DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0877 文章编号 1671-8852(2025)09-1137-09

基于糖酵解相关基因构建T细胞耗竭诊断模型并联合临床特征预测乳腺癌预后

唐美慧[1] 杨观虎[2] 安 超[1]
[1]北京中医药大学 北京 100029；
[2]俄亥俄大学 美国 俄亥俄州 雅典 45701

摘要 目的：基于糖酵解相关基因建立T细胞耗竭（TEX）诊断模型并验证其准确性，同时结合糖酵解相关基因、TEX相关基因和临床特征构建乳腺癌预后风险评估模型。方法：从癌症基因组图谱（TCGA）下载乳腺癌患者的RNA-seq数据和临床信息，根据已知TEX相关基因，通过单样本基因集富集分析（ssGSEA）评估患者样本的TEX评分，利用9种机器学习方法训练并构建糖酵解相关基因的TEX诊断模型。结合糖酵解和TEX相关基因构成基因表达矩阵，以是否患癌作为分组信息，使用limma包筛选样本的差异基因，结合临床特征使用单因素Cox回归分析其生存时间，通过基因本体（GO）分析和京都基因和基因组百科全书（KEGG）分析探索这些基因参与的生物学过程和信号转导通路。采用多因素Cox回归分析建模，绘制Kaplan-Meier曲线对高低风险组进行生存分析并绘制第1年至第5年的受试者工作特征（ROC）曲线验证模型可靠性。结果：糖酵解相关基因的TEX诊断模型有较高的识别准确度，差异基因筛选得到90个基因，单因素Cox分析得到8个（*ACSS2*、*ALDH3A1*、*CHPF*、*ALDH2*、*ELF3*、*CACNA1H*、*NFKBIE*、*LTB*）与细胞醛代谢、醇代谢、糖酵解、氨基酸代谢、丙酮酸代谢等过程相关的特征基因。多因素Cox分析发现，其中4个基因（*ACSS2*、*ALDH3A1*、*CHPF*、*ALDH2*）和年龄≥70岁是独立风险因素，Kaplan-Meier生存分析和ROC曲线表明该模型具有良好的预测性能。结论：基于糖酵解相关基因的TEX诊断模型及由基因和临床特征构建的乳腺癌预后风险模型，对患者生存状态和生存时间的预测具有较好的参考价值。

关键词 T细胞耗竭；乳腺癌；糖酵解；预后模型
中图分类号 R273
文献标识码 A 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

T cell exhaustion diagnostic model based on glycolysis-related genes and combined with clinical features to predict the prognosis of breast cancer

TANG Meihui[1], YANG Guanhu[2], AN Chao[1]
[1]Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
[2]Ohio University, Athens 45701, OH, United States

Abstract

Objective: To establish a diagnostic model for T-cell exhaustion (TEX) based on glycolysis-related genes and validate its accuracy, and to construct a prognostic risk assessment model for breast cancer by integrating glycolysis-related genes, TEX-related genes, and clinical features. **Methods:** The RNA-seq data and clinical information of breast cancer patients were downloaded from the Cancer Genome Atlas (TCGA). According to the known TEX-related genes, the TEX

作者简介：唐美慧，女，1999—，医学硕士生，主要从事中西医结合防治肿瘤的研究，E-mail:18801315110@163.com
通信作者：安超，女，1981—，医学博士，副主任医师，主要从事中西医结合防治肿瘤的研究，E-mail:annie_bucm@126.com

score of the patient sample was evaluated by single sample gene set enrichment analysis (ssGSEA). Nine machine learning methods were used to train and construct the TEX diagnosis model of glycolysis-related genes. The gene expression matrix was constructed by combining glycolysis and TEX-related genes, and the cancer was used as the grouping information. The limma package was used to screen the differential genes of the samples, and the single factor cox regression analysis of individual survival time was performed on the differential genes and clinical features. Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were used to determine the biological processes and signal transduction pathways involved in these genes. Subsequently, multivariate Cox regression analysis modeling was performed, and Kaplan-Meier curves were drawn to perform survival analysis on high and low risk groups to verify the accuracy of the model. Receiver operating characteristic (ROC) curves from the first to fifth years were drawn to verify the reliability of the model. **Results:** The TEX diagnostic model of glycolysis-related genes had high identification accuracy, and differential gene screening yielded 90 genes, and Cox analysis yielded eight genes (*ACSS2, ALDH3A1, CHPF, ALDH2, ELF3, CACNA1H, NFKBIE,* and *LTB*) associated with cellular aldehyde metabolism, alcohol metabolism, glycolysis, amino acid metabolism, pyruvate metabolism and other processes. Multifactorial Cox analysis revealed that four of the genes (*ACSS2*, *ALDH3A1*, *CHPF*, and *ALDH2*) and age ⩾70 years were independent risk factors, and Kaplan-Meier survival analysis and ROC curves demonstrated that the model had good predictive performance. **Conclusion:** The TEX diagnostic model based on glycolysis-related genes and the prognostic risk model for breast cancer constructed from genes and clinical features are good references for the prediction of patients′ survival time and status.

Key Words T Cell Exhaustion; Breast Cancer; Glycolysis; Prognostic Model

根据国际癌症研究机构的最新统计,2022年全球约有230万乳腺癌新发病例和66万死亡病例,乳腺癌已成为目前最常诊断出的癌症之一,也是造成女性癌因性死亡的首要疾病[1]。乳腺癌具有显著的组织学和分子亚型异质性,因此其对不同治疗方法的敏感性存在差异。随着分子生物学技术的不断进步,免疫治疗已极大地改善了乳腺癌患者预后[2-3]。$CD8^+$ T细胞作为免疫治疗的细胞基础,具有直接杀伤肿瘤细胞和分泌抗肿瘤因子的作用。然而,在肿瘤微环境中,$CD8^+$ T细胞持续受到抗原刺激会分化为$CD8^+$ T耗竭细胞,该过程称为T细胞耗竭(T cell exhaustion,TEX),表现为增殖潜力、效应功能显著减退[4-5]。TEX是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一,逆转TEX是重新唤起免疫细胞抗肿瘤活力和逆转肿瘤耐药的关键策略[6-8]。因此,必须深入研究TEX的发生机制,发掘潜在靶点以监测和干预肿瘤发展。

在肿瘤微环境中,$CD8^+$ T耗竭细胞的葡萄糖摄取显著减少,其代谢功能逐渐丧失[9]。糖酵解(glycolysis)是细胞在应激状态下将葡萄糖转化为乳酸和少量ATP的过程,能替代氧化磷酸化为$CD8^+$ T细胞活化后的进一步增殖提供能量[10]。糖酵解的失调对TEX具有预示意义。最新研究[9]发现,线粒体功能障碍通过缺氧诱导因子(HIF)-1α介导的糖酵解重编程促进前体T细胞向终末衰竭T细胞转变。RNA测序评估显示,程序性死亡1(PD-1)受体介导糖酵解和氧化磷酸化失衡可导致$CD8^+$ T细胞线粒体发生严重的功能和结构变化,进而导致TEX,而阻断PD-1和逆转TEX的关键是糖酵解代谢恢复[10-11]。已有研究[12]阐明,卵巢癌的$CD8^+$ T耗竭细胞的基因特征可以用于预测癌症预后,且与糖酵解有关。在乳腺癌领域,实验[13]发现通过提高乳腺肿瘤的肥胖小鼠的糖酵解和$CD8^+$T效应细胞功能可以抑制乳腺肿瘤的发展,这证明了糖酵解和TEX共同影响乳腺癌预后。研究[14]还证实了糖酵解相关基因可以用于三阴性乳腺癌的临床预后风险评估。然而,目前尚缺乏探索性研究来验证糖酵解对TEX的诊断意义,也从未有研究结合糖酵解与TEX共同评估乳腺癌的预后风险。

本研究旨在基于糖酵解相关基因以多种机器学习的方法构建TEX诊断模型,并结合糖酵解相关基因和TEX相关基因以及患者临床特征构建乳腺癌预后模型,以期帮助临床利用基因筛查的手段监

测和评估乳腺癌预后，为探索乳腺癌免疫治疗新靶点提供新思路。

1　资料与方法

1.1　原始数据获取与处理　从TCGA数据库（The Cancer Genome Atlas）（https://xenabrowser. net/datapages/）下载乳腺癌数据集，获得了1 218个样本（包括1 104个肿瘤样本和114个正常样本）的临床信息和RNA-seq数据［为便于计算将基因表达量取$\log_2(x+1)$变换］。收集的临床信息包括年龄（＜50岁、50～69岁、≥70岁），临床分期（Stage Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅹ），M分期（M0、M1、MX）、N分期（N0、N1、N2、N3、NX）、T分期（T1、T2、T3、T4、TX）、生存状态、生存时间7项。从分子标签数据库（The Molecular Signatures Database，MisgDB）获取294个糖酵解相关基因（已去除重复基因）。基于ZHANG等[15]得到的40个TEX相关基因作为TEX评分依据。

1.2　诊断模型构建与验证　通过ssGSEA（single sample gene set enrichment analysis）算法基于40个TEX相关基因评估1 218个样本的基因表达评分，获得各样本的TEX评分，取评分中位数划分为高、低两组作为训练的标签。将294个糖酵解相关基因表达作为机器学习的输入特征，使用Python的“sklearn”库进行支持向量机、线性支持向量机、极端随机树、随机森林、K近邻、多层感知机、高斯朴素贝叶斯、线性判别分析、二次判别分析共9种机器学习构建二分类模型，针对每种机器学习方法调整训练参数以预测TEX高低组的准确度，最后通过五折交叉验证确保模型的可靠性。

1.3　差异基因筛选与基因表达状态分析　使用“limma”包基于个体生存状态进行糖酵解相关基因和TEX相关基因的差异基因筛选（以变化倍数$|\log_2FC|\geqslant1$且$P<0.05$作为差异基因标准）。使用“pheatmap”包绘制热图，使用“ggplot2”包绘制火山图。

1.4　预后特征基因与临床特征筛选　使用“survival”包进行个体生存时间和生存状态的单因素Cox回归分析，并绘制风险比的森林图。其中基因为数值型数据，临床特征为因子型数据，临床特征以每个特征的第一类即年龄＜50岁、Stage Ⅰ、M0、N0、T1作为基准变量，剔除临床特征缺失或不明确的样本数据，将得到的结果依据$P<0.05$过滤，保证所筛选基因和临床特征的可靠性。

1.5　预后特征基因富集分析　使用“clusterProfiler”包对预后特征基因进行GO（Gene Ontology）分析和KEGG（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes）分析。使用“enrichplot”包实现分析结果可视化。其中GO的计算范围包括生物过程（BP）、细胞组成（CC）、分子功能（MF）。

1.6　预后模型构建与验证　使用“survival”包进行个体生存时间和生存状态的多因素Cox回归分析，得到每个因素的系数和基线风险$h_0(t)$，按照以下公式构建乳腺癌风险评估模型。

$$h(t)=h_0(t)e^{\sum_{i=1}^{k}\beta_i x_i}$$

其中有k个因素x，第i个因素的系数为β_i，$h(t)$为最终风险评分。将多因素Cox分析得到的结果使用“regplot”包作列线图，并绘制风险比的森林图。将所有计算得到的风险评分取中值并划分为高、低风险组进行Kaplan-Meier生存分析。使用“ggplot2”包绘制生存曲线评估模型准确性；使用“timeROC”包得到时间依赖的受试者工作特征（Receiver Operating Characteristic，ROC）曲线和曲线下面积（area under the curve，AUC）评估模型的可靠性。

1.7　统计学分析　使用Python环境（版本3.8）构建所有的机器学习模型，建立TEX高低组别的诊断模型。使用R语言环境（版本4.4.1）筛选和验证基因，以双侧$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　糖酵解相关基因对TEX具有诊断意义　9种机器学习构建的TEX诊断模型在经过参数调整后都具有较高的识别准确度。将每种机器学习模型重复运行5次并输出取平均值发现，线性支持向量机（容忍度为10^{-4}且正则化参数为0.01）达到最高的平均识别准确度93%，其AUC也为最高值98%（表1）。9种机器学习得到的ROC曲线均显示出较高的准确度（图1）。由于线性支持向量机正则化参数的设置允许模型在一定范围内的误分类，在一定程度上能减小模型的复杂度与减少过拟合情况，整体上能够增强模型的鲁棒性，可能获得更好的泛化性能。

2.2　差异基因筛选与基因表达状态　经过筛选后最终得到90个差异基因，其中糖酵解相关基因77个，TEX相关基因13个。按照上、下调分类，上调且显著的基因54个，下调且显著的基因36个（图2A、2B）。

2.3　预后特征基因与临床特征筛选　剔除部分临床特征缺失的数据后，最终得到1 023个有效数据

表1 机器学习诊断模型结果

模型	平均准确率	平均*AUC*
支持向量机	0.85±0.02	0.94±0.01
线性支持向量机	0.93±0.02	0.98±0.01
极端随机树	0.89±0.02	0.97±0.01
随机森林	0.91±0.03	0.97±0.01
K近邻	0.76±0.02	0.76±0.02
多层感知机	0.83±0.03	0.93±0.03
高斯朴素贝叶斯	0.79±0.01	0.88±0.01
线性判别分析	0.85±0.02	0.93±0.01
二次判别分析	0.70±0.02	0.79±0.03

样本,结合90个差异基因与5项临床特征,使用单因素Cox生存分析后得到8个预后特征基因,包括6个糖酵解相关基因*ACSS2*、*ALDH3A1*、*CHPF*、*ALDH2*、*ELF3*、*CACNA1H*和2个TEX相关基因*NFKBIE*、*LTB*,其中高表达的*ACSS2*、*ALDH3A1*、*ALDH2*、*NFKBIE*、*ELF3*、*LTB*基因与较低的预后不良风险相关联,而高表达的*CHPF*和*CACNA1H*基因与更高的预后不良风险关联(图3A)。临床特征中,年龄≥70岁、Stage Ⅲ、Stage Ⅳ、M1、N1、N2、N3和T4患者有更高的预后不良风险(图3B)。

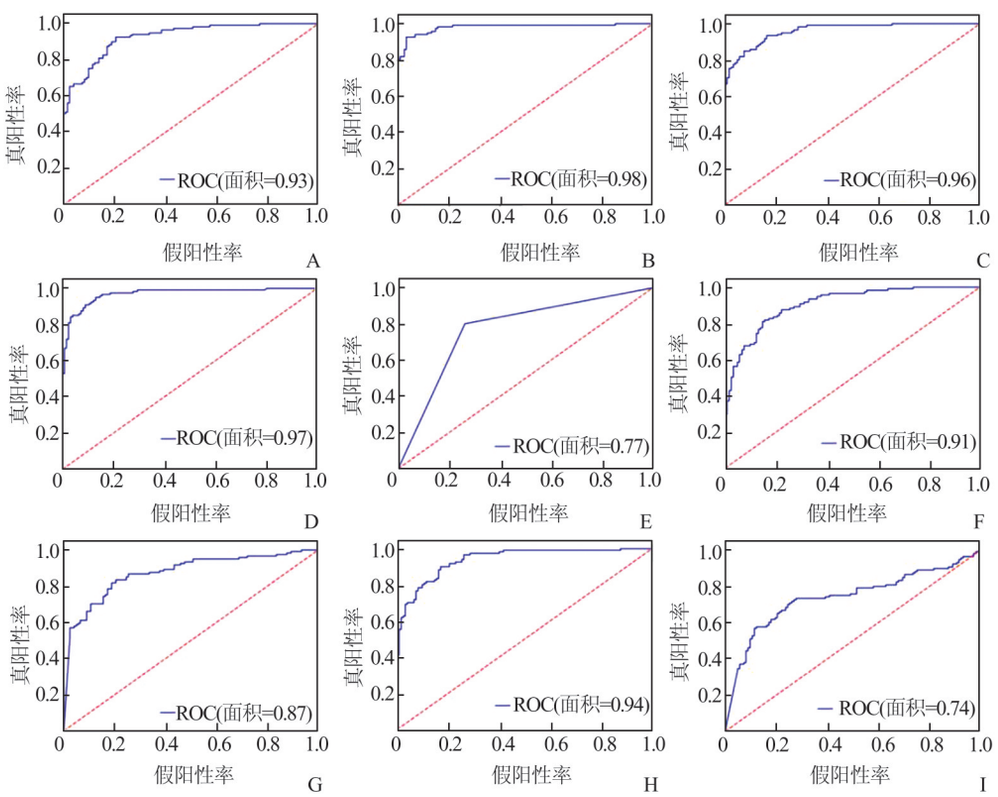


图1 9种基于机器学习构建的TEX诊断模型ROC曲线

A. 支持向量机ROC曲线;B. 线性支持向量机ROC曲线;C. 极端随机树ROC曲线;D. 随机森林ROC曲线;E. K近邻ROC曲线;F. 多层感知机ROC曲线;G. 高斯朴素贝叶斯ROC曲线;H. 线性判别分析ROC曲线;I. 二次判别分析ROC曲线

2.4 预后特征基因富集分析结果 将*ACSS2*、*ALDH3A1*、*CHPF*、*ALDH2*、*ELF3*、*CACNA1H*、*NFKBIE*和*LTB*这8个预后特征基因进行GO富集分析和KEGG通路富集分析。通过GO富集分析得到的主要生物过程包括细胞醛代谢与乙醇代谢过程,主要的细胞组分包括线粒体基质,主要的分子功能包括醛脱氢酶NAD^+与$NAD(P)^+$活性和作用于供体的醛基或氧代基团的氧化还原酶活性(图4A)。通过KEGG通路富集分析得到的主要通路包括糖酵解/糖异生、组氨酸代谢、β-丙氨酸代谢和丙酮酸代谢(图4B)。

2.5 预后模型显示出较好的准确度和可靠性 将过滤得到的8个基因与5项临床特征进行多因素Cox分析,同时作列线图,以3年、5年、10年三个时间点作为预测时间点,以随机一位患者数据作为观测样本,显示其总分与生存概率的关系(图5)。根据多因素Cox分析得到的结果进一步得出*ACSS2*、*ALDH3A1*、*CHPF*、*ALDH2*和年龄≥70岁是5个独立风险因素(图6),绘制Kaplan-Meier生存曲线发现高风险组的生存时间显著低于低风险组,可证明模型准确度(图7A);时间依赖的ROC曲线显示第1至5年的5个采样时间节点的*AUC*值均高于

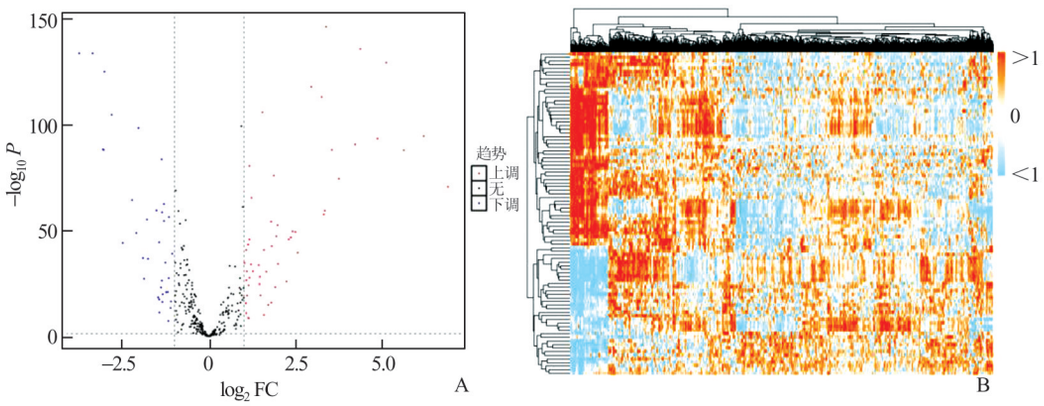


图 2　差异基因的表达状态

A. 差异基因表达火山图；B. 差异基因表达热图

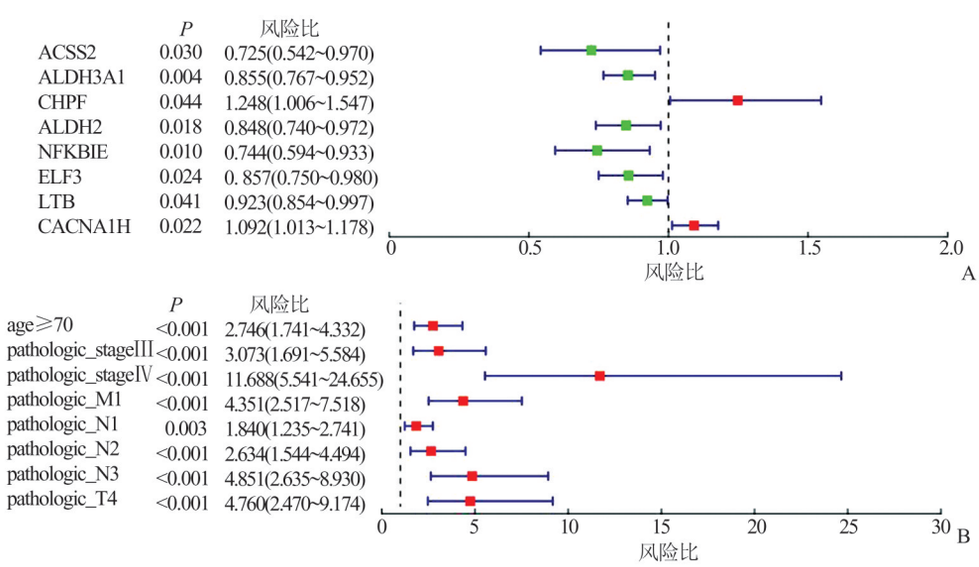


图 3　单因素 Cox 分析结果森林图

A. 数值型变量单因素 Cox 分析结果森林图；B. 因子型变量单因素 Cox 分析结果森林图

70%，证明该预测模型有较好的可靠性（图 7B）。

3　讨论

乳腺癌发病率和患病率居高不下，其造成的死亡率在过去二十年内显著上升，已经成为威胁全球女性健康的重要疾病[16-17]。免疫治疗因其精准靶向治疗的作用越来越受到医学研究者的重视，在乳腺癌治疗领域发挥了不可忽视的作用，但仍然存在肿瘤耐药和预后不良的情况[18]。$CD8^+$ T 细胞作为免疫治疗的重要细胞基础在肿瘤微环境中被极大地抑制了免疫功能，如何逆转 TEX 已经成为肿瘤免疫治疗的重要课题[19-20]。糖酵解是 $CD8^+$ T 细胞活化产生免疫效应的重要能量途径，其功能失调将导致 $CD8^+$ T 细胞功能障碍甚至进一步诱导细胞耗竭[9]。糖酵解的恢复和增强可以一定程度上恢复 $CD8^+$ T 细胞免疫效应[21-22]。因此，本研究试图基于糖酵解相关基因识别 TEX，并发掘可能的基因靶点以提供临床改善乳腺癌预后新思路。

本研究利用 9 种机器学习方法构建和验证了糖酵解的 TEX 诊断模型，并通过构建糖酵解相关基因与 TEX 相关基因对乳腺癌预后的预测模型得出 8 个基因和 5 项临床特征对乳腺癌预后具有显著的影响。高低风险组的 Kaplan-Meier 生存曲线表明本研究所构建的预后模型在风险预测上具有较好的准确性，时间依赖的 ROC 曲线该模型在第 1 年至第 5 年的 5 个采样时间节点具有较好的可靠性。

经筛选得到的预后相关特征基因包括 6 个糖酵解相关基因 *ACSS2*、*ALDH3A1*、*CHPF*、*ALDH2*、*ELF3*、*CACNA1H*，以及 2 个 TEX 相关基因 *NFKBIE*、*LTB*。其中高表达的 *ACSS2*、*ALDH3A1*、*AL-*

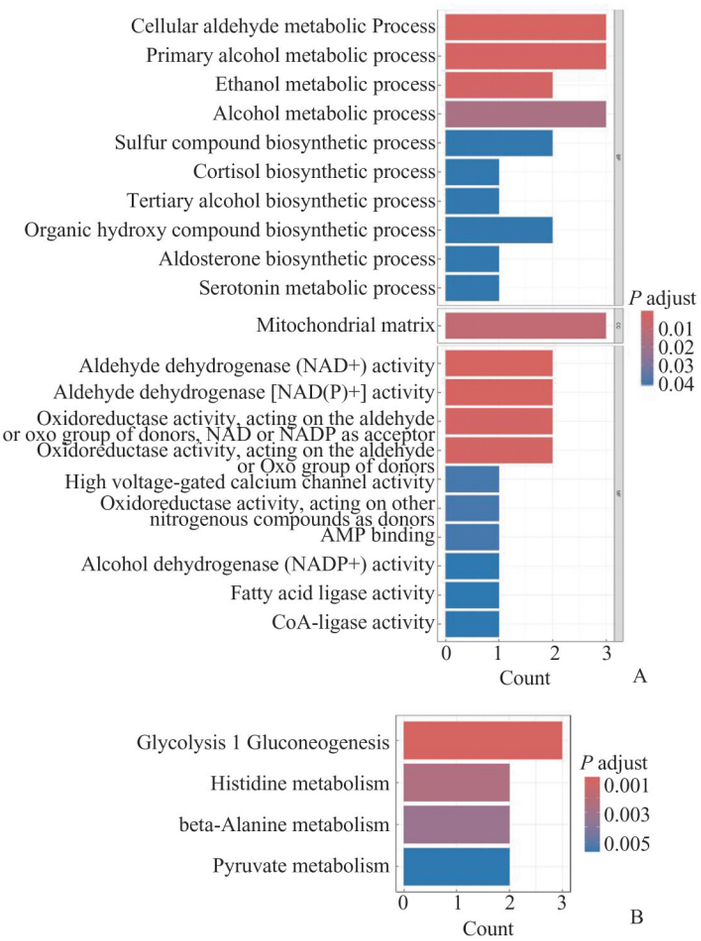


图 4　富集分析结果

A. GO 富集分析柱状图;B. KEGG 富集分析柱状图

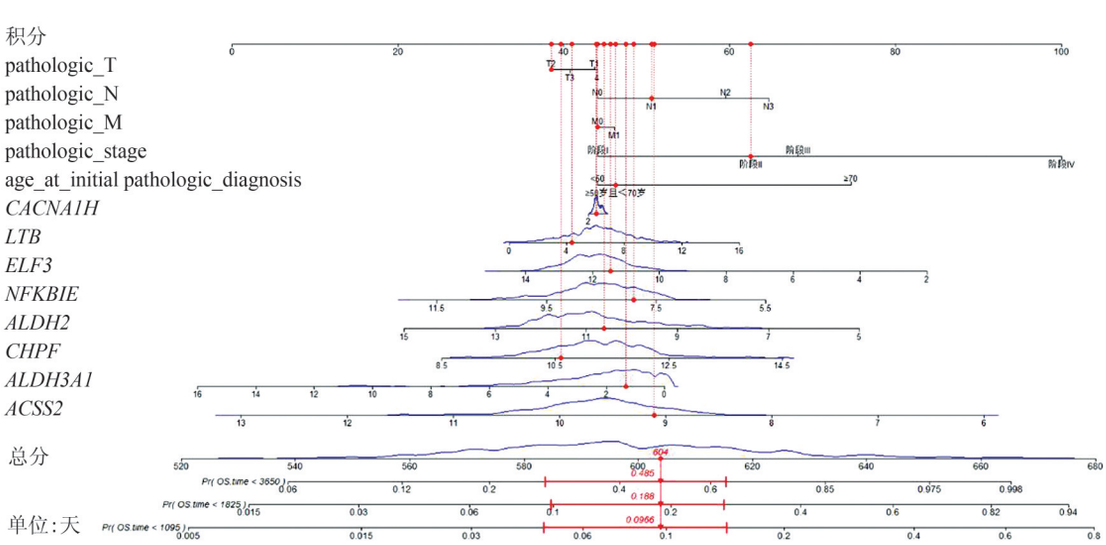


图 5　多因素 Cox 分析结果的列线图

DH2、*NFKBIE*、*ELF3*、*LTB* 基因与较低的预后不良风险相关联,而高表达的 *CHPF* 和 *CACNA1H* 基因与更高的不良预后风险相关联。这些基因涉及的生物过程主要包括细胞醛代谢、初级酒精代谢与乙醇代谢过程,通路包括糖酵解、组氨酸代谢、β-丙氨酸代谢和丙酮酸代谢。*ACSS2* 基因编码的乙酰辅酶 A 合成酶 2 使细胞在缺氧状态下发生糖酵解,但缺乏乙酰辅酶 A 时催化细胞摄取外界乙酸盐转

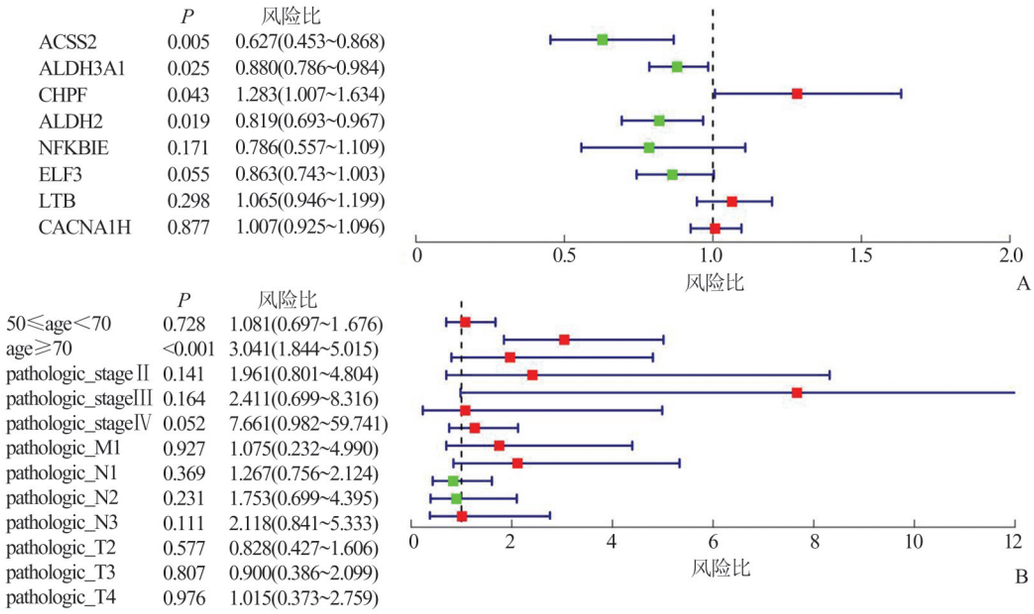


图 6　多因素 Cox 分析结果森林图

A. 数值型变量多因素 Cox 分析结果森林图；B. 因子型变量多因素 Cox 分析结果森林图

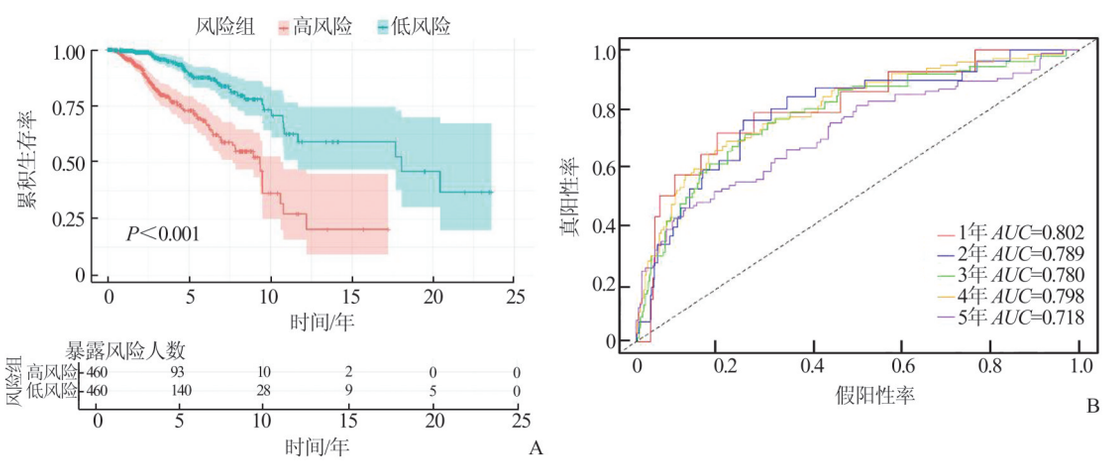


图 7　预后模型可靠性的验证

A. 高低风险组的 Kaplan-Meier 生存曲线；B. 时间依赖的 ROC 曲线

化为乙酰辅酶 A，为细胞正常生命活动提供碳源，在大多数肿瘤中参与组蛋白和基因的乙酰化，并促进脂质等生物大分子的合成[23-24]。乙醛脱氢酶能将有毒的乙醛催化转变为无害的乙酸，*ALDH3A1* 编码的乙醛脱氢酶 3A1 被认为是细胞抗氧化防御和调节细胞周期的重要组成部分[25]，*ALDH2* 编码的乙醛脱氢酶 2 参与包括 mTOR 在内的各种信号分子的调节[26]，与包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤相关[27-31]。*NFKBIE* 基因编码一种能抑制 NF-κB 通路诱导免疫逃逸的抑制剂 IκBε，该基因的缺失与恶性肿瘤不良预后相关[32-34]。*ELF3* 编码的 E74 样因子 3 是一种转录因子，在乳腺癌中促进 HER-2 表达并抑制 Erα 表达起到抑制癌症发展的作用[35-36]。*LTB* 基因编码的淋巴毒素 β 与肿瘤高内皮小静脉的高密度相关，参与介导 T 淋巴细胞的外渗[37]，*LTB* 表达的丧失可能是乳腺癌进展过程中的关键步骤[38]。*CHPF* 基因编码的软骨素聚合因子是一种参与硫酸软骨素延长的酶，乳腺癌中 *CHPF* 的上调会促进癌细胞的恶性行为，并与乳腺癌较差的生存率相关[39]。*CACNA1C* 基因编码 L-型钙通道（L-type calcium channel，LTCC）α-1C 亚型，可能通过调控间歇性钙流激活 p38 信号以介导乳腺癌抑制作用[40]。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究为回顾性研究，尚缺乏前瞻性研究进行验证。其次，本研究样本仅来自 TGCA 数据库，暂未广纳其他数据来源。第三，本研究回顾了糖酵解及 TEX 相关基因

影响乳腺癌预后的部分机制,但未进行实验来发掘这些特征基因在疾病中的深层机制。

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] BUONO G, CAPOZZI M, CAPUTO R, et al. CAR-T cell therapy for breast cancer: Current status and future perspective[J]. Cancer Treat Rev, 2025, 133: 102868.

[3] FREEMAN J Q, HUO D Z, SHUBECK S P, et al. Trends and disparities in the use of immunotherapy for triple-negative breast cancer in the US[J]. JAMA Netw Open, 2025, 8(2): e2460243.

[4] BAESSLER A, VIGNALI D A A. T cell exhaustion [J]. Annu Rev Immunol, 2024, 42(1): 179-206.

[5] KANG K, LIN X, CHEN P, et al. T cell exhaustion in human cancers[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(5): 189162.

[6] PARK J S, GAZZANIGA F S, WU M, et al. Targeting PD-L2-RGMb overcomes microbiome-related immunotherapy resistance[J]. Nature, 2023, 617(7960): 377-385.

[7] RUFFIN A T, LI H, VUJANOVIC L, et al. Improving head and neck cancer therapies by immunomodulation of the tumour microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(3): 173-188.

[8] KALLIES A, ZEHN D, UTZSCHNEIDER D T. Precursor exhausted T cells: Key to successful immunotherapy?[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(2): 128-136.

[9] WU H, ZHAO X F, HOCHREIN S M, et al. Mitochondrial dysfunction promotes the transition of precursor to terminally exhausted T cells through HIF-1α-mediated glycolytic reprogramming[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6858.

[10] LIU Q, LIU Z H, ZHANG X, et al. Revisiting of cancer immunotherapy: Insight from the dialogue between glycolysis and PD-1/PD-L1 axis in the tumor microenvironment[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(3): 1202-1221.

[11] OGANDO J, SÁEZ M E, SANTOS J, et al. PD-1 signaling affects cristae morphology and leads to mitochondrial dysfunction in human $CD8^+$ T lymphocytes[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 151.

[12] CHEN R J, ZHENG Y C, FEI C, et al. Machine learning developed a $CD8^+$ exhausted T cells signature for predicting prognosis, immune infiltration and drug sensitivity in ovarian cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 5794.

[13] ZHANG C Y, CHANYU Y, HERRMANN A, et al. STAT3 activation-induced fatty acid oxidation in $CD8^+$ T effector cells is critical for obesity-promoted breast tumor growth[J]. Cell Metab, 2020, 31(1): 148-161. e5.

[14] RUAN Y X, TANG Q, QIAO J H, et al. Identification of a novel glycolysis-related prognosis risk signature in triple-negative breast cancer[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1171496.

[15] ZHANG Z C, CHEN L, CHEN H Y, et al. Pan-cancer landscape of T-cell exhaustion heterogeneity within the tumor microenvironment revealed a progressive roadmap of hierarchical dysfunction associated with prognosis and therapeutic efficacy[J]. EBioMedicine, 2022, 83: 104207.

[16] KASHYAP D, PAL D, SHARMA R, et al. Global increase in breast cancer incidence: Risk factors and preventive measures[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 9605439.

[17] AZAMJAH N, SOLTAN-ZADEH Y, ZAYERI F. Global trend of breast cancer mortality rate: A 25-year study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20(7): 2015-2020.

[18] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2021, 384(16): 1529-1541.

[19] WANG Q D, QIN Y, LI B. $CD8^+$ T cell exhaustion and cancer immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2023, 559: 216043.

[20] GUMBER D, WANG L D. Improving CAR-T immunotherapy: Overcoming the challenges of T cell exhaustion [J]. eBioMedicine, 2022, 77: 103941.

[21] SHI Y Z, KOTCHETKOV I S, DOBRIN A, et al. GLUT1 overexpression enhances CAR T cell metabolic fitness and anti-tumor efficacy[J]. Mol Ther, 2024, 32(7): 2393-2405.

[22] LI W Y, CHEN J N, GUO Z G. Targeting metabolic pathway enhance CAR-T potency for solid tumor[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143: 113412.

[23] LING R, CHEN G, TANG X, et al. Acetyl-CoA synthetase 2(ACSS2): A review with a focus on metabolism and tumor development[J]. Discov Oncol, 2022, 13(1): 58.

[24] JUNG K H, LEE S J, KIM H S, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 contributes to a better prognosis for liver cancer by switching acetate-glucose metabolism[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(3): 721-733.

[25] TAHILIANI H, DHAYALAN A, LI M C, et al. Aldehyde dehydrogenases as drug targets for cancer: SAR and structural biology aspects for inhibitor design[J]. Bioorg Chem, 2025, 154: 108019.

[26] TAN X, CHEN Y F, ZOU S Y, et al. ALDH2 atten-

uates ischemia and reperfusion injury through regulation of mitochondrial fusion and fission by PI3K/AKT/mTOR pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195: 219-230.

[27] TAO Y, WANG Q, GUO S C, et al. m6A related metabolic genes in breast cancer and their relationship with prognosis[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 148: 114121.

[28] BALDARI S, ANTONINI A, DI ROCCO G, et al. Expression pattern and prognostic significance of aldehyde dehydrogenase 2 in lung adenocarcinoma as a potential predictor of immunotherapy efficacy[J]. Cancer Innov, 2024, 4(1): e149.

[29] FERRARA B, BOURGOIN-VOILLARD S, HABERT D, et al. Matrix stiffness regulates the protein profile of extracellular vesicles of pancreatic cancer cell lines[J]. Proteomics, 2024, 24(23-24): e2400058.

[30] CHEN H, SUN W, XIE M X, et al. Integrated bioinformatics analysis and experimental validation to understand tryptophan metabolism-related genes in hepatocellular carcinoma[J]. J Cancer, 2024, 15(15): 4879-4892.

[31] WANG L X, ZHOU X, YAN H S, et al. Deciphering the role of tryptophan metabolism-associated genes *ECHS1* and ALDH2 in gastric cancer: Implications for tumor immunity and personalized therapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1460308.

[32] BONATO A, CHAKRABORTY S, BOMBEN R, et al. NFKBIE mutations are selected by the tumor microenvironment and contribute to immune escape in chronic lymphocytic leukemia[J]. Leukemia, 2024, 38(7): 1511-1521.

[33] DELLA-VALLE V, ROOS-WEIL D, SCOURZIC L, et al. Nfkbie-deficiency leads to increased susceptibility to develop B-cell lymphoproliferative disorders in aged mice[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(3): 38.

[34] BORDINI J, LENZI C, FRENQUELLI M, et al. IκBε deficiency accelerates disease development in chronic lymphocytic leukemia[J]. Leukemia, 2024, 38(6): 1287-1298.

[35] NAKAMURA T, NISHIKAWA Y, SHIOKAWA M, et al. ELF3 suppresses gallbladder cancer development through downregulation of the EREG/EGFR/mTOR complex 1 signalling pathway[J]. J Pathol, 2023, 261(1): 28-42.

[36] JU Y H, FANG S, LIU L, et al. The function of the ELF3 gene and its mechanism in cancers[J]. Life Sci, 2024, 346: 122637.

[37] MENZEL L, ZSCHUMMEL M, CROWLEY T, et al. Lymphocyte access to lymphoma is impaired by high endothelial venule regression[J]. Cell Rep, 2021, 37(4): 109878.

[38] MARCHETTI P, ANTONOV A, ANEMONA L, et al. New immunological potential markers for triple negative breast cancer: IL18R1, CD53, TRIM, Jaw1, LTB, PTPRCAP[J]. Discov Oncol, 2021, 12(1): 6.

[39] LI W W, LIU B, DONG S Q, et al. Bioinformatics and experimental analysis of the prognostic and predictive value of the CHPF gene on breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 856712.

[40] SHARMA S, WU S Y, JIMENEZ H, et al. Ca^{2+} and CACNA1H mediate targeted suppression of breast cancer brain metastasis by AM RF EMF[J]. EBioMedicine, 2019, 44: 194-208.

（2024-11-13 收稿）
编辑　袁　靓