

·生物信息学·

# 铜死亡相关 miRNAs 在乳腺癌中的预后价值 及与免疫微环境的关系

王艺馨<sup>1</sup>, 符德元<sup>2</sup>

(1.扬州大学医学院,江苏 扬州 225000;

2.苏北人民医院甲状腺乳腺外科,江苏 扬州 225000)

**摘要:**目的 基于铜死亡相关 miRNAs(CRMs)构建乳腺癌预后模型以评估预后,并探讨其与乳腺癌免疫微环境的关系。方法 通过癌症基因组图谱(TCGA)下载乳腺癌基因表达谱数据和临床信息,获取 miRNA 表达数据,与收集的铜死亡相关的基因集通过 Pearson 相关性计算筛选出 CRMs,然后进行单因素和多因素 Cox 分析构建预测模型,对模型高低风险组进行功能富集分析和免疫相关功能分析。结果 共筛选 11 个与乳腺癌预后有关的 CRMs 用于建立预测模型,该模型 1、3、5 年的生存率 AUC 值分别为 0.723、0.688 和 0.686,具有良好的预测效能,高风险组患者总生存期(OS)明显低于低风险组( $P<0.05$ )。进一步分析表明免疫细胞及功能和免疫检查点在高低风险组中存在差异。结论 11 个铜死亡相关 miRNAs 及其特征可能是乳腺癌预后的分子生物标志物和治疗靶点。

**关键词:**乳腺癌;铜死亡;miRNAs;预后模型

中图分类号:TP2;R44

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.02.001

文章编号:1006-1959(2024)02-0001-07

## Prognostic Value of Cuproptosis-related miRNAs in Breast Cancer and its Relationship with Immune Microenvironment

WANG Yi-xin<sup>1</sup>, FU De-yuan<sup>2</sup>

(1.Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, Jiangsu, China;

2.Department of Thyroid and Breast Surgery, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, Jiangsu, China)

**Abstract:** **Objective** To construct a prognostic model of breast cancer based on cuproptosis-related microRNAs (CRMs) to predict the prognosis of patients, and to explore its relationship with the immune microenvironment of breast cancer. **Methods** The expression profiles of miRNA and the clinical data of breast cancer patients were downloaded from the Cancer Genome Atlas (TCGA) and collected cuproptosis-related gene sets. The miRNAs associated with cuproptosis were screened with Pearson correlation. The risk score model of miRNAs was established by univariate Cox and multivariate Cox regression models. Finally, the tumor-related pathways and immune-related function between high and low risk groups of the model were analyzed. **Results** A total of 11 cuproptosis-related miRNAs with independent prognostic were screened out to establish the prognostic model. The AUC predictive value of the model for 1-year 3-year and 5-year survival rate were 0.732, 0.688 and 0.686, showing good predictive performance. The overall survival (OS) of patients in the high-risk group was significantly lower than that of the low-risk group ( $P<0.05$ ). Further analysis showed that immune cells, functions, and immune checkpoints differed between the high-risk and low-risk groups. **Conclusion** The 11 miRNAs associated with cuproptosis, and their characteristics may be molecular biomarkers and therapeutic targets for breast cancer.

**Key words:** Breast cancer; Cuproptosis; miRNAs; Prognostic model

乳腺癌(breast cancer, BC)仍是目前全球女性死亡的主要原因。随着乳腺癌筛查和新治疗策略的普及,患者 5 年生存率已高达 90%,然而其发病率

及死亡率仍呈增长趋势<sup>[1,2]</sup>。并且由于乳腺癌的高度异质性,具有相同亚型和 TNM 分期也可出现截然不同的预后<sup>[3]</sup>。因而,急需寻找有潜力为乳腺癌患者早期发现、诊断、治疗以及预测预后的新型生物标志物。铜(Cu)是生物体所必需的微量金属元素,而金属离子过多或过少都会导致细胞死亡<sup>[4]</sup>。Tsvetkov P 等<sup>[5]</sup>在研究携带铜离子的细胞死亡过程中发现了一种新的细胞死亡模式,涉及胞内铜离子,并受其调节,称为铜死亡(cuproptosis)。铜死亡是通过铜与三羧酸循环的脂酰化成分直接结合发生的,引起脂酰化蛋白质聚集和随后的铁硫簇蛋白丢失,最终导致蛋白质毒性应激致细胞死亡。MicroRNAs(miRNAs)

基金项目:1.国家自然科学基金(编号:82072909);2.江苏省 2019 年度第五期“333 工程”培养资金资助项目(编号:BRA2019182);3.江苏省“六大人才高峰”高层次人才(创新人才团队)选拔培养资助项目(编号:YY-217)

作者简介:王艺馨(1994.12-),女,江西上饶人,硕士研究生,主要从事乳腺癌基础与临床研究

通讯作者:符德元(1972.10-),男,江苏镇江人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事乳腺癌基础与临床研究

是一类小的非编码 RNA 分子,通过降解 mRNA 或抑制 mRNA 翻译成蛋白质来调控广泛的生物过程<sup>[6]</sup>。另外,研究发现 miRNAs 可通过调节缺氧、铁死亡等途径参与癌症的进展、转移和免疫治疗反应<sup>[7,8]</sup>。然而目前缺乏对乳腺癌中 miRNAs 在铜死亡过程中的功能作用的研究,以及在预测乳腺癌患者预后中的作用。本研究构建了铜死亡相关 miRNAs 的预后模型,以评估其与乳腺癌患者预后关系,旨在为乳腺癌的早期诊断以及治疗提供新的方向。

## 1 资料与方法

**1.1 数据的获取与处理** 从 TCGA-GDC 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载获得乳腺癌患者完整的 miRNA 数据和 RNA-seq 数据以及临床信息数据,并通过 Perl 软件进行数据整理。TCGA 数据库向公众免费开放,因此不需要额外的伦理证明。

**1.2 铜死亡相关基因与 miRNA 的筛选** 通过 R 软件 limma 包对铜死亡相关基因与 miRNA 进行 Pearson 相关性评估。若  $|r^2|>0.3$ ;  $P<0.001$ , 则被认为显著相关。edgeR 包用于比较筛选肿瘤样本和正常样本之间的差异的 mRNA 和铜死亡相关的差异的 miRNA, 过滤标准为  $FDR<0.05$  和  $|\log_2FC|>1$ 。

**1.3 预后基因筛选及模型构建** 收集患者临床资料,通过 R 软件 survival 包对铜死亡相关差异表达基因行单因素 Cox 分析得到预后相关基因 ( $P<0.05$ ),再行多因素 Cox 分析。最终确定 11 个用于模型构建的对 BC 预后有价值的铜死亡相关 miRNAs (cuprop-  
tosis-related MicroRNAs, CRMs)。根据表达值及相应系数计算风险评分。公式为:  $Risk\ score = coef(miRNA1) \times expr(miRNA1) + (coefmiRNA2) \times expr(miRNA2) + \dots + coef(miRNAn) \times expr(miRNAn)$ 。

**1.4 预后风险模型评估及临床价值分析** 根据上述公式计算样本风险值,以中位值为界将患者分为高风险组和低风险组并进行生存差异分析,绘制 K-M 生存曲线,1、3、5 年的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以及风险打分等评估该模型预后预测效能。利用单因素和多因素 Cox 分析评价风险评分能否作为预后因子。

**1.5 靶基因预测及潜在功能分析** 使用 TargetScan<sup>[9]</sup>、miRDB<sup>[10]</sup>和 miRTarBase<sup>[11]</sup>进行 miRNA 靶基因预测。为了探索 CRMs 是否可能参与 BC 的进展,使用 Perl 语言预测 miRNA 的靶基因,将同时存在于两个及以上数据库中的基因定义为 miRNA 的靶基因。将

这些靶基因与差异表达基因取交集,采用 KEGG 与 GO 富集分析来揭示这些交集基因的潜在机制功能,  $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

**1.6 免疫微环境浸润相关分析** CIBERSORT 算法评估每个样本中 22 种免疫细胞在肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME) 中的比例,  $P<0.05$  过滤样本。利用 ssGSEA 算法对高低风险组每个样本进行免疫细胞、免疫功能和免疫检查点的差异分析。

**1.7 统计学方法** 统计分析以及图片可视化均由 R 软件(4.1.2 版)进行。统计显著性定义为  $P<0.05$ ,且所有  $P$  值均为双尾。

## 2 结果

**2.1 铜死亡相关基因与 miRNAs 的筛选** 通过 R 软件 limma 包对 19 个铜死亡基因与乳腺癌 miRNA (肿瘤样本 1091 例,正常样本 103 例)进行筛选,共得 4242 个 CRMs。随后基于 edgeR 包筛选出 121 个铜死亡相关的差异表达 miRNAs, 同样通过 edgeR 包对乳腺癌 mRNA (肿瘤样本 1100 例,正常样本 112 例)进行分析得到 5882 个差异表达的 mRNA。过滤标准为  $FDR<0.05$  和  $|\log_2FC|>1$ 。

**2.2 预后基因的筛选及模型的构建** 经单因素以及多因素 Cox 分析 ( $P<0.05$ ),最终得到 11 个有预后价值的 CRMs 并以森林图形式展示,见图 1。风险评分公式:  $Risk\ score = (0.003935704 \times hsa-mir-592) + (0.021151117 \times hsa-mir-4501) + (0.13583739 \times hsa-mir-7974) + (0.291802054 \times hsa-mir-549a) + (0.061157431 \times hsa-mir-4675) + (-0.224946382 \times hsa-mir-4658) + (-0.062466584 \times hsa-mir-618) + (0.068830528 \times hsa-mir-1293) + (0.167058581 \times hsa-mir-466) + (0.01933156 \times hsa-mir-4533) + (0.019609619 \times hsa-mir-3923)$ 。

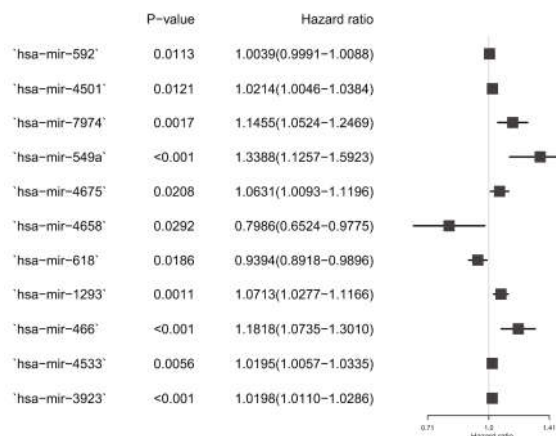
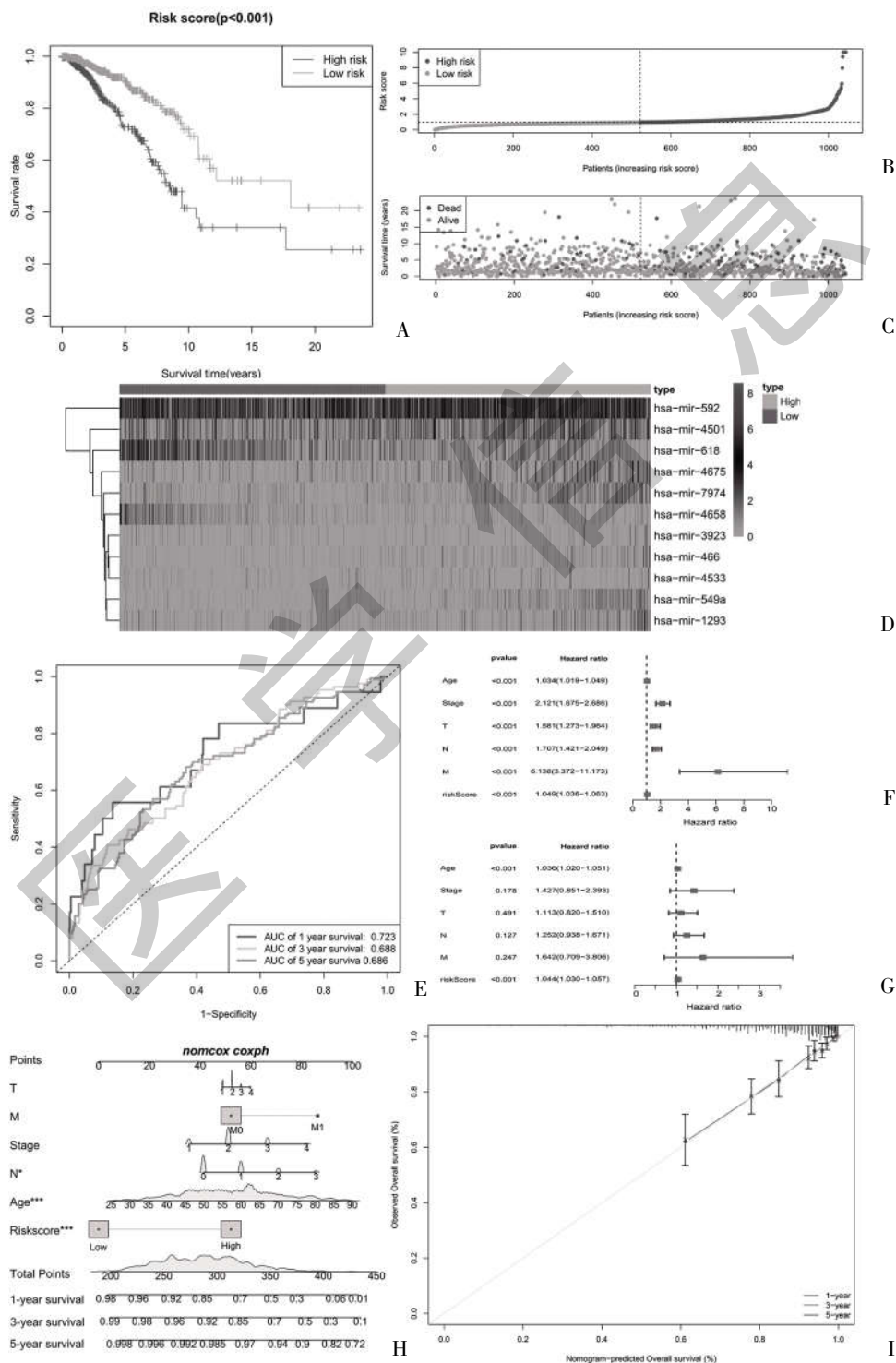


图 1 个铜死亡相关 miRNAs 的多因素 Cox 分析森林

2.3 预后风险模型预测效能评估 对高、低风险组进行生存差异分析,根据 K-M 生存曲线、风险评分图、生存状态图和风险热图的结果可知随着风险评分增加,患者死亡率逐渐升高,高风险组患者 OS 明显低于低风险组,两组存在显著生存差异( $P<0.001$ ),风险评分对 BC 患者预后具有显著影响,见图 2A~图 2D。并且 1、3、5 年生存结果 AUC 值分别为 0.723、

0.688、0.686,见图 2E,表明该模型具有良好的预测生存能力。对临床特征与风险评分进行单因素和多因素 Cox 分析显示年龄与风险评分是 BC 患者的独立预后因子,见图 2F、图 2G。最后将风险评分纳入构建生存列线图,校准曲线显示预测概率与实际概率基本一致,见图 2H、图 2I。



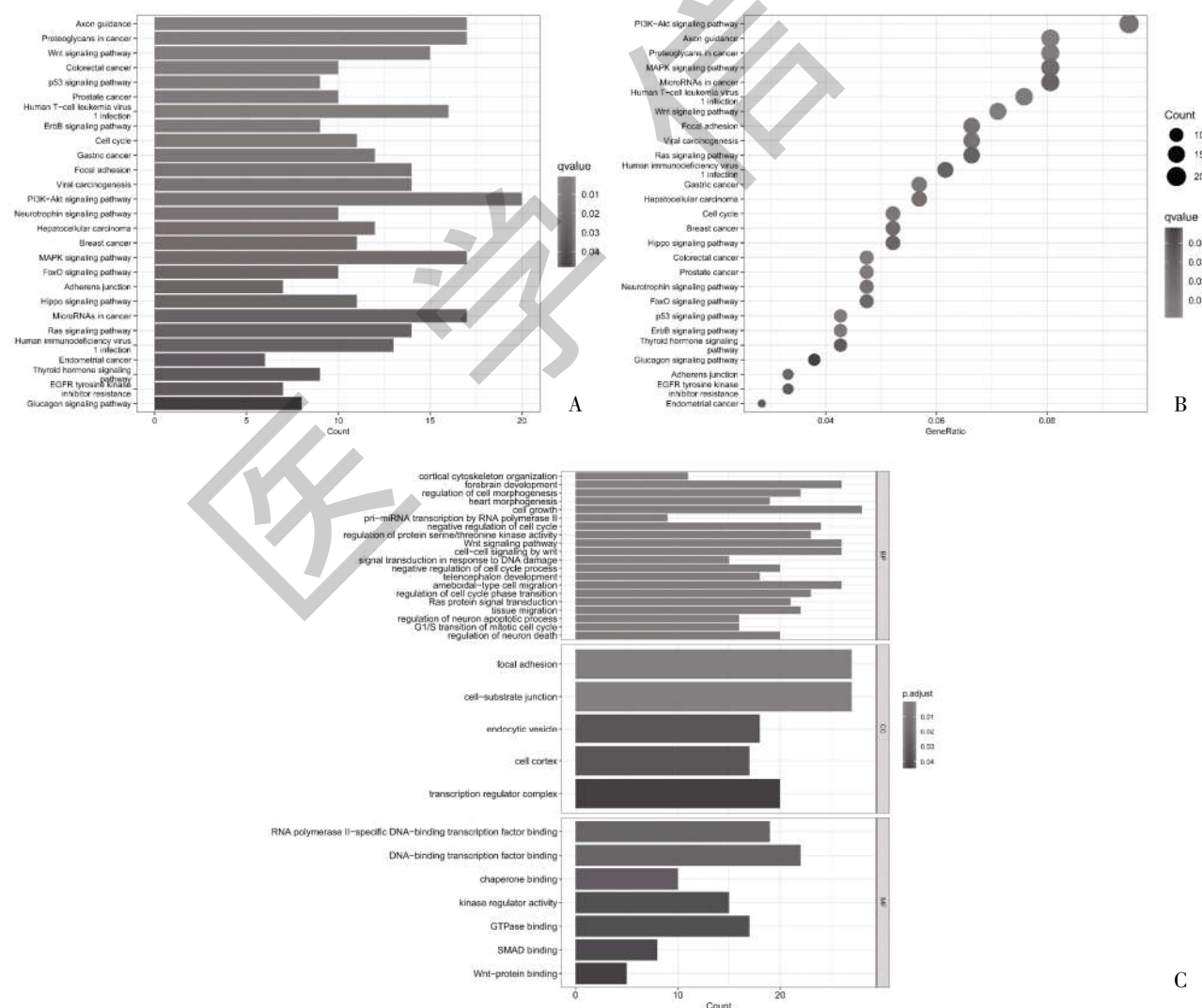
注:A:高低风险组患者 K-M 生存曲线;B-D:高低风险组患者风险评分图、生存状态图和铜死亡相关 miRNAs 表达热图;E:预后模型 ROC 曲线;F、G:预后模型单因素和多因素分析;H、I:患者生存列线图 and 校正曲线

图 2 乳腺癌铜死亡相关 miRNAs 预后模型的构建

**2.4 功能分析** 将预测的 4625 个靶基因与 5882 个差异表达 mRNA 取交集获得 1264 个交集基因,对乳腺癌潜在功能进行分析。KEGG 富集分析显示,在癌症中蛋白聚糖、Wnt 信号通路、癌症中 MicroRNAs、病毒致癌等多个癌症相关通路富集,见图 3A。GO 富集分析,BP 提示基因在细胞生长、细胞形态发生调节、细胞周期负调控、Wnt 信号通路等富集;CC 提示基因在粘着斑、细胞基质连接等过程富集,见图 3B;MF 提示基因调控特异性 RNA 聚合酶 IIDNA 结合转录因子结合、DNA 结合转录因子结合,见图 3C,表明大多数目标靶基因都参与了癌症相关通路,揭示 CRMs 可能在 BC 进展中发挥重要作用。

**2.5 免疫微环境浸润相关分析** 进一步探索与抗肿瘤免疫之间的关系,见图 4A、图 4B,两组免疫细胞浸润存在差异,在低风险组中肿瘤浸润性 CD8<sup>+</sup>T 细

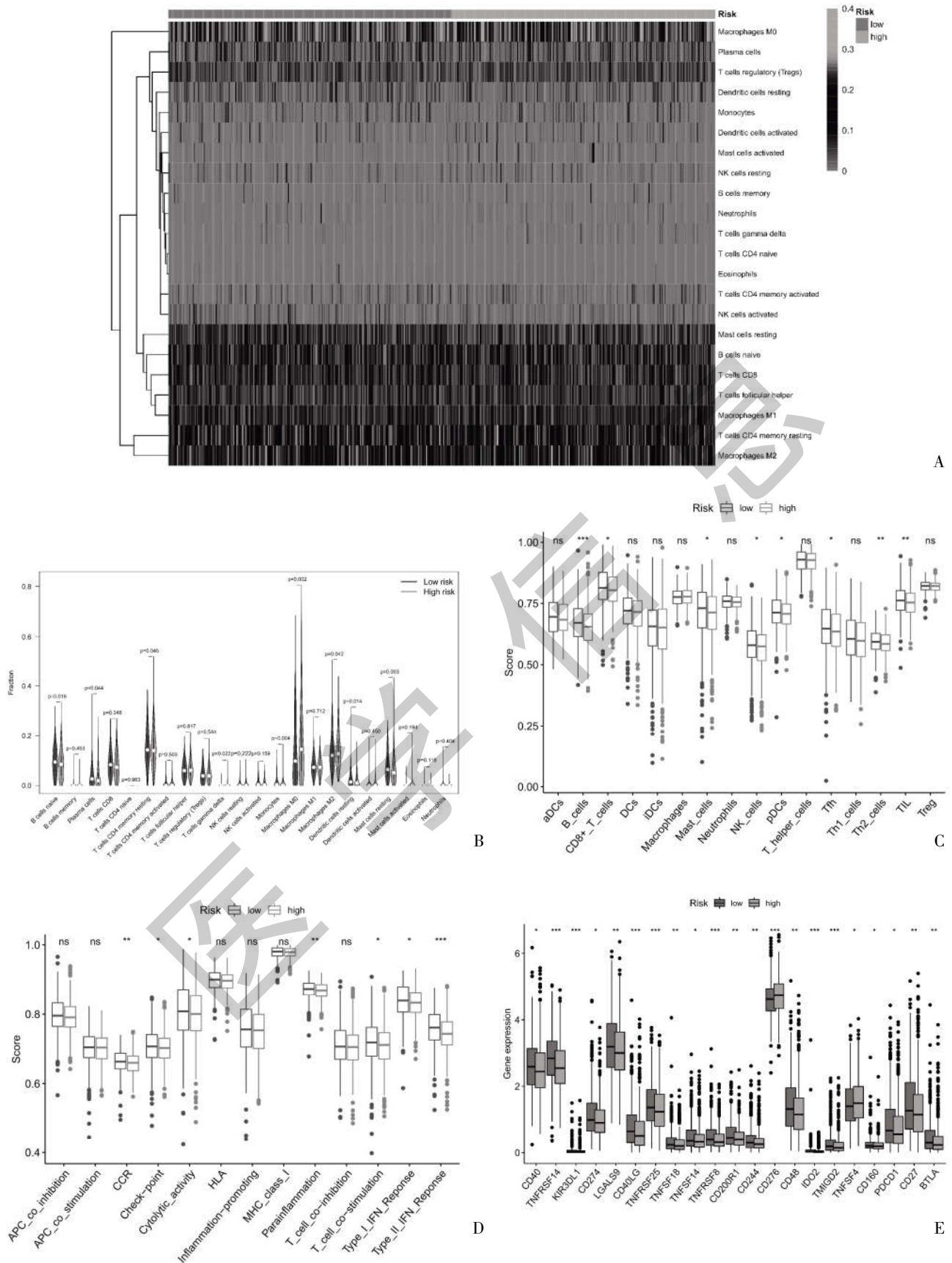
胞、幼稚 B 细胞、浆细胞、静息肥大细胞比例高于高风险组,而高风险组中 M2 巨噬细胞、M0 巨噬细胞比例高于低风险组。另外,在免疫细胞评分中 B 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、肥大细胞、NK 细胞、pDCs、Tfh、Th2 细胞、TIL 在低风险组中较高,见图 4C。在免疫功能评分中趋化因子受体、免疫检查点、溶细胞活性、副炎症、T 细胞共刺激以及 I 型干扰素反应、II 型干扰素反应在高低风险组之间存在差异,见图 4D。并进一步探讨了高、低风险组免疫检查点分子表达差异,共 21 个差异表达的免疫检查点,常见的如 PDCD1(PD-1)、CD274(PD-L1)、CD40、CD40LG 和 CD27 在低风险组中表达水平高于高风险组,见图 4E,这表明低风险组乳腺癌患者可能是免疫治疗的候选者。



注:A、B:KEGG 富集分析;C:GO 富集分析

图 3 乳腺癌相关靶基因的功能富集分析





注: A、B: 免疫细胞浸润热图与小提琴图; C、D: 免疫细胞与免疫相关功能箱式图; E: 免疫检查点箱式图; ns: 无意义, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$

图 4 乳腺癌死亡相关 miRNAs 免疫相关分析

### 3 讨论

铜稳态失衡会影响肿瘤细胞的生长并诱导其死亡<sup>[12]</sup>。当胞内铜离子异常升高时,离子载体将其转运到线粒体,直接与三羧酸循环的脂酰化成分结合致脂酰化蛋白积累和铁硫簇蛋白丢失,导致蛋白毒性应激致细胞死亡<sup>[5,13]</sup>。乳腺癌和卵巢癌组织中铜死亡关键基因 FDX1 与酰化蛋白表达高度相关,因而有希望利用靶向治疗具有铜死亡这种代谢特征的肿瘤。

研究发现<sup>[14]</sup>,铜死亡相关 LncRNA 在预测乳腺癌预后和肿瘤免疫浸润等方面具有良好表现。本研究发现的 11 个 CRMs 中,大部分 miRNAs 已有报道可作为肿瘤抑制因子或癌基因,其表达异常与乳腺癌等肿瘤的进展密切相关,影响患者生存预后。如 hsa-miR-549a 可预测胶质细胞瘤患者的预后<sup>[15]</sup>。而 hsa-miR-446、hsa-miR-618 作为重要的肿瘤抑制因子,在抑制肿瘤细胞增殖、转移、侵袭并诱导细胞凋亡方面发挥作用<sup>[16,17]</sup>。研究发现<sup>[18]</sup>,hsa-miR-592 可靶向 TGF- $\beta$  抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭,但其在 BC 组织和细胞系中表达显著低于正常组织,与晚期临床分期、远处转移和淋巴结转移有关。此外,hsa-miR-3923 可作为预测乳腺癌淋巴转移的标志物<sup>[19]</sup>。Takagawa Y 等<sup>[20]</sup>在小鼠模型中发现 hsa-miR-1293 能抑制肿瘤细胞生长,并揭示其与 DNA 损伤剂或放射疗法的联合使用可能对癌症治疗有效。hsa-miR-4501 可能参与结膜黑色素瘤的转移扩散<sup>[21]</sup>。因此,用于模型构建的 miRNAs 参与调控肿瘤的生长、侵袭与转移等。通过对 KEGG 分析发现主要富集在癌症中的蛋白聚糖、PI3K-AKT 信号通路等通路。蛋白聚糖是构成乳腺微环境主要信号传导和结构成分的功能性蛋白质,在肿瘤进展和转移中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。Guo J 等<sup>[23]</sup>研究发现,铜激活 PI3K-AKT 信号通路促进乳腺肿瘤发生。使用 TTM 等铜螯合剂可有效抑制 AKT 激酶活性,对抗过度活跃的 AKT 驱动的肿瘤,减弱致癌功能。因此,用于构建模型的 CRMs 参与调控肿瘤相关信号通路,为模型的临床应用提供了生物学的证据。

随着免疫检查点阻断(ICB)疗法的深入研究,抗 PD-1/PD-L1 在乳腺癌治疗中显示出良好的临床效果。ICB 的疗效与 TME 密切相关,在具有较少浸润性细胞毒性 T 细胞和较低 PD-L1 表达的免疫“冷”肿瘤中较差<sup>[24]</sup>。而乳腺癌大多表现为免疫“冷”

肿瘤<sup>[25]</sup>。若将免疫“冷”肿瘤转化为免疫“热”肿瘤可能会增强乳腺癌对 ICB 治疗的反应。在本研究中,高风险组浸润的肿瘤杀伤免疫细胞 CD8<sup>+</sup>T 细胞较少,而促进肿瘤增殖和转移的免疫细胞 M2 巨噬细胞增加;并且高风险组在 CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞、pDCs、B 细胞、肥大细胞、Th2 细胞、滤泡辅助 T 细胞等具有抗肿瘤免疫效应的免疫细胞评分低于低风险组,与既往研究一致<sup>[26-28]</sup>。此外,低风险组患者中免疫检查点 PDCD1 (PD-1)、CD274 (PD-L1)、CD40、CD40LG 和 CD27 表达水平较高。因而推测相较于 BC 高风险组患者而言,低风险组患者表现出更强的抗肿瘤免疫效应,倾向于免疫“热”,更可能受益于免疫检查点抑制剂。这些发现表明 CRMs 与 TME 相关,可用于靶向免疫治疗。近来研究发现铜可调节癌细胞中 PD-L1 表达发挥抗肿瘤免疫作用。Voli F 等<sup>[29]</sup>研究发现,铜螯合剂 TEPA 通过下调神经母细胞瘤肿瘤中的 PD-L1 来增强免疫细胞的肿瘤浸润并提高小鼠存活率。此外,研究还发现 miRNA 可以调节免疫检查点,用于免疫治疗。如 hsa-miR-4759 可抑制 PD-L1 表达并增加肿瘤组织中 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润,促进 BC 抗肿瘤免疫<sup>[30]</sup>。总之,据以往研究及本研究可推测 CRMs 在免疫浸润方面发挥重要作用,可影响乳腺癌免疫状态,进而影响肿瘤的进展。为探索潜在的肿瘤靶向疗法提供新思路。

综上所述,CRMs 可能与乳腺癌发展有关,并定义了一种新型预后模型,为乳腺癌预后预测及免疫学领域特征提供了见解。然而,本研究还存在一些不足。首先,本研究分析是对公共数据库数据的二次分析,数据来源单一,且存在选择偏倚,影响结果准确性;其次,本研究对乳腺癌 CRMs 的作用机制及与肿瘤免疫之间的潜在机制还需进一步实验验证。

### 参考文献:

- [1]Ponde NF,Zardavas D,Piccart M.Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer [J].Nat Rev Clin Oncol,2019,16(1):27-44.
- [2]张蒙,崔永春,王春平,等.1990-2019 年中国女性乳腺癌疾病负担及其危险因素变化趋势分析 [J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(7):456-462.
- [3]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.
- [4]Ruiz LM,Libedinsky A,Elorza AA.Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism [J].Front Mol Biosci,2021,8:

711227.

[5]Tsvetkov P,Coy S,Petrova B,et al.Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J].Science,2022,375(6586):1254–1261.

[6]Hussen BM,Hidayat HJ,Salihi A,et al.MicroRNA: A signature for cancer progression [J].Biomed Pharmacother,2021,138:111528.

[7]Mahajan M,Sitasawad S.miR-140-5p Attenuates Hypoxia-Induced Breast Cancer Progression by Targeting Nrf2/HO-1 Axis in a Keap1-Independent Mechanism [J].Cells,2021,11(1):12.

[8]Yadav P,Sharma P,Sundaram S,et al.SLC7A11/ xCT is a target of miR-5096 and its restoration partially rescues miR-5096-mediated ferroptosis and anti-tumor effects in human breast cancer cells [J].Cancer Lett,2021,522:211–224.

[9]Agarwal V,Bell GW,Nam JW,et al.Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs [J].Elife,2015,4:e05005.

[10]Wong N,Wang X.miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations [J].Nucleic Acids Res,2015,43(Database issue):D146–D152.

[11]Chou CH,Shrestha S,Yang CD,et al.miRTarBase update 2018: a resource for experimentally validated microRNA-target interactions [J].Nucleic Acids Res,2018,46(D1):D296–D302.

[12]Jiang Y,Huo Z,Qi X,et al.Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes [J].Nanomedicine (Lond),2022,17(5):303–324.

[13]Oliveri V.Selective Targeting of Cancer Cells by Copper Ionophores: An Overview [J].Front Mol Biosci,2022,9:841814.

[14]Jiang ZR,Yang LH,Jin LZ,et al.Identification of novel cuproptosis-related lncRNA signatures to predict the prognosis and immune microenvironment of breast cancer patients [J].Frontiers in Oncology,2022,12:988680.

[15]Drusco A,Fadda P,Nigita G,et al.Circulating Micromas Predict Survival of Patients with Tumors of Glial Origin [J].EBio Medicine,2018,30:105–112.

[16]Cao W,Fang L,Teng S,et al.MicroRNA-466 inhibits osteosarcoma cell proliferation and induces apoptosis by targeting CCND1 [J].Exp Ther Med,2018,16(6):5117–5122.

[17]Shi J,Gong L,Cen L,et al.miR-618 Suppresses Metastasis in Gastric Cancer by Downregulating the Expression of TGF-beta2 [J].Anat Rec (Hoboken),2019,302(6):931–940.

[18]Hou W,Zhang H,Bai X,et al.Suppressive role of miR-592 in breast cancer by repressing TGF-beta2 [J].Oncol Rep,2017,38(6):3447–3454.

[19]Escuin D,Lopez-Vilaro L,Mora J,et al.A. Circulating microRNAs in Early Breast Cancer Patients and Its Association With Lymph Node Metastases [J].Frontiers in Oncology,2021,11:627811.

[20]Takagawa Y,Gen Y,Muramatsu T,et al.miR-1293, a Candidate for miRNA-Based Cancer Therapeutics, Simultaneously Targets BRD4 and the DNA Repair Pathway [J].Mol Ther,2020,28(6):1494–1505.

[21]Mikkelsen LH,Andersen MK,Andreasen S,et al.Global microRNA profiling of metastatic conjunctival melanoma [J].Melanoma Res,2019,29(5):465–473.

[22]Clegg J,Koch MK,Thompson EW,et al.Three-Dimensional Models as a New Frontier for Studying the Role of Proteoglycans in the Normal and Malignant Breast Microenvironment [J].Front Cell Dev Biol,2020,8:569454.

[23]Guo J,Cheng J,Zheng N,et al.Copper Promotes Tumorigenesis by Activating the PDK1-AKT Oncogenic Pathway in a Copper Transporter 1 Dependent Manner [J].Adv Sci (Weinh),2021,8(18):e2004303.

[24]Chen YP,Zhang Y,Lv JW,et al.Genomic Analysis of Tumor Microenvironment Immune Types across 14 Solid Cancer Types: Immunotherapeutic Implications [J].Theranostics,2017,7(14):3585–3594.

[25]Tekpli X,Lien T,Rossevoid AH,et al.An independent poor-prognosis subtype of breast cancer defined by a distinct tumor immune microenvironment [J].Nat Commun,2019,10(1):5499.

[26]Henning AN,Roychoudhuri R,Restifo NP.Epigenetic control of CD8 (+) T cell differentiation [J].Nat Rev Immunol,2018,18(5):340–356.

[27]Tariq M,Zhang J,Liang G,et al.Macrophage Polarization: Anti-Cancer Strategies to Target Tumor-Associated Macrophage in Breast Cancer [J].J Cell Biochem,2017,118(9):2484–2501.

[28]Soysal SD,Tzankov A,Muenst SE.Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer [J].Pathobiology,2015,82(3–4):142–152.

[29]Voli F,Valli E,Lerra L,et al.Intratumoral Copper Modulates PD-L1 Expression and Influences Tumor Immune Evasion [J].Cancer Res,2020,80(19):4129–4144.

[30]Lin YZ,Liu SH,Wu WR,et al.miR-4759 suppresses breast cancer through immune checkpoint blockade [J].Comput Struct Biotechnol J,2022,20:241–251.

收稿日期:2023-02-28;修回日期:2023-03-21

编辑/肖婷婷