

• 专题研究:肿瘤 •

## 从代谢与免疫视角解析乳腺癌肿瘤微环境:精准医学的挑战与机遇

刘进宇, 段佳文, 张志生\*

河北北方学院附属第一医院乳腺外科, 河北 张家口 075000

**[摘要]** 乳腺癌作为全球女性最常见的恶性肿瘤,其治疗面临长期预后较差的挑战,尽管近年来乳腺癌患者5年生存率已显著提升,但三阴性乳腺癌等特定亚型的疗效仍有待突破。文章从代谢与免疫视角深入探讨了乳腺癌微环境的复杂机制,指出代谢重编程和免疫逃逸在乳腺癌进展中的关键作用,其中肿瘤细胞通过 Warburg 效应产生大量乳酸,不仅为自身增殖提供能量,还通过酸化微环境抑制 T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤活性。不同亚型乳腺癌在代谢和免疫特征上表现出显著差异,为精准医学提供了新视角。文章分析了乳腺癌肿瘤微环境中的代谢与免疫互作网络,强调了乳酸、脂质代谢产物等在免疫抑制中的作用,讨论了精准医学在乳腺癌治疗中因患者异质性和生物标志物开发不足带来的挑战。文章探讨了乳腺癌肿瘤微环境中的分子机制,分析了精准医学面临的关键问题,并展望了未来可能的研究方向和治疗策略。

**[关键词]** 乳腺癌;肿瘤微环境;精准医学;肿瘤代谢;免疫系统

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2026)03-343-12

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN250567

## Deciphering the tumor microenvironment of breast cancer from metabolic and immunological perspectives: challenges and opportunities in precision medicine

LIU Jinyu, DUAN Jiawen, ZHANG Zhisheng\*

Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

**[Abstract]** As a malignant neoplasm exhibiting the highest global incidence among women, breast cancer continues to present significant therapeutic challenges despite markedly enhanced 5-year survival rates. Notably, treatment efficacy for aggressive subtypes such as triple-negative breast cancer remains suboptimal. This comprehensive review elucidates the intricate mechanisms within the breast tumor microenvironment (TME) through integrated metabolic and immunological perspectives, establishing metabolic reprogramming and immune evasion as fundamental drivers of disease progression. Tumor cells execute Warburg effect-mediated lactate overproduction, simultaneously fueling proliferative demands while acidifying the microenvironment to suppress anti-tumor activity of T cells and NK cells. Substantial heterogeneity in metabolic and immune signatures across molecular subtypes creates new paradigms for precision oncology. Our analysis delineates the metabolic-immune crosstalk network within breast TME, emphasizing the immunosuppressive roles of lactate and lipid metabolites. We critically examine translational barriers in precision medicine implementation, particularly addressing unresolved challenges of patient heterogeneity and underdeveloped biomarkers. By systematically exploring TME molecular mechanisms, identifying precision medicine limitations, and projecting future therapeutic trajectories, this review establishes a framework for overcoming current treatment impasses through innovations in combinatorial targeting, predictive modeling, and biomarker discovery.

**[Key words]** breast cancer; tumor microenvironment; precision medicine; tumor metabolism; immune system

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(03): 343-354]

**[基金项目]** 河北省卫计委医学科学研究重点课题(20231418)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: bfyfyzs@163.com (ORCID: 0009-0001-3781-314X)

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在过去几十年中持续攀升<sup>[1]</sup>。尽管手术、化疗和靶向治疗等传统治疗手段取得了一定成效,但乳腺癌患者的长期预后仍面临巨大挑战,尤其是在肿瘤复发和转移阶段。近年来,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的相关研究获得重大突破,揭示了乳腺癌发生、发展和治疗抵抗的重要机制,其中代谢重编程和免疫逃逸尤为关键。乳腺癌细胞通过代谢适应性重塑支持自身生长,并通过代谢产物调节局部免疫状态,实现免疫抑制和免疫逃逸<sup>[2]</sup>。此外,不同亚型乳腺癌的代谢与免疫特征差异显著,这为精准医学的实施提供了新的思路与挑战。文章从代谢与免疫的视角出发,探讨乳腺癌TME中的分子机制,分析当前精准医学中的关键问题,并展望未来可能的研究方向和治疗策略。

## 1 乳腺癌TME的组成与功能

### 1.1 乳腺癌TME的复杂性

乳腺癌TME是一个复杂且动态变化的生态系统,其主要由癌细胞、免疫细胞、基质细胞、血管和淋巴管系统等多种成分共同构成<sup>[3-4]</sup>。癌细胞是TME的核心组成部分,通过代谢重编程、基因突变和分泌多种因子调控周围细胞和基质的功能,从而形成一个支持自身增殖与存活的环境。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)等免疫细胞在TME中表现出复杂的双重作用。一方面,这些免疫细胞可能通过分泌细胞因子和趋化因子抵御肿瘤;另一方面,许多免疫细胞被肿瘤招募并“驯化”为免疫抑制性表型,从而帮助癌细胞逃避免疫系统的攻击<sup>[5]</sup>,包括成纤维细胞[尤其是肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)]、脂肪细胞和间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)在内的基质细胞,通过调控细胞外基质的结构、分泌生长因子以及与癌细胞的直接接触,共同促进肿瘤的生长和侵袭<sup>[6]</sup>。此外,血管和淋巴管系统在TME中也起到了关键作用<sup>[7]</sup>。新生血管通过供应氧气和营养物质支持肿瘤的快速生长,同时也为癌细胞的转移提供了物理通路,淋巴管则是癌细胞淋巴转移的重要途径。TME中各组分之间通过复杂的细胞间信号转导网络相互作用,进一步增加了乳腺癌TME的异质性和动态特性。

乳腺癌TME的动态变化直接影响肿瘤的侵袭

和转移过程。癌细胞可以通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等酶类降解细胞外基质,从而促进其侵袭性迁移。此外,癌细胞分泌的乳酸等代谢产物会通过酸化TME,破坏正常细胞功能并进一步驱动免疫抑制性细胞的活化,从而形成一个支持肿瘤侵袭的环境。在转移过程中,TME中的成纤维细胞和免疫细胞可以通过分泌趋化因子和生长因子吸引癌细胞,并增强其侵袭和迁移能力。血管生成不仅为癌细胞提供生存的基本需求,还通过异常血管壁的高通透性帮助癌细胞进入血液循环。此外,淋巴管的扩展和功能改变为癌细胞提供了淋巴转移的有效通路。乳腺癌亚型不同也与其TME的特性高度相关,例如三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)通常伴有更显著的免疫抑制性TME和高侵袭性,预后更差<sup>[8]</sup>。因此,乳腺癌TME的动态变化不仅是肿瘤进展的重要驱动力,也为研究乳腺癌转移机制和开发靶向疗法提供了新的视角和潜在策略。

### 1.2 代谢与免疫的交互作用

肿瘤代谢重编程是癌细胞在高耗能和缺氧等不利条件下通过改变代谢途径以维持增殖和存活的一种重要适应性机制。这种重编程不仅给乳腺癌细胞自身增殖提供了丰富的驱动力,还通过代谢产物和信号转导深刻影响TME。乳腺癌细胞通常表现出典型的“Warburg效应”,即在有氧条件下优先利用糖酵解代替氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)生成能量<sup>[9]</sup>。这种特殊的代谢策略虽然效率较低,但能快速产生生物合成所需的中间产物,同时大量分泌乳酸,导致局部TME酸化。这种酸性TME不仅抑制正常免疫细胞的功能,还促使基质重塑和血管生成,增强癌细胞的侵袭性<sup>[10]</sup>。此外,乳腺癌细胞还通过脂质代谢重编程实现对营养物质的高效利用,例如增加脂肪酸合成(fatty acid synthesis, FAS)和氧化速率。这一改变不仅为癌细胞提供了膜脂成分和足够的能量,还通过释放氧化应激信号进一步调控肿瘤的免疫逃逸和迁移能力。脂质代谢产物前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)和脂肪酸代谢衍生的细胞因子也对TME中的免疫细胞功能造成显著影响,从而建立一个支持肿瘤发展的局部代谢优势环境<sup>[11]</sup>。

在这种代谢重编程背景下,TME中的免疫细胞(如TAM和T细胞)发生了显著的功能性变化。TAM往往被乳腺癌细胞分泌的乳酸和其他代谢信号“极化”至M2型表型,表现为免疫抑制和促肿瘤

功能,而非抗肿瘤的M1型表型。M2型TAM通过分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )等免疫抑制性细胞因子,进一步抑制了T细胞的活性并促进血管生成。此外,TME中的乳酸还能直接影响T细胞的代谢功能,降低其糖酵解能力,导致效应T细胞(effector T cell, Teff)的功能耗竭,同时促进Treg的扩增,从而削弱抗肿瘤免疫反应。MDSC也在乳腺癌TME中被激活,进一步助长免疫逃逸。总体来看,乳腺癌代谢重编程通过改变免疫细胞的代谢途径和功能,形成了一个以代谢产物为主导的免疫抑制性TME,既支持肿瘤的持续生长和转移,也为靶向代谢与免疫的联合治疗提供了新的研究方向和机遇。

## 2 乳腺癌代谢重编程与免疫调控的分子机制

### 2.1 代谢重编程在乳腺癌中的核心特征

乳腺癌细胞通过代谢重编程适应TME中高耗能、低氧和营养受限等独特条件,以确保其快速增殖和存活能力。葡萄糖代谢重编程是乳腺癌代谢特征的核心表现之一,即使在氧气充足的条件下,乳腺癌细胞仍然优先通过糖酵解生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),同时生成大量代谢中间产物。这种代谢策略尽管效率较低,但能为乳腺癌细胞快速增殖提供合成核苷酸、氨基酸和脂质等生物分子的必要前体物质<sup>[12]</sup>。此外,糖酵解的主要代谢产物乳酸在TME中积累,导致局部酸化,不仅抑制Teff的增殖和细胞毒性,还增强了Treg和TAM的免疫抑制作用。这种乳酸主导的酸性环境进一步削弱了免疫系统的杀伤效能,助长了肿瘤侵袭和转移能力。

脂质代谢重编程在乳腺癌中同样扮演着重要角色。乳腺癌细胞表现出FAS的显著增强和脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)的激活,从而为细胞膜的构建提供原料,同时支持氧化还原平衡和能量供给<sup>[9,13]</sup>。此外,脂质代谢产生的PGE2通过免疫抑制途径直接影响TME中的免疫细胞功能,例如PGE2可以通过作用于树突状细胞和TAM,抑制其抗原提呈能力,促进促肿瘤性M2型TAM的极化<sup>[14]</sup>。此外,谷氨酰胺代谢也是乳腺癌代谢重编程的重要特征之一。谷氨酰胺通过补充三羧酸循环中间产物为细胞提供碳源,并生成 $\beta$ -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸以维持细胞内抗氧化能力<sup>[15]</sup>。谷氨酰胺代谢的增强不仅有助于癌细胞的存活和生长,还间接影响了免疫细胞的代谢适应性和功能。这些关键

代谢途径协同作用,使乳腺癌细胞在代谢层面具备显著优势,同时有助于其侵袭、转移和治疗抵抗。靶向乳腺癌细胞的代谢重编程,或联合调控代谢-免疫相互作用,有望成为开发新型治疗策略的有效手段。

### 2.2 乳腺癌TME中的免疫调控机制

乳腺癌TME中的免疫调控机制高度复杂,其中肿瘤浸润免疫细胞在肿瘤代谢信号的驱动下发生适应性反应,显著影响肿瘤的生长和进展。Treg、MDSC和TAM是乳腺癌TME中的主要免疫抑制性细胞类型。这些细胞在肿瘤代谢产物(如乳酸、脂质代谢副产物)和低氧等环境因素的作用下被迫改变代谢模式以适应肿瘤的代谢需求。Treg在乳腺癌TME中通过增强FAO维持其抑制性功能,并进一步抑制Teff的抗肿瘤活性<sup>[16]</sup>。MDSC则通过摄取癌细胞释放的代谢物,增强其分泌免疫抑制因子的能力,从而削弱免疫系统的反应。研究发现,在乳腺癌TME中的M2型TAM主要依赖线粒体OXPHOS而非糖酵解供能,这与经典激活的M1型TAM形成鲜明对比<sup>[17]</sup>。M2型TAM表现出更高的线粒体膜电位,促进三羧酸循环中代谢产物的生成,为OXPHOS提供底物。同时,其广泛利用脂肪酸 $\beta$ -氧化作为能源,进一步增强OXPHOS活性<sup>[18]</sup>。这种代谢状态进一步支持了其促肿瘤功能,如刺激血管生成和基质重塑。

细胞因子和代谢信号在乳腺癌免疫逃逸中扮演了关键角色,通过调控免疫细胞功能和信号转导促进肿瘤的生长与转移。癌细胞和肿瘤相关免疫抑制细胞(如Treg、MDSC、TAM)分泌免疫抑制性细胞因子,深度介导癌细胞免疫逃逸。例如,IL-10通过激活TAM中的信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路,抑制Teff的增殖,并诱导免疫抑制性M2型TAM的扩增,进一步破坏抗肿瘤免疫<sup>[19]</sup>。通过消耗局部色氨酸,抑制Teff增殖,同时色氨酸代谢产物通过Kynurenine抑制NK细胞和T细胞活性。TGF- $\beta$ 通过抑制Teff的分化和功能,同时促进Treg扩增,显著降低抗肿瘤免疫效应。此外,IL-6激活免疫细胞中的Janus激酶/STAT3通路,不仅提高了TAM和MDSC的免疫抑制能力,还增强了癌细胞的增殖和侵袭能力<sup>[20]</sup>。通过这些因子的协同作用,乳腺癌TME中的免疫动态平衡被打破,促成了免疫抑制性TME的形成。

代谢信号的调控进一步加强了乳腺癌的免疫逃逸机制。肿瘤代谢产物如乳酸、腺苷和PGE2通

过激活特定信号通路,对免疫细胞功能造成深远影响。例如,乳酸通过酸化TME抑制了Teff的增殖和细胞毒性,同时通过激活TAM中的低氧诱导因子1 $\alpha$ 和mTOR信号通路,增强了其免疫抑制功能<sup>[21-22]</sup>。腺苷通过与相关受体结合,抑制Teff和NK细胞的抗肿瘤活性,同时促进Treg的扩增,从而削弱了宿主的免疫监视作用。PGE2通过与免疫抑制性细胞上的前列腺素E(prostaglandin E, EP)2受体和EP4受体结合,激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)和STAT3信号通路,促进MDSC的募集和活性并进一步抑制Teff的功能<sup>[23-24]</sup>。这些代谢产物和细胞因子通过相互作用,形成了一个复杂的免疫抑制网络,支持乳腺癌细胞的生长和转移,为开发靶向免疫逃逸的治疗策略提供重要思路。

乳腺癌TME中的免疫调控机制不仅涉及免疫细胞的代谢适应性,还依赖于复杂的信号网络来维持免疫抑制状态。这种多层次的调控体系使乳腺癌能够有效逃避宿主免疫系统的监控,为肿瘤的持续生长和转移提供了支持。因此,靶向免疫调控机制和代谢信号的联合治疗策略可能是未来乳腺癌精准医学的重要突破方向。这些干预策略包括阻断肿瘤代谢产物信号、抑制免疫抑制性细胞因子,以及重塑TME的代谢平衡,为乳腺癌治疗提供了希望。

### 2.3 代谢与免疫的互作网络

乳腺癌TME中的代谢与免疫之间存在高度复杂的正反馈回路及网络,这种双向甚至多向互动在肿瘤的发生、发展和免疫逃逸中起到关键作用。肿瘤代谢的重编程不仅满足了癌细胞快速增殖的需求,还通过代谢废物的积累和信号分子的释放进一步塑造了免疫TME。乳酸作为糖酵解过程中的关键代谢产物,通过降低局部TME的pH值改变免疫细胞的功能状态。酸性环境下Teff的增殖能力和细胞毒性显著削弱,同时促进Treg和TAM的免疫抑制功能<sup>[25-26]</sup>。此外,肿瘤分泌的脂质代谢产物,如花生四烯酸及其衍生物PGE2、白三烯等通过与EP受体结合调控免疫反应,抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤活性,并增强Treg和MDSC的免疫抑制作用<sup>[27]</sup>。同时,这些代谢废物还通过激活关键的信号通路诱导免疫抑制相关因子的分泌,进一步加剧肿瘤免疫逃逸,形成支持肿瘤生长的免疫抑制TME。此外,代谢产物的积累反过来驱动肿瘤代谢的进一步重编程,构建了一种代谢与免疫协同失调的正反馈循环。这一动态网络不仅促进了乳腺癌的侵袭和转移能力,也为开发联合代谢和免疫靶向治疗提供了

新的方向和策略。

乳腺癌不同亚型的代谢和免疫特征显著不同,这种异质性显著影响了肿瘤的生物行为和治疗反应。与前文的M2型TAM类似,雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌通常以OXPHOS为主进行供能,并伴随较低的糖酵解水平<sup>[28]</sup>。这种代谢状态使其TME中的乳酸积累较少,因此免疫抑制性相对较弱,部分患者对免疫疗法有一定响应。PI3K/AKT/mTOR通路在乳腺癌细胞中被过度激活,促进细胞增殖和存活,同时促进TME中的免疫逃逸,削弱免疫细胞的抗肿瘤功能。激活的PI3K/AKT信号上调程序性死亡配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达,并促进MDSC的功能和扩增。而人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌由于HER2信号的激活,表现出更高的糖酵解水平,伴随乳酸和其他代谢废物的积累,其免疫TME更倾向于抑制性<sup>[29]</sup>。TNBC则是最具侵袭性和异质性的亚型,其代谢特征表现为高度依赖糖酵解和FAO的混合代谢模式,同时伴随强烈的免疫抑制性环境。TNBC局部TME中不仅乳酸水平显著升高,免疫抑制性细胞(如MDSC和Treg)的浸润也更多<sup>[30]</sup>。因此,代谢和免疫特征的差异在很大程度上决定了不同乳腺癌亚型的预后及其对免疫治疗的响应。

Luminal型乳腺癌(HR<sup>+</sup>)表现出糖酵解增强和OXPHOS抑制的代谢特征,这种Warburg效应通过产生大量乳酸促进M2型巨噬细胞极化,同时抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的细胞毒性功能。HER2过表达型肿瘤则呈现独特的脂质代谢异常,过表达的HER2受体通过PI3K-AKT-mTOR通路促进FAS,进而诱导MDSC的聚集,形成免疫抑制微环境。TNBC具有最显著的代谢异质性,其中基底样亚型依赖谷氨酰胺代谢维持能量供应,产生的 $\alpha$ -酮戊二酸可促进Treg分化;而MSC样亚型则通过高活性的丝氨酸合成通路影响NK细胞的功能成熟。值得注意的是,不同亚型中CAF通过代谢物交换(如乳酸、丙酮酸)重塑免疫细胞代谢图谱:在Luminal型乳腺癌中CAF分泌的酮体可促进肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)凋亡,而TNBC中CAF通过外泌体传递的miR-150则抑制树突状细胞的抗原提呈能力。这些亚型特异的代谢-免疫交叉对话为精准免疫治疗提供了新靶点,如针对Luminal型的PDK4抑制剂可逆转T细胞耗竭,而TNBC中IDO1阻断剂能有效恢复NK细胞杀伤活性。最新单细胞代

谢组学研究还揭示了肿瘤细胞与免疫细胞间的代谢竞争模式,如TNBC中CD36介导的脂肪酸摄取竞争导致CD8<sup>+</sup>T细胞线粒体功能障碍,这种亚型特异性代谢劫持现象为设计联合治疗策略提供了理论依据。

代谢与免疫的互作网络展示了乳腺癌治疗中的重要挑战和机遇。一方面,代谢废物驱动的免疫抑制性TME是肿瘤持续生长和抗治疗的主要原因,这提示了靶向代谢信号(如乳酸生成抑制或腺苷受

体阻断)联合免疫治疗的潜力。另一方面,乳腺癌不同亚型的代谢和免疫特征为个性化治疗提供了重要依据。例如,对于ER阳性乳腺癌,可能需要结合代谢干预以提高免疫治疗效果,而针对TNBC则可能需要同时抑制糖酵解和FAO,并重新激活抗肿瘤免疫细胞的功能。随着新技术的发展与应用,进一步揭示了细胞代谢与免疫之间的具体分子机制,并为开发新型治疗策略提供更多可能性,也为实现乳腺癌精准治疗铺平道路(图1)。

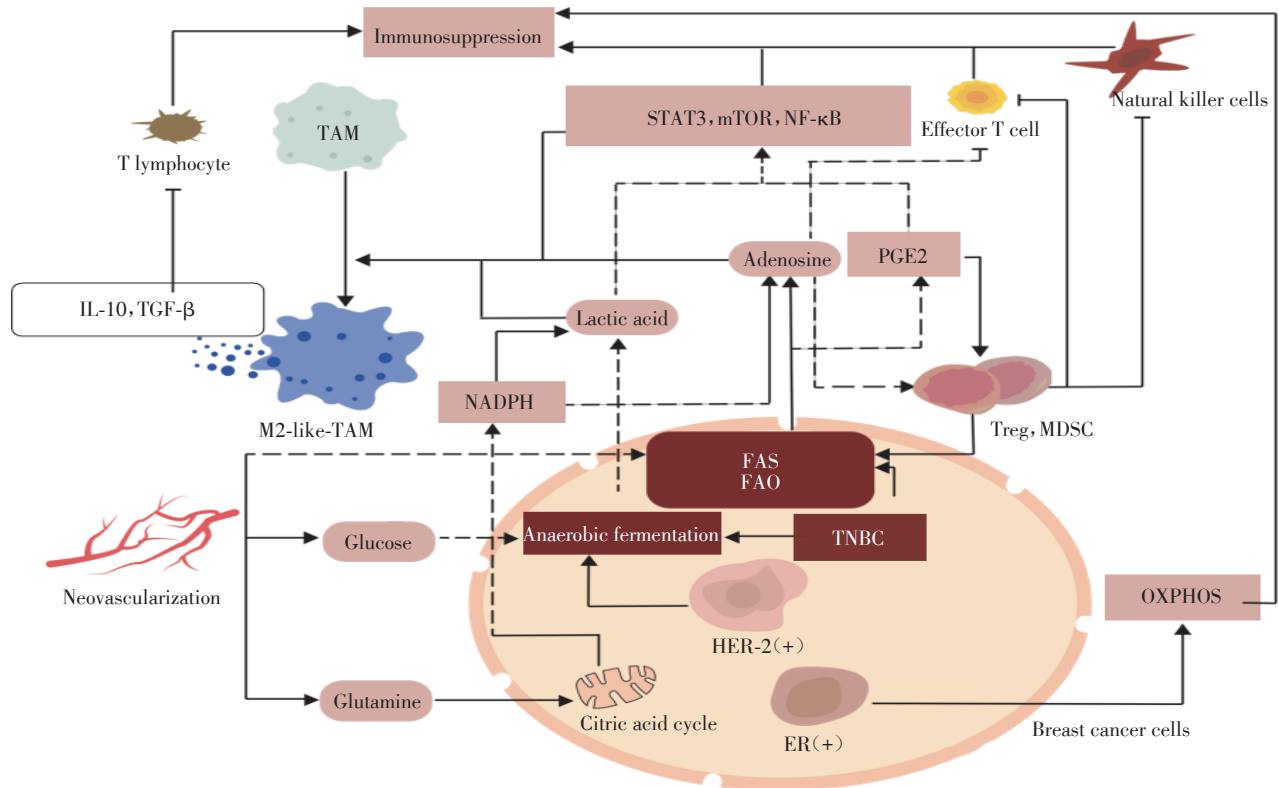


图1 乳腺癌免疫代谢微环境机制示意图

Figure 1 Schematic mechanism of immune metabolism microenvironment in breast cancer

### 3 精准医学视角下的挑战与进展

#### 3.1 代谢与免疫靶点的精准治疗进展

近年来,针对乳腺癌代谢重编程特征而衍生的针对性治疗策略取得了显著进展。针对代谢靶点的精准干预旨在破坏癌细胞的异常能量代谢依赖性,同时减轻代谢废物积累对正常免疫微环境的抑制作用。例如,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)是乳腺癌糖酵解通路的关键酶,通过催化丙酮酸向乳酸的转化,维持癌细胞的快速能量供给并促进乳酸积累<sup>[31-32]</sup>。抑制LDH活性不仅能够降低乳酸生成,改善局部TME酸化,还能恢复Teff功能<sup>[33-34]</sup>。

脂肪酸代谢靶向干预也成为重要的研究方向,FAS过程中脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)抑制剂被认为能够有效阻断癌细胞膜脂的合成,同时削弱脂肪酸代谢相关信号对肿瘤免疫抑制细胞(如MDSC和TAM)的支持<sup>[35-36]</sup>。此外,谷氨酰胺代谢抑制剂能够削弱乳腺癌细胞对氨基酸的依赖性,并通过代谢途径的再分配增强对抗肿瘤免疫的敏感性<sup>[37-38]</sup>。尽管针对代谢靶点的治疗策略在临床前研究中显示出良好前景,但单一靶点治疗的临床效果往往有限,提示联合靶点治疗策略可能更具临床潜力。

免疫治疗在乳腺癌中的应用也取得了一定突破,但同时存在局限性。常用免疫检查点抑制剂

(immune checkpoint inhibitor, ICI), 如抗程序性死亡受体(programmed death-1, PD-1)/PD-L1和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)抗体在部分乳腺癌患者中表现出良好疗效<sup>[39-40]</sup>。然而, 乳腺癌TME的高度异质性和免疫抑制性, 限制了免疫治疗的广泛应用。乳腺癌亚型的免疫特征特异性进一步加剧了这一挑战, ER阳性乳腺癌和HER2阳性乳腺癌的免疫浸润水平较低<sup>[41]</sup>。例如, 通过对乳腺癌不同亚型TIL的分析发现, ER阳性乳腺癌中TIL水平显著低于TNBC, 而HER2阳性乳腺癌尽管TIL水平较高, 但其免疫逃逸机制更为复杂<sup>[42]</sup>。此外, 研究表明ER阳性乳腺癌倾向于通过分泌TGF- $\beta$ 和IL-10抑制Teff的活性, 同时通过上调PD-L1表达增强免疫抑制TME的形成。针对HER2阳性乳腺癌的研究显示, HER2信号通路的持续激活不仅与肿瘤增殖相关, 还促进了免疫逃逸<sup>[43]</sup>。一项研究表明, HER2阳性乳腺癌患者在接受抗PD-1/PD-L1治疗时的反应率较低, 可能与TAM的极化及MDSC的活跃有关<sup>[44-45]</sup>。此外, 近期研究报道了一种新型HER2阳性乳腺癌模型, 其显示HER2可以切断免疫系统对癌细胞产生的异常DNA的监测, 强烈抑制重要免疫通路的激活, 从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视<sup>[46]</sup>。为克服这些局限性, 联合代谢与免疫治疗的新策略正在迅速发展。通过抑制LDH、FASN或其他代谢靶点, 能够改善TME中的免疫抑制状态, 并增强免疫治疗的效果。初步研究表明, 这种联合策略不仅能够恢复Teff的功能, 还能重塑免疫TME, 使乳腺癌对ICI更加敏感。这种多靶点联合治疗为乳腺癌患者提供了新的治疗选择, 并为实现代谢与免疫精确干预的临床转化奠定了重要基础。

### 3.2 精准医学的挑战

高效识别癌症患者代谢和免疫特征的异质性是精准医学实施中的重大挑战之一。不同亚型乳腺癌在代谢和免疫方面表现出显著异质性。这种异质性不仅体现在不同亚型的细胞之间, 也存在于同一亚型的患者肿瘤病灶内部, 甚至在同一TME内部的不同区域。肿瘤代谢和免疫状态会受到患者个体因素(如年龄、内分泌状态和共病)的显著影响, 使得针对代谢和免疫特征的治疗策略难以“一刀切”<sup>[47-48]</sup>。精准医学需要针对不同亚型和个体患者开发差异化的治疗方案, 而异质性大幅增加了治疗设计和实施的复杂性。此外, TME的动态变化也增加了精准医学的难度。乳腺癌的代谢特征和

TME随着肿瘤进展和治疗的干预发生改变, 例如化疗或免疫治疗可能导致代谢途径的重新分配和免疫浸润模式的重塑。因此, 如何有效识别这种异质性, 并在治疗中动态调整策略, 是精准医学领域亟待解决的问题。

生物标志物开发的不足及其在预测治疗反应中的局限性, 也限制了乳腺癌精准医学的实施。尽管已有一些用于预测治疗反应的标志物被开发并投入临床应用, 例如HER2扩增状态用于选择靶向治疗药物(如曲妥珠单抗), 以及PD-L1表达水平用于ICI的临床应用指导, 但这些标志物在乳腺癌患者中的预测价值仍然有限<sup>[49]</sup>。代谢相关标志物和免疫相关标志物的开发则面临更大的挑战, 其动态性和复杂性增加了标志物验证的难度。例如, 乳酸和脂质代谢衍生物尽管在肿瘤生物学中扮演重要角色, 但它们在体内的半衰期短, 易受外界因素影响, 其作为临床标志物的可靠性受到质疑。此外, 当前的检测技术对于实时动态监测代谢与TME变化的能力仍显不足。单细胞测序、多组学数据整合等先进技术尽管可以提供更高分辨率的代谢和免疫特征分析, 但其成本高、技术复杂和临床推广的限制, 使得这些技术尚未广泛应用于乳腺癌治疗的实时监测<sup>[50]</sup>。

为了应对这些挑战, 充分利用个体化基因组学、代谢组学等数据来设计精准治疗方案显得尤为关键。通过基因组学分析, 研究者可以识别与乳腺癌发生、发展密切相关的基因突变和变异, 这些基因变异不仅可作为肿瘤特异性的标志物, 还能指导靶向药物的选择。例如, HER2扩增状态已成为选择曲妥珠单抗等靶向药物的重要依据。

然而, 仅依靠基因组学数据是远远不够的。乳腺癌生物学行为的复杂性要求相关研究者将患者的全基因组数据与代谢特征紧密结合, 以制定更为个性化的治疗策略。代谢组学技术能够全面解析乳腺癌细胞及其微环境中的代谢变化, 揭示与肿瘤进展和治疗反应密切相关的代谢标志物, 如乳酸、脂质代谢产物等, 不仅是肿瘤代谢重编程的直接反映, 还能通过调控免疫细胞功能影响治疗效果。

因此, 将全基因组数据与代谢特征相结合, 可以为临床医师提供更为全面、深入的肿瘤生物学信息。通过多组学数据的整合分析, 研究者可以识别出那些既具有基因组学异常又伴随特定代谢改变的乳腺癌患者亚群, 从而为这些患者量身定制治疗方案。例如, 对于携带特定基因突变且代谢特征表

现为高乳酸水平的患者,临床治疗时可以考虑采用抑制乳酸生成的药物联合靶向治疗或免疫治疗,以期达到更好的治疗效果。此外,随着生物信息学和人工智能(artificial intelligence, AI)技术的不断发展,还可以利用这些先进工具对多组学数据进行深度挖掘和分析,进一步优化个性化治疗策略的设计和实施。因此,精准医学的未来发展需要突破技术和生物学的双重瓶颈,从标志物的发现到动态监测技术的应用,最终形成更精确和个性化的治疗方案。

### 3.3 新兴技术助力精准医学

单细胞测序和多组学整合分析是推动乳腺癌代谢与免疫研究的重要技术工具,为精准医学的发展提供了全新的视角和手段。单细胞测序技术通过对肿瘤组织中每个细胞的基因表达、基因组变异和代谢状态进行精确分析,揭示了乳腺癌TME中的细胞异质性及其动态变化。例如,通过单细胞RNA测序,可以明确不同肿瘤浸润免疫细胞(如T细胞、TAM和MDSC)的转录组特征,进而分析它们在乳腺癌TME中的功能状态和代谢适应性<sup>[51]</sup>。此外,代谢组学和蛋白组学的整合分析能够深入揭示代谢通路如何与免疫调控网络相互作用。例如,通过结合代谢组学数据发现乳腺癌组织中乳酸、脂质和其他代谢中间产物的变化,再结合免疫组学的细胞因子谱,可以更全面地解析代谢与免疫之间的关联。多组学整合分析还可以通过分析患者血液样本及活检数据,为个性化治疗提供动态监测手段。这些技术的结合不仅可以揭示乳腺癌代谢和免疫特征的具体机制,还能识别潜在的生物标志物和治疗靶点,从而推动精准医学的发展。

单细胞测序技术在解析TME异质性方面具有显著优势,但仍存在一些技术局限。首先,单细胞测序的通量问题限制了同时分析大量细胞的能力,使得对复杂肿瘤样本的全面解析变得困难。其次,由于单个细胞内的RNA含量极低,扩增过程中易引入偏差,影响数据的准确性和可重复性。此外,从样本制备角度看,细胞解离过程可能导致特定细胞亚群的选择性丢失,造成样本偏差;单细胞测序成本高昂,操作复杂,限制了其在临床的广泛应用。

代谢-免疫相互作用的模型构建与大数据分析应用为乳腺癌精准治疗提供了关键支撑技术。这些模型通过整合实验数据和临床数据,进而预测肿瘤进展、治疗反应以及耐药机制。例如,基于代谢网络的数学模型可以模拟乳腺癌细胞在不同代谢状态下的能量需求及其与TME免疫特征的相互作

用。此外,利用机器学习和AI技术对多维组学数据进行深度挖掘,可以识别出影响代谢-免疫网络关键节点的分子特征,从而为靶向和ICI干预提供理论依据。大数据分析的优势还在于能够整合来自不同患者群体的数据,建立特定乳腺癌亚型的代谢-免疫特征数据库,用于个体化治疗的指导。然而,这些模型的准确性和普适性仍然依赖于数据质量和算法优化。

代谢组学技术同样面临严峻问题:样本前处理过程中的代谢物降解问题突出,特别是不稳定代谢物如NADPH、ATP等的检测准确性受限;质谱技术的动态范围有限,难以同时检测高丰度和低丰度代谢物;代谢物鉴定存在困难,相当大部分的代谢特征峰无法被准确注释;缺乏标准化的样品采集和处理流程,导致实验室间数据可比性差;代谢通量分析的技术复杂度高,难以实现高通量检测。两种技术的整合分析面临更大挑战:单细胞分辨率下代谢异质性研究缺乏合适的技术平台;多组学数据整合方法尚不成熟;代谢网络的动态变化与基因表达的时序关系难以精确对应。

未来,随着数据采集技术的改进和分析方法的创新,代谢-免疫相互作用模型将进一步优化,为乳腺癌精准医学的实施提供更加精确和动态的工具。通过单细胞测序、多组学整合和大数据驱动的模式构建,精准医学正在从理论构想向临床实践迈进,为乳腺癌患者提供更个性化和高效的治疗方案。

## 4 未来方向与研究新思路

### 4.1 代谢与免疫研究的新思路

乳腺癌的发生和进展并非单一代谢或免疫失调的结果,而是两者相互作用的复杂动态过程。乳腺癌细胞通过代谢重编程改变TME的能量与营养供给,例如糖酵解增强和脂质代谢的激活,不仅为自身增殖提供支持,还通过乳酸和脂质代谢产物等调控免疫细胞的功能,形成免疫抑制性TME。同时,免疫细胞的代谢活动也会反向影响乳腺癌代谢机制变化,例如Teff的抗肿瘤功能严重依赖高水平糖酵解和FAS过程,而前文提到的Treg和TAM的免疫抑制功能则更多依赖FAO。因此,代谢与免疫在TME中形成了一种动态平衡,其失调可能导致肿瘤进展或治疗失败。研究这种动态平衡,不仅需要单细胞层面的实时监测技术,还需要构建综合的代谢-免疫交互网络模型,以动态解析不同乳腺癌亚型中的代谢-免疫相互作用。对不同患者不同肿瘤亚型

的研究将为发现乳腺癌特异性治疗靶点提供新思路,并可能解释同一治疗方案在不同患者中反应差异的原因。

针对代谢-免疫轴的新型治疗组合及优化方案,是未来乳腺癌精准和个体化治疗的重要方向。单一靶点疗法,如仅针对LDH或PD-1/PD-L1的抑制剂,通常因TME的复杂性和多样性而面临疗效不足的问题。因此,联合代谢和免疫治疗被认为是突破治疗瓶颈的关键。例如,通过联合LDH抑制剂与ICI,不仅可以降低乳酸水平改善局部酸性TME,还能恢复Teff功能,从而显著增强抗肿瘤免疫反应<sup>[52]</sup>。类似地,FASN抑制剂与TAM重新编程的联合疗法也显示出对肿瘤进展的显著抑制作用。此外,这些组合疗法可以进一步与现有的化疗、靶向治疗或放疗相联合,通过多靶点干预实现更显著的治疗增益。然而,优化这些治疗方案需要应对剂量配比、治疗时间窗口和不良反应管理等多方面的挑战。通过整合多组学数据和AI驱动的分析方法,可以更有效地识别最佳治疗组合和个性化方案,为乳腺癌患者提供更精准、高效的治疗选择。

#### 4.2 转化医学与临床应用的前景

乳腺癌的代谢和免疫特征具有显著的个体差异,因此“一刀切”的治疗方案往往难以满足患者的实际需求。个性化治疗策略的开发需要整合患者的代谢和免疫信息,精准识别驱动肿瘤生长和免疫逃逸的核心机制。例如,通过分析肿瘤组织或液体活检样本,可以检测患者的LDH活性、FAO水平或免疫检查点分子表达,从而选择最适合的代谢或免疫靶向药物。动态监测TME中的代谢和免疫变化可以指导治疗方案的及时调整并对患者反应作出快速应对,例如,针对TME高乳酸代谢的患者,可以优先采用乳酸生成抑制剂联合ICI,而对于脂肪酸代谢增强的患者,则可能需要脂质代谢抑制剂与TAM极化重编程的联合治疗<sup>[53-54]</sup>。通过对代谢和免疫特征进行分层管理,开发个性化治疗策略有望提高乳腺癌患者的治疗效果,并显著减少不良反应。

早期诊断和监测复发的新型生物标志物筛选是推动乳腺癌精准医学发展的另一重要方向。乳腺癌的早期诊断对于提高治愈率至关重要,而复发的监测则是延长患者无进展生存期的关键。然而,癌胚抗原和糖类抗原等传统的肿瘤标志物在乳腺癌中的特异性和敏感性有限,迫切需要开发更有效的新型标志物<sup>[55]</sup>。基于代谢和免疫的研究提供了丰富的候选标志物,例如乳酸、脂质代谢产物以及

特定的关键代谢酶,可以作为代谢相关标志物,用于检测TME的代谢活性<sup>[56]</sup>。而免疫方面,循环肿瘤DNA、外泌体以及肿瘤浸润免疫细胞的特征变化,则可以作为反映肿瘤免疫状态的指标<sup>[57]</sup>。此外,单细胞测序技术和多组学分析平台的应用,能够更高分辨率地解析TME与免疫细胞的相互作用,为相关标志物的发现和临床验证提供了重要技术支持。通过这些新型标志物的筛选和组合,能够更早期、精准地发现乳腺癌复发,并为个性化治疗提供动态指导。

#### 4.3 实现精准医学的关键突破

实现乳腺癌精准医学的关键在于从基础研究到临床转化的路径优化。乳腺癌精准医学的发展依赖于对肿瘤代谢、免疫机制变化、TME和相关蛋白分子机制的深刻理解,而基础研究的成果需要通过有效的转化路径应用于临床。传统的基础研究与临床实践之间往往存在“转化鸿沟”,导致创新发现无法快速转化为患者获益。优化转化路径需要在研究设计初期就引入临床需求导向,例如通过患者样本的多组学分析发现关键代谢和免疫靶点,并在转化过程中应用体内外模型进行验证<sup>[58]</sup>。此外,近年来兴起的生物信息学和AI技术,为基础研究数据的整合和临床相关性的预测提供了强有力的工具。例如,通过机器学习模型,可以高效识别具有潜在临床意义的标志物和治疗靶点,并设计更具针对性的临床试验方案<sup>[59]</sup>。与此同时,优化临床试验的设计和实施是转化医学成功的核心。当前的肿瘤治疗试验往往忽视患者的个体差异,而精准医学试验需要在分层和个性化的基础上进行,如根据乳腺癌TME代谢和免疫特征选择特定的靶向药物组合,并通过动态监测评估疗效。通过基础研究与临床试验的深度融合,能够大幅缩短从实验室发现到临床应用的时间,从而推动乳腺癌精准医学的快速发展。

AI技术在乳腺癌精准治疗领域的应用虽然展现出巨大潜力,但其局限性体现在多个关键维度。训练数据集的质量问题首当其冲,现有医疗影像数据库普遍存在样本选择性偏倚,表现为种族分布不均(欧美等发达国家和地区样本占比较高)、年龄结构失衡(中老年患者样本过度集中)以及分子分型覆盖不全(TNBC样本不足15%)。这种系统性偏倚导致AI模型在真实临床场景中的泛化能力显著下降,针对亚裔人群或罕见亚型的预测准确率可能明显下降。数据标注的一致性同样不足,不同医疗机

构对乳腺影像报告和数据系统分级标准的执行差异可造成模型训练标签噪声率较大。

在临床转化层面, AI算法推荐方案因缺乏可解释性难以被临床医生接受。多模态数据融合的异构性问题尚未解决, 基因组数据与影像特征的时空对应关系建模误差仍较高。更值得警惕的是, 算法黑箱特性导致的医疗责任认定困境, 使得大部分医疗机构拒绝将 AI系统纳入临床诊疗流程。这些根本性缺陷导致乳腺癌 AI产品的临床转化率较低, 且临床推广应用困难。

新兴技术的突破与应用将显著提升乳腺癌精准治疗的靶向性和有效性, CRISPR/Cas9技术与单细胞测序的协同应用为解析TME代谢-免疫相互作用提供了革命性工具。通过CRISPR筛选可系统鉴定调控免疫细胞功能的代谢关键基因, 如近期研究利用全基因组CRISPR敲除库发现乳腺癌细胞中CYTL1基因异常表达会显著改变CD8<sup>+</sup>T细胞的线粒体代谢状态<sup>[60]</sup>。单细胞RNA测序结合T细胞受体测序能同时解析代谢通路活性和克隆扩增的关联性, 例如在TNBC中鉴定出糖酵解活跃的T细胞亚群具有更强的肿瘤浸润能力<sup>[61]</sup>。空间转录组技术进一步揭示了代谢产物(如乳酸)的梯度分布与免疫细胞空间定位的定量关系, 这种多维度数据整合为理解代谢重编程如何塑造免疫抑制性TME提供了单细胞精度的证据体系。

多组学整合分析正推动乳腺癌TME研究进入系统生物学时代。代谢流分析(如<sup>13</sup>C标记示踪)联合磷酸化蛋白质组可动态追踪代谢中间产物在肿瘤-免疫细胞间的转移路径。研究发现Luminal型乳腺癌中谷氨酰胺代谢物会通过SLC1A5转运体进入Treg细胞促进其增殖<sup>[62-63]</sup>。AI驱动的多组学数据融合平台(如MOFA+)已能识别出跨分子层次的调控网络, 如HER2<sup>+</sup>乳腺癌中脂代谢异常与PD-1表达的表现遗传共调控模块<sup>[64]</sup>。这些技术突破使建立“代谢-表观遗传-免疫”三位一体的精准分型成为可能, 为开发针对特定TME亚型的代谢免疫联合疗法(如IDO抑制剂联合CDK4/6抑制剂)和肿瘤耐药性的研究提供了理论基础<sup>[65]</sup>。

促进多学科合作是实现乳腺癌精准医学跨越式发展的另一个关键因素。乳腺癌研究与治疗涉及分子生物学、免疫学、代谢学、药理学、生物信息学和临床医学等多个领域, 仅依靠单一学科的力量难以解决复杂的肿瘤生物学问题和治疗挑战。多学科团队的协作不仅能够从不同角度解析乳腺癌

的病理机制, 还能开发更具针对性的治疗策略。例如, 分子生物学家可以通过多组学数据联合分析来发现新的代谢和免疫靶点, 免疫学家可以研究靶点对免疫系统的影响, 而药理学家则负责设计针对这些靶点的药物, 最终由临床医生评估其实际应用价值。此外, 多学科合作还可以推动创新技术的开发与应用, 如单细胞测序、多组学分析以及AI算法的优化, 进一步提升乳腺癌精准医学的研究深度和广度。学术机构、医疗机构和生物技术公司的跨界合作也是精准医学发展的重要驱动力, 通过资源共享和协同创新, 可以加速从实验室到市场的药物研发进程。

## 5 总结与展望

乳腺癌的未来治疗策略应重点聚焦于逆转免疫抑制、阻断肿瘤代谢适应以及重塑TME, 这些方向有望显著增强现有治疗方法的效果。免疫逃逸和抑制是肿瘤进展和治疗抵抗的重要机制, 因此, 逆转免疫抑制、恢复免疫系统对肿瘤的认识和攻击能力, 将是提高治疗效果的关键。与此同时, 肿瘤细胞的代谢重编程是其适应恶劣微环境并持续生长的基础。干预肿瘤代谢通路, 可以有效削弱癌细胞的增殖和生存能力, 进一步提高治疗效果。重塑TME涉及调节免疫细胞、基质细胞以及血管系统等组成部分, 恢复TME的正常功能, 进而抑制肿瘤生长和转移。与此同时, 不同乳腺癌亚型在代谢和免疫特征上存在显著差异, 因此精准医学能够为乳腺癌患者提供个性化治疗方案。通过分析每个患者的肿瘤特征, 精准治疗可以选择最合适的干预措施, 以提高治疗效果并减小不良反应。随着对TME和肿瘤代谢机制研究的不断深入, 新的治疗策略和技术有望改变乳腺癌的治疗格局, 改善患者的预后和生存质量。

### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

### Conflict of Interests:

All authors declare no competing interests.

### 作者贡献声明:

刘进宇负责稿件的撰写起草、稿件的修改; 段佳文参与稿件的撰写起草; 张志生设计研究方案、监督研究实施, 辅导修改论文并提供资金。

### Author's Contributions:

LIU Jinyu was responsible for writing original draft, reviewing and editing. DUAN Jiawen was responsible for participating in the drafting and writing of manuscripts. ZHANG Zhisheng was responsible for designing research plans, supervise research

implementation, provide guidance for thesis revision and offer financial support.

#### [参考文献]

- [1] SU Z G, ZHOU Y H, HAN X K, et al. Symptom burden in advanced breast cancer patients and its association between death anxiety and psychological distress[J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(3): 298–308
- [2] LI C Z, TAO Y J, CHEN Y N, et al. Development of a metabolism-related signature for predicting prognosis, immune infiltration and immunotherapy response in breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(12): 5440–5461
- [3] WANG M L, FENG R F, CHEN Z H, et al. Identification of cancer-associated fibroblast subtype of triple-negative breast cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 6452636
- [4] CHEN X, ZHANG J Z, LEI X H, et al. CD1C is associated with breast cancer prognosis and immune infiltrates[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 129
- [5] NI Y C, JIANG M N, WU Y X, et al. Anoikis-related CTNND1 is associated with immunosuppressive tumor microenvironment and predicts unfavorable immunotherapeutic outcome in non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2024, 15(2): 317–331
- [6] ZHAO Y, WENG Z Y, ZHOU X, et al. Mesenchymal stromal cells promote the drug resistance of gastrointestinal stromal tumors by activating the PI3K-AKT pathway via TGF- $\beta$ 2[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 219
- [7] ANDREUZZI E, FEJZA A, POLANO M, et al. Colorectal cancer development is affected by the ECM molecule EMILIN-2 hinging on macrophage polarization via the TLR-4/MyD88 pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 60
- [8] LI R, ZHOU Y M, LIU Y J, et al. Asymmetric, amphiphilic RGD conjugated phthalocyanine for targeted photodynamic therapy of triple negative breast cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 64
- [9] WANG F K, MA S S, CHEN P P, et al. Imaging the metabolic reprogramming of fatty acid synthesis pathway enables new diagnostic and therapeutic opportunity for breast cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 83
- [10] SCHOORS S, DE BOCK K, CANTELMO A R, et al. Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(1): 37–48
- [11] DE PAZ LINARES G A, OPPERMAN R M, MAJUMDER M, et al. Prostaglandin E2 receptor 4(EP4) as a therapeutic target to impede breast cancer-associated angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 942
- [12] JUNG S M, DOXSEY W G, LE J, et al. *In vivo* isotope tracing reveals the versatility of glucose as a brown adipose tissue substrate[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(4): 109459
- [13] BAVIS M M, NICHOLAS A M, TOBIN A J, et al. The breast cancer microenvironment and lipoprotein lipase: another negative Notch for a beneficial enzyme? [J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(4): 586–596
- [14] JIAO Y, ZHANG T, LIU M, et al. Exosomal PGE2 from M2 macrophages inhibits neutrophil recruitment and NET formation through lipid mediator class switching in sepsis[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 62
- [15] GUO Z Y, XU J H, HUANG S Z, et al. Abrogation of graft ischemia-reperfusion injury in ischemia-free liver transplantation[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4): e546
- [16] DECKING S M, BRUSS C, BABL N, et al. LDHB overexpression can partially overcome T cell inhibition by lactic acid[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5970
- [17] DUBEY S, GHOSH S, GOSWAMI D, et al. Immunometabolic attributes and mitochondria-associated signaling of tumor-associated macrophages in tumor microenvironment modulate cancer progression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208: 115369
- [18] LAI Y M, ZHAO S Y, CHEN B F, et al. Iron controls T helper cell pathogenicity by promoting glucose metabolism in autoimmune myopathy [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(8): e999
- [19] SHIRAKAWA K, ENDO J, KATAOKA M, et al. IL(interleukin)-10-STAT3-galectin-3 axis is essential for osteopontin-producing reparative macrophage polarization after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2018, 138(18): 2021–2035
- [20] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234–248
- [21] MIAO X L, LIU C, JIANG Y C, et al. BET protein inhibition evidently enhances sensitivity to PI3K/mTOR dual inhibition in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1020
- [22] CHEN H J, HUANG S, NIU P G, et al. Cardamonin suppresses pro-tumor function of macrophages by decreasing M2 polarization on ovarian cancer cells via mTOR inhibition[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 26: 175–188
- [23] GU Y R, HUANG Z X, LI X Y, et al. Serum HBV pregenomic RNA exhibited opposite associations with NK<sub>dim</sub> and NK<sub>high</sub> cell immunity in treatment-naïve chronic hepatitis B patients [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7): BSR20210600
- [24] LI X L, ZHU X X, DIBA P, et al. Tumor-derived cyclooxygenase-2 fuels hypothalamic inflammation[J]. *Brain Be-*

- hav Immun, 2025, 123: 886-902
- [25] LV J C, LI K, YU H, et al. HNRNPL induced circ-FAM13B increased bladder cancer immunotherapy sensitivity *via* inhibiting glycolysis through IGF<sub>2</sub>BP<sub>1</sub>/PKM2 pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 41
- [26] LIU W B, XIE L Y, LU Z Y, et al. Status and trends of RGS16 based on data visualization analysis: a review[J]. Medicine(Baltimore), 2024, 103(7): e36981
- [27] BÄCK M, POWELL W S, DAHLÉN S E, et al. Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR review 7[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(15): 3551-3574
- [28] WARD A V, MATTHEWS S B, FETTIG L M, et al. Estrogens and progestins cooperatively shift breast cancer cell metabolism[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(7): 1776
- [29] OSHI M, ROY A M, YAN L, et al. Accelerated glycolysis in tumor microenvironment is associated with worse survival in triple-negative but not consistently with ER+/HER2- breast cancer [J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(7): 3041-3054
- [30] WEI J L, WU S Y, YANG Y S, et al. GCH1 induces immunosuppression through metabolic reprogramming and IDO1 upregulation in triple-negative breast cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7): e002383
- [31] WANG W, HE X H, WANG Y Q, et al. LINC01605 promotes aerobic glycolysis through lactate dehydrogenase A in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Sci, 2022, 113(8): 2484-2495
- [32] YANG L B, GILBERTSEN A, XIA H, et al. Hypoxia enhances IPF mesenchymal progenitor cell fibrogenicity *via* the lactate/GPR81/HIF1 $\alpha$  pathway[J]. JCI Insight, 2023, 8(4): e163820
- [33] FRANK A C, RAUE R, FUHRMANN D C, et al. Lactate dehydrogenase B regulates macrophage metabolism in the tumor microenvironment[J]. Theranostics, 2021, 11(15): 7570-7588
- [34] ROSHANZAMIR F, ROBINSON J L, COOK D, et al. Metastatic triple negative breast cancer adapts its metabolism to destination tissues while retaining key metabolic signatures [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(35): e2205456119
- [35] PARK J H, HAN H S, LIM S D, et al. Fatty acid synthase expression in triple-negative breast cancer [J]. J Pathol Transl Med, 2022, 56(2): 73-80
- [36] MENENDEZ J A, PAPADIMITROPOULOU A, VANDER STEEN T, et al. Fatty acid synthase confers tamoxifen resistance to ER<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup> breast cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(5): 1132
- [37] AJAZI A, CHOUDHARY R, TRONCI L, et al. CTP sensing and Mec1ATR-Rad53CHK1/CHK2 mediate a two-layered response to inhibition of glutamine metabolism[J]. PLoS Genet, 2022, 18(3): e1010101
- [38] YANG W H, QIU Y J, STAMATATOS O, et al. Enhancing the efficacy of glutamine metabolism inhibitors in cancer therapy[J]. Trends Cancer, 2021, 7(8): 790-804
- [39] TABANA Y, OKOYE I S, SIRAKI A, et al. Tackling immune targets for breast cancer: beyond PD-1/PD-L1 axis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 628138
- [40] WANG C, HAO C, DAI K, et al. Occupational low-dose radiation affects the expression of immune checkpoint of medical radiologists[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(12): 7105
- [41] ALHAMMAD R. Bioinformatics analysis of the prognostic significance of CAND1 in ER $\alpha$ -positive breast cancer[J]. Diagnostics(Basel), 2022, 12(10): 2327
- [42] FORSARE C, VISTRAND S, EHINGER A, et al. The prognostic role of intratumoral stromal content in lobular breast cancer[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(4): 941
- [43] HUANG G, CAO H, LIU G W, et al. Role of androgen receptor signaling pathway-related lncRNAs in the prognosis and immune infiltration of breast cancer[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 20631
- [44] HEATER N K, WARRIOR S, LU J. Current and future immunotherapy for breast cancer [J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 131
- [45] GIORDANO A, KUMTHEKAR P U, JIN Q C, et al. A phase II study of atezolizumab, pertuzumab, and high-dose trastuzumab for central nervous system metastases in patients with HER2-positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(21): 4856-4865
- [46] WU S Y, ZHANG Q, ZHANG F, et al. HER2 recruits AKT1 to disrupt STING signalling and suppress antiviral defence and antitumour immunity [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(8): 1027-1040
- [47] CHEN H D, SUN Y Z, YANG Z Y, et al. Metabolic heterogeneity and immunocompetence of infiltrating immune cells in the breast cancer microenvironment (Review)[J]. Oncol Rep, 2021, 45(3): 846-856
- [48] ZAHER D M, TALAAT I M, HUSSEIN A, et al. Differential expression of pyruvate dehydrogenase E1A and its inactive phosphorylated form among breast cancer subtypes[J]. Life Sci, 2021, 284: 119885
- [49] LIU X Y, FANG Y Y, LI Y J, et al. Pertuzumab combined with trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Front Oncol, 2022, 12: 894861
- [50] LI M, YAN T T, WANG M Z, et al. Advances in single-

- cell sequencing technology and its applications in triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2022, 14: 465-474
- [51] XU K, WANG R T, XIE H, et al. Single-cell RNA sequencing reveals cell heterogeneity and transcriptome profile of breast cancer lymph node metastasis [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(10): 66
- [52] ZHAO P, WANG S, JIANG J, et al. Targeting lactate metabolism and immune interaction in breast tumor *via* protease-triggered delivery [J]. *J Control Release*, 2023, 358: 706-717
- [53] ZHANG A, FAN T, LIU Y, et al. Regulatory T cells in immune checkpoint blockade antitumor therapy [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 251
- [54] TENG Y J, XU L C, LI W J, et al. Targeting reactive oxygen species and fat acid oxidation for the modulation of tumor-associated macrophages: a narrative review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1224443
- [55] SONG Y F, ZHU X J, LIN Z, et al. The potential value of serum chemerin in patients with breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6564
- [56] CHANG X, XING P. Identification of a novel lipid metabolism-related gene signature within the tumour immune microenvironment for breast cancer [J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1): 43
- [57] ADDANKI S, MEAS S, SARLI V N, et al. Applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in precision oncology for breast cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7843
- [58] KHELLA C A, MEHTA G A, MEHTA R N, et al. Recent advances in integrative multi-omics research in breast and ovarian cancer [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(2): 149
- [59] RASOOL A, BUNTERNGCHIT C, TIEJIAN L, et al. Improved machine learning-based predictive models for breast cancer diagnosis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(6): 3211
- [60] XUE W W, YU Y, YAO Y Z, et al. Breast cancer cells have an increased ferroptosis risk induced by system x<sub>c</sub><sup>-</sup> blockade after deliberately downregulating CYTL1 to mediate malignancy [J]. *Redox Biol*, 2024, 70: 103034
- [61] SINGH A, DASHNYAM M, CHIM B, et al. Anxiolytic drug FGIN-1-27 ameliorates autoimmunity by metabolic reprogramming of pathogenic Th17 cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3766
- [62] LENGAUER F, GEISLINGER F, GABRIEL A, et al. A metabolic shift toward glycolysis enables cancer cells to maintain survival upon concomitant glutamine deprivation and V-ATPase inhibition [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1124678
- [63] JIANG W, JIANG Y, ZHANG X H, et al. Metabolomic analysis reveals the influence of HMBOX1 on RAW<sub>264.7</sub> cells proliferation based on UPLC-MS/MS [J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1): 272
- [64] WAN W J, AO X, CHEN Q, et al. METTL3/IGF<sub>2</sub>BP<sub>3</sub> axis inhibits tumor immune surveillance by upregulating N<sup>6</sup>-methyladenosine modification of PD-L1 mRNA in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 60
- [65] 卢蓉蓉, 瞿菲, 李薇. 抗体偶联药物用于乳腺癌治疗的耐药机制研究进展 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2025, 45(5): 707-717
- LU R R, QU F, LI W. Research progress on drug resistance mechanism of antibody coupled drugs in the treatment of breast cancer [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2025, 45(5): 707-717

(收稿: 2025-05-19; 修回: 2025-06-19; 录用: 2025-07-04)

(本文编辑: 陈汐敏)