppressing Nrf2 Mediated Signalling. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, **15**, 5311-5316. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.13.5311>
- [44] Barbano, R., Muscarella, L.A., Pasculli, B., *et al.* (2013) Aberrant Keap1 Methylation in Breast Cancer and Association with Clinicopathological Features. *Epigenetics*, **8**, 105-112. <https://doi.org/10.4161/epi.23319>
- [45] Tserga, A., Michalopoulos, N.V., Levidou, G., *et al.* (2012) Association of Aberrant DNA Methylation with Clinicopathological Features in Breast Cancer. *Oncology Reports*, **27**, 1630-1638.
- [46] Ghareghomi, S., Habibi-Rezaei, M., *et al.* (2022) Nrf2 Modulation in Breast Cancer. *Biomedicines*, **10**, Article No. 2668. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102668>
- [47] Jin, J.M., Qiu, S.P., Wang, P., Liang, X.H., Huang, F., Wu, H., *et al.* (2019) Cardamonin Inhibits Breast Cancer Growth by Repressing HIF-1 α -Dependent Metabolic Reprogramming. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, **38**, Article No. 377. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1351-4>
- [48] Wei, Y.Z., Liu, D.Y., Jin, X.X., *et al.* (2016) PA-MSHA Inhibits the Growth of Doxorubicin-Resistant MCF-7/ADR Human Breast Cancer Cells by Downregulating Nrf2/p62. *Cancer Medicine*, **5**, 3520-3531. <https://doi.org/10.1002/cam4.938>
- [49] Dong, J., Li, Y., Xiao, H., *et al.* (2018) Cordycepin Sensitizes Breast Cancer Cells toward Irradiation through Elevating ROS Production Involving Nrf2. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **364**, 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.12.006>