中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年12月 第28卷 第12期 Dec. 2025 Vol. 28 No. 12

基于TCGA数据库的三阴性乳腺癌预后风险预测模型的构建及验证

刘鸿皓[1] 李兰山[2] 马秋桐[3] 张吉水[3]

河间中医院 [1]甲状腺乳腺外一科 [2]外科 [3]普通外二科 （河北 沧州 062450）

【摘要】基于癌症基因组图谱（TCGA）数据库筛选三阴性乳腺癌（TNBC）预后相关基因，建立对应的风险预测模型，并进行临床验证。TCGA中获取221个癌旁组织样本和152个TNBC样本，筛选出差异表达基因（DEGs），纳入LASSO回归、Cox回归模型森林图中筛选出TNBC预后相关基因。选取2019年1月至2022年1月于河间中医院就诊的312例TNBC患者，按2:1的比例分为训练集（208例）和验证集（104例）；采用单因素及多因素Cox回归分析训练集TNBC患者预后的影响因素，建立回归方程及风险预测模型；采用受试者工作特征曲线（ROC）验证模型效能；采用校准曲线评价模型的区分度。筛选出显著上调的基因856个，显著下调的基因1 902个；LASSO回归最终筛选出8个具有非零系数的DEGs，纳入Cox模型森林图后筛选出6个与TNBC总生存率显著相关的DEGs，其中5个为预后不良的高风险基因，1个为低风险基因；单因素Cox回归分析显示，年龄、TNM分期、组织分化程度、ADAM15、KIF18B、GLIS3、BCL2、TP53、CXCR4均是TNBC预后的影响因素（$P<0.05$）；多因素Cox回归分析显示，TNM分期、组织分化程度、ADAM15、KIF18B、GLIS3、BCL2、CXCR4是TNBC预后不良的独立危险因素（$P<0.05$），TP53是保护因素（$P<0.05$）；建立Cox回归方程，构建预后风险预测模型。ROC曲线显示，该模型预测训练集病例TNBC预后不良的曲线下面积（AUC）为0.936，灵敏度、特异度分别为95.60%、92.31%（95%*CI*：85.9%~96.4%），预测验证集病例TNBC预后不良的AUC为0.914，灵敏度、特异度分别为91.30%、91.36%；Hosmer-Lemeshow检验显示，风险预测模型预测训练集、验证集TNBC病例预后不良的预测概率与实际概率的校准曲线比较，差异均无统计学意义（$\chi^2=0.082$，$P=0.775$；$\chi^2=0.447$，$P=0.504$）。基于TCGA数据库中获取的DEGs中，ADAM15、KIF18B、GLIS3、BCL2、CXCR4是TNBC预后不良的独立危险因素，TP53是保护因素，对应的风险预测模型经验证效能良好。

【关键词】乳腺肿瘤•预后•危险因素•癌症基因组图谱•风险预测模型
【中图分类号】R737.9
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.12.009
【文章编号】1009-9905（2025）12-0980-06

三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）是乳腺癌中侵袭性最强、预后最差的分子亚型，占所有乳腺癌病例的15%~20%[1]。TNBC病理特征表现为雌激素受体雌激素受体（estrogen receptor，ER）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）及人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）的联合缺失，导致内分泌治疗及靶向治疗效果不佳，主要依赖传统化疗方案。尽管新型免疫检查点抑制剂和PARP抑制剂对部分TNBC患者疗效显著，但存在个体异质性；且30%~40%的TNBC患者在治疗后5年内出现复发或转移，整体5年生存率仍低于其他乳腺癌亚型[2-3]。目前TNBC预后评估以临床病理特征为主[4-6]，这些指标难以准确反映肿瘤生物学行为的差异。有研究基于癌症基因组图谱（the cancer genome atlas，TCGA）数据库，通过筛选差异表达基因或构建基因风险评

[基金项目] 沧州市重点研发计划指导项目（23244102227）
[通信作者] 刘鸿皓，E-mail: 17331729393@qq.com

分系统预测TNBC预后[7]，为揭示TNBC分子特征与临床结局的关联提供了全新视角。本研究基于TCGA数据库，结合临床病理特征与分子特征，尝试构建TNBC预后不良的风险预测模型，并通过临床应用验证其效能，以期为TNBC的预后评估提供新方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年1月于河间中医院就诊的312例TNBC患者，按照2∶1的比例[8]分为训练集（208例）和验证集（104例）。两个数据集临床资料均衡可比（$P>0.05$）。纳入标准：（1）经病理组织学确诊为原发性TNBC[9]；（2）均接受手术治疗；（3）年龄＞18岁；（4）对研究内容知情同意。排除标准：（1）化生性癌、腺样囊性癌等混合型癌或合并其他恶性肿瘤；（2）存在第二原发癌或双侧乳腺癌；（3）术前行放化疗；（4）合并严重全身性疾病；（5）处于妊娠期或哺乳期。本研究已通过河间中医院伦理委员会批准（院伦审[2018]第096号）。

1.2 方法

1.2.1 TCGA数据库资料下载及整理 从TCGA（http://cancergenome.nih.gov/）中获取原发性乳腺癌组织的基因数据和临床数据，共获取221个癌旁组织样本和乳腺癌癌组织样本1 159个。根据样本临床特征，将癌组织ER、PR和HER2表达均为阴性的样本判定为TNBC，共获取152个TNBC样本。对基因表达数据进行预处理，包括标准化、去除批次效应等。随后，使用R语言中的DESeq2包进行差异表达分析，以Fold Change＞2且校正后的$P<0.05$为标准，筛选出差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs）。绘制火山图和热图可视化DEGs表达模式。最后，将基因表达数据与患者的生存数据进行整合，构建完整的数据集用于后续分析。

1.2.2 TNBC预后相关基因筛选 将DEGs纳入LASSO回归、Cox回归模型森林图中筛选出TNBC预后相关基因。

1.2.3 TNBC预后相关基因表达检测 取312例TNBC患者手术切除的癌组织，RT-qPCR法检测TNBC预后相关基因。用TRIzol试剂提取总RNA并检测RNA浓度和纯度。逆转录酶将RNA逆转录为cDNA，针对目标基因及内参基因GAPDH设计特异性引物。在96孔板中配制RT-qPCR反应体系，SYBR Green Master Mix 10 μL，正向引物（10 μmol/L）0.5 μL，反向引物（10 μmol/L）0.5 μL，cDNA模板2 μL，无菌ddH_2O 7 μL。95℃预变性5 min，随后95℃变性15 s、60℃退火30 s、72℃延伸30 s，重复40个循环。$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目标基因的相对表达量。各基因引物序列见表1。

表1 各基因引物序列

基因	引物序列
ADAM15	正向引物：5′-CAGGTGCTGGTGTTTGAGAC-3′
	反向引物：5′-GCTGGTGGTAGAGGTCAGGA-3′
KIF18B	正向引物：5′-GAGGAGCTGGAAGAGGACGA-3′
	反向引物：5′-CAGGTGCTGGTGTTTGAGAC-3′
GLIS3	正向引物：5′-CAGGTGCTGGTGTTTGAGAC-3′
	反向引物：5′-GCTGGTGGTAGAGGTCAGGA-3′
BCL2	正向引物：5′-GGTGGGGTCATGTGTGTGG-3′
	反向引物：5′-CGGTTCAGGTACTCAGTCATCC-3′
TP53	正向引物：5′-CAGCCCTGTCGTCTCTCCAG-3′
	反向引物：5′-CTGGGACAGCCAAGTCTGTT-3′
CXCR4	正向引物：5′-TGGAGGGGATCAGTATATACAC-3′
	反向引物：5′-TGCCGACTATGCCAGTCAAG-3′
GAPDH	正向引物：5′-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3′
	反向引物：5′-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3′

1.2.4 随访 观察患者预后训练集、验证集患者均随访至2025年1月1日，以该日期或患者死亡为随访终点，记录患者生存情况及生存期。

1.3 统计学方法 采用R语言4.0.3进行分析，Deseq2R软件包分析差异表达，所有P值均经过FDR校正。LASSO回归初步筛选TNBC预后相关基因，经“glmnet”包对变量进行筛选，经十折交叉验证获取LASSO回归模型最佳拟合效果。将LASSO回归筛选出的变量纳入Cox回归模型森林图进一步筛选TNBC预后相关基因。采用单因素及多因素Cox回归分析TNBC预后影响因素，建立回归方程$h(t,X)=h_0(t)\cdot\exp(\beta_1X_1+\beta_2X_2+\cdots+\beta_nX_n)$，其中$\beta$是回归系数（regression coefficient），表示每个协变量对风险函数的影响，$h_0(t)$表示在所有协变量均为零的情况下，个体在时间t内的瞬时事件发生风险，反映事件风险随时间变化的趋势。经R语言（版本4.1.0）建立TNBC预后风险预测模型。受试者工作特征曲线（ROC）通过曲线下面积（AUC）对模型进行效能验证；Rms包做校准曲线评价模型的区分度。$P<0.05$表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 TNBC差异表达基因的筛选结果 经Deseq2R包筛选出TNBC癌组织样本与癌旁组织样本中DEGs，其中显著上调的基因856个，显著下调的基因1 902个。见图1~2。

2.2 TNBC预后相关基因筛选 LASSO回归中自变

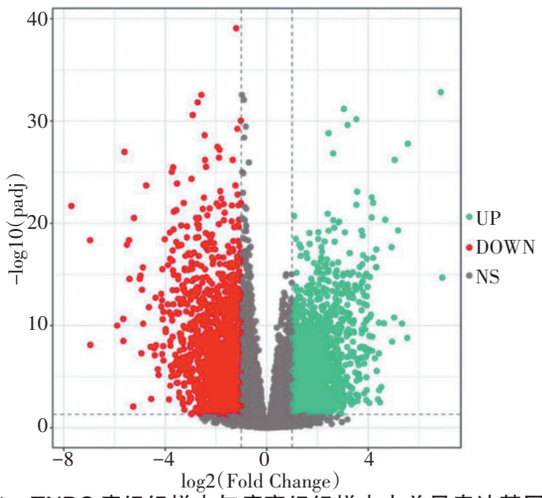


图 1　TNBC 癌组织样本与癌旁组织样本中差异表达基因火山图

青色代表显著上调基因，红色代表显著下调基因，灰色代表差异不明显的基因。

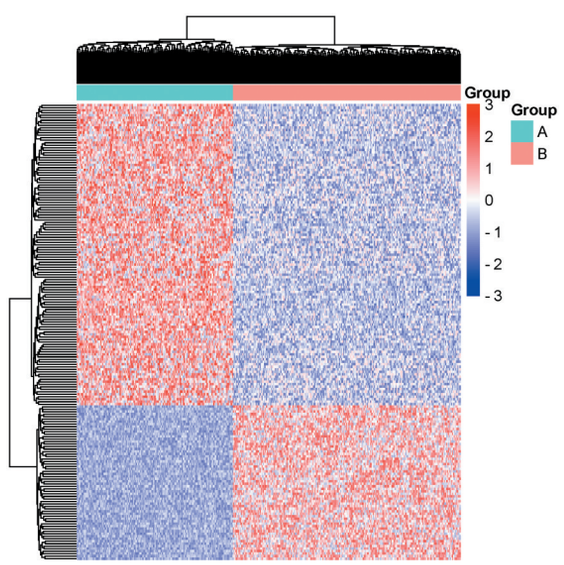


图 2　TNBC 癌组织样本与癌旁组织样本中差异表达基因热图

A 组代表 TNBC 癌组织样本，B 代表癌旁组织样本；红色代表显著上调基因，蓝色代表显著下调基因。

量随 λ 值的变化情况见图 3，随着 λ 的增大，各自变量系数估计值的压缩程度随之增大，对模型预测结果影响较小的自变量系数被压缩至 0，自变量个数逐渐减少。log(λ)与自变量对应数目的关系见图 4，左边虚线(lambxla.min)代表在均方误差最小时将差异表达的基因作为自变量纳入模型，右边虚线(lambda.lse)代表距离最小均方误差偏差 1 个标准误时模型纳入的自变量数量为 10 个。本研究选择 λ=0.004 时为最优模型，LASSO 回归最终筛选出 8 个具有非零系数的 DEGs。将 LASSO 回归中筛选出的 DEGs 纳入 Cox 模型森林图，进一步筛选出 6 个与 TNBC 总生存率显著相关的 DEGs，其中 HR＞1 的基因有 5 个，为预后不良的高风险基因，HR＜1 的基因有 1 个，为低风险基因，见图 5。

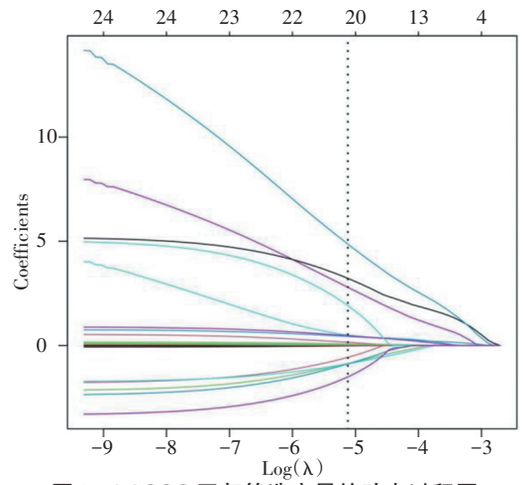


图 3　LASSO 回归筛选变量的动态过程图

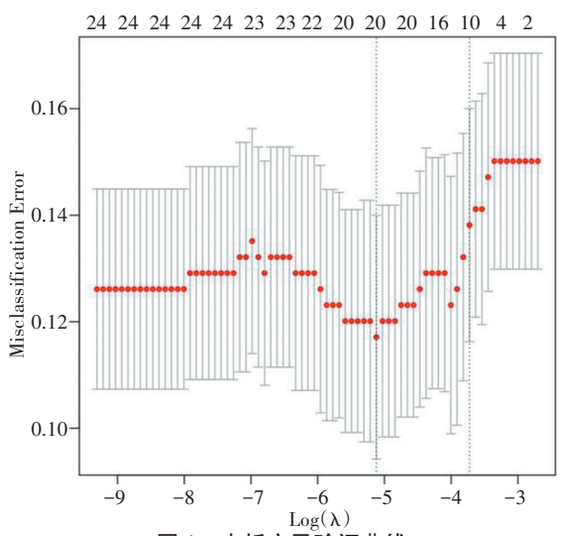


图 4　十折交叉验证曲线

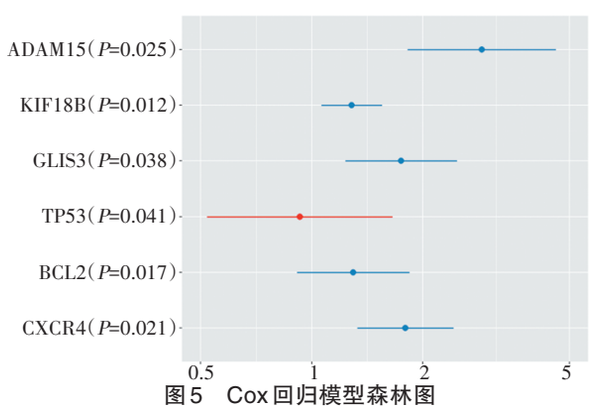


图 5　Cox 回归模型森林图

2.3　影响 TNBC 预后的单因素及多因素 Cox 回归分析　以 TNBC 预后(良好=0，不良=1)、生存时间为因变量，年龄(实际值)、TNM 分期(Ⅰ～Ⅱ期=0，Ⅲ～Ⅳ期=1)、组织分化程度(中/高分化=0，未/低分化=1)、ADAM15(实际值)、KIF18B(实际值)、GLIS3(实际值)、BCL2(实际值)、TP53(实际值)、CXCR4(实际

值）为自变量行单因素及多因素Cox回归分析。单因素Cox回归分析结果显示，年龄、TNM分期、组织分化程度、ADAM15、KIF18B、GLIS3、BCL2、TP53、CXCR4均是TNBC预后的影响因素（$P<0.05$）；多因素Cox回归分析结果显示，TNM分期、组织分化程度、ADAM15、KIF18B、GLIS3、BCL2、CXCR4是TNBC预后不良的独立危险因素（$P<0.05$），TP53是保护因素（$P<0.05$）。见表2。

表2 TNBC预后影响因素的单因素及多因素Cox回归分析

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% *CI*	*P*值	*HR*	95% *CI*	*P*值
年龄	1.881	1.230~2.879	0.042	1.388	0.907~2.124	0.053
TNM分期（Ⅰ/Ⅱ期 *vs* Ⅲ/Ⅳ期）	1.779	1.163~2.722	0.024	1.840	1.203~2.816	0.041
组织分化程度（中/高分化 *vs* 未/低分化）	1.919	1.254~2.937	0.017	1.929	1.261~2.952	0.036
ADAM15	2.776	1.814~4.247	0.026	2.721	1.778~4.163	0.017
KIF18B	1.684	1.100~2.576	0.007	1.775	1.160~2.716	0.028
GLIS3	3.080	2.013~4.713	0.005	1.931	1.262~2.954	0.029
BCL2	2.798	1.829~4.282	0.004	2.052	1.341~3.140	0.037
TP53	0.634	0.414~0.970	0.001	0.510	0.333~0.780	0.014
CXCR4	2.173	1.420~3.325	0.002	1.929	1.261~2.952	0.011

2.4 构建TNBC预后风险预测模型 将影响因素作为变量，建立Cox回归方程并构建TNBC预后风险预测模型：$h(t,X)=h0(t)\cdot\exp(0.541X_1+1.254X_2+0.987X_3+1.632X_4+0.874X_5+1.745X_6-0.568X_7+1.325X_8)$，其中$X_1$为TNM分期，$X_2$为组织分化程度，$X_3$为ADAM15，$X_4$为KIF18B，$X_5$为GLIS3，$X_6$为BCL2，$X_7$为TP53，$X_8$为CXCR4；通过变量总分获取TNBC患者1、3、5年生存率及中位生存时间。见图6。

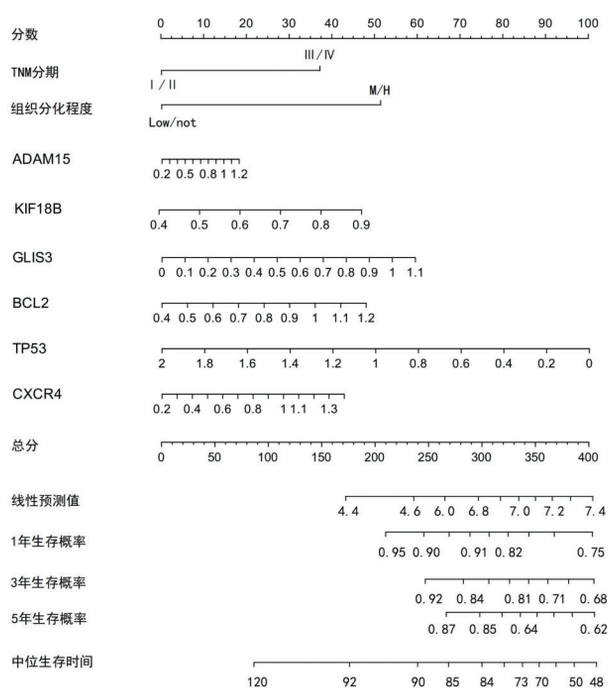


图6 TNBC预后风险预测模型

2.5 TNBC预后风险预测模型的预测效能 ROC曲线显示，该模型预测训练集病例TNBC预后不良的AUC为0.936（95%*CI*：0.893~0.965，*Z*=21.484，$P<0.001$），灵敏度、特异度分别为95.60%（95%*CI*：89.1%~98.8%）、92.31%（95%*CI*：85.9%~96.4%）；该模型预测验证集病例TNBC预后不良的AUC为0.914（95%*CI*：0.843~0.960，Z=9.222，$P<0.001$），灵敏度、特异度分别为91.30%（95%*CI*：72.0%~98.9%）、91.36%（95%*CI*：83.0%~96.5%），表明该模型在区分TNBC预后良好与不良方面准确性较高。见图7。

2.6 TNBC预后风险预测模型的区分度 Hosmer-Lemeshow检验显示，该模型预测训练集、验证集的预测概率与实际概率的校准曲线比较，差异均无统计学意义（$\chi^2=0.082$，$P=0.775$；$\chi^2=0.447$，$P=0.504$），表明该风险预测模型预测TNBC预后不良的预测值与真实值高度吻合，具有良好的校准度。见图8。

3 讨论

TNBC遗传学特征复杂多样，约80%的TNBC患者存在抑癌基因突变，增加了基因组不稳定性，进而通过同源重组缺陷或非同源末端连接等机制修复化疗诱导的DNA损伤[10]。此外，表观遗传调控异常与关键信号通路的持续激活共同驱动肿瘤干细胞富集，促进上皮-间质转化进程和远处转移[11]。TNBC还常呈现“免疫荒漠”表型，即虽存在较高的肿瘤突变负荷，但免疫抑制性分子程序性死亡配体1（programmed death molecule ligand 1，PD-L1）在肿瘤细胞与免疫细胞间呈空间异质性表达，导致免疫检查点抑制剂的应答率极低[12]。这种分子与微环境的双重复杂性驱动使TNBC治疗后更易发生早期复发转移。近年来，研究发现MAP7D3、EGR1、AR、H3K4me3、ZNF503、GATA3等基因标志物具有预测TNBC预后的潜力[13-15]，但由于缺乏多维度数据整合，临床验证时往往效能不佳。

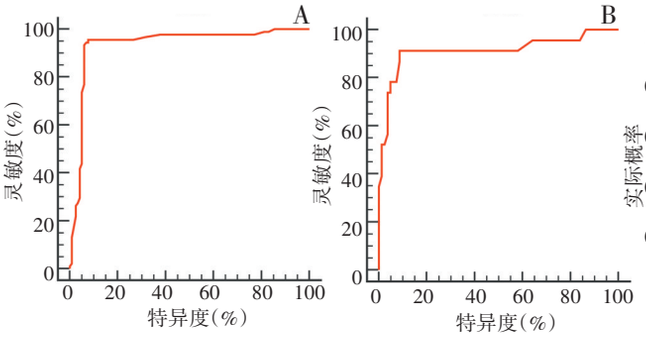


图7　TNBC预后风险预测模型的预测效能

A：训练集；B：验证集

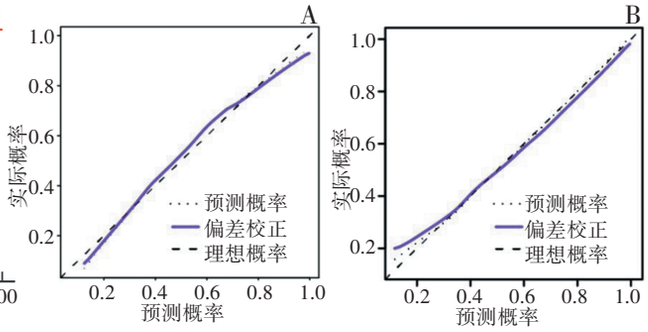


图8　TNBC预后风险预测模型在训练集和验证集的校准曲线

A：训练集；B：验证集

本研究从TCGA中获取TNBC的DEGs，经LASSO回归、Cox回归模型森林图筛选出TNBC预后相关基因，最终经多因素Cox回归分析，发现TNM分期、组织分化程度、ADAM15、KIF18B、GLIS3、BCL2、CXCR4是TNBC预后不良的独立危险因素，TP53是保护因素。TNM分期与组织分化程度作为传统临床病理参数，其预后价值源于对肿瘤生物学行为的宏观反映。晚期TNBC因淋巴结或远处转移导致生存率显著下降，而低分化肿瘤的细胞异型性高、核分裂活跃，提示细胞周期调控失调和上皮间质转化进程加速。ADAM15作为一种跨膜金属蛋白酶，其蛋白酶结构域可特异性切割Ⅳ型胶原和层粘连蛋白，破坏基底膜完整性，促进局部侵袭。ADAM15胞质尾段可与生长因子受体连接蛋白-2（growth factor receptor-bound protein 2，Grb2）适配蛋白结合，持续激活Ras/丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路，导致细胞周期加速[16]。有学者发现，ADAM15高表达与乳腺癌患者预后呈负相关，其可能通过上调金属基质蛋白酶表达促进乳腺癌转移[17]。KIF18B是一种有丝分裂调控蛋白，可通过调控有丝分裂保真度影响基因组稳定性，通过结合微管正端抑制染色体动粒错误附着，但过表达可导致有丝分裂错误率升高，引发非整倍体细胞累积。李崖青等[18]认为KIF18B通过调控细胞周期诱导TNBC增殖，可能成为治疗TNBC的潜在靶点。GLIS3作为锌指转录因子，可通过表观遗传-代谢重编程轴维持肿瘤干性，一方面结合CD44启动子区糖皮质激素反应元件（glucocorticold responsive element，GRE）激活透明质酸进行依赖性自我更新，另一方面抑制蛋白激酶α催化亚单位（adenosine monophosphate-activated protein kinase catalytic subunitα，AMPKα）磷酸化阻断脂肪酸氧化，迫使细胞依赖糖酵解，形成免疫抑制性酸性微环境；其过表达能够促进TNBC细胞增殖和侵袭[19]。BCL2是程序性细胞死亡过程中的关键调节基因，与促凋亡蛋白Bax形成异源二聚体，可阻断BAX寡聚化及线粒体膜电位崩溃，从而抑制细胞凋亡；同时还可通过激活核转录因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路，上调ATP结合盒亚家族B成员1（ATP-binding cassette sub-family B member 1，ABCB1）表达，增强药物外排。Manjunath等[20]发现，BCL2特异性抑制剂可以通过改变线粒体相关过程诱导TNBC细胞凋亡，具有治疗TNBC的潜力。CXCR4是趋化因子受体的一种，介导细胞定向迁移并与肿瘤微环境相互作用，可通过配体C-X-C基序趋化因子配体12（C-X-C motif chemokine ligand 12，CXCL12）介导的趋化作用，引导TNBC细胞定向迁移至富含CXCL12的靶器官，促进肿瘤转移，导致预后不良[21]。TP53是编码p53蛋白一种肿瘤抑制基因，可通过转录激活p53上调凋亡调控因子（p53 upregulated modulator of apoptosis，PUMA）、Bax等促凋亡基因，增强化疗敏感性，抑制Warburg效应，限制肿瘤细胞的糖酵解代谢适应性[22]。但TP53的突变型R175H、R248Q等在TNBC中占比高达80%，其显性负效应可抵消野生型TP53的保护作用[23]，提示TP53突变状态的分层分析对未来预后模型优化至关重要。

预后风险预测模型是一种将多因素回归分析结果以图形方式直观展示的工具，常用于Cox模型的生存分析。该模型通过Cox比例风险回归模型确定影响生存时间的独立危险因素，并根据回归系数为各因素赋分，将分数相加得到总分后，预测个体在不同时间点的生存概率[24]。预后风险预测模型将复杂的模型结果转化为可视化的刻度线，使医生和患者能够快速理解并应用，并具有直观易懂、整合多因素、灵活性高、预测能力强和临床应用价值高等优势，能够有效评估患者预后、辅助制定治疗计划，在医学研究和临床实践中发挥重要作用。本研究将多因素Cox回归分析筛选出的TNBC独立影响

因素纳入预后风险预测模型，经验证该模型在预测TNBC预后时具有良好的效能及区分度，可作为有效工具辅助临床判断TNBC预后，制定更具个性化的治疗方案。

综上所述，TNM分期、组织分化程度、ADAM15、KIF18B、GLIS3、BCL2、CXCR4是TNBC预后不良的独立危险因素，TP53是保护因素，基于上述因素构建的风险预测模型具有良好的预测效能。未来应结合基因组学、转录组学、蛋白质组学和表观遗传学数据，构建更全面的TNBCA预后风险预测模型，并在独立的外部数据集或多中心队列中加以验证，以确保其泛化能力和临床实用性。

参 考 文 献

[1] GIAQUINTO AN, SUNG H, NEWMAN LA, et al. Breast cancer statistics 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(6): 477-495. DOI: 10.3322/caac.21863.

[2] 周小妹，罗波.影响三阴性乳腺癌免疫检查点抑制剂疗效的潜在生物学因素[J].肿瘤，2023，43(2)：143-150. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2023.2207-0582.

[3] LI C, HAO M, FANG Z, et al. PARP inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2023, 91(3): 203-217. DOI:10.1007/s00280-023-04506-x.

[4] SCHAUBAECHER JB, SMILJANOV B, HARING F, et al. Procoagulant platelets promote immune evasion in triple-negative breast cancer[J]. Blood, 2024. 144(2): 216-226. DOI: 10.1182/blood.2023022928.

[5] 艾勇彪，黄军，袁杰，等.早期三阴性乳腺癌中雄激素受体表达与临床病理特征及预后的关系[J].实用医学杂志，2023，39(8)：975-979. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2023.08.010.

[6] 张志火，龚玲珍，冯梅.三阴性乳腺癌患者血清组织多肽抗原和糖类抗原的表达及其对复发的预测价值[J].广东医学，2024，45(5)：636-640. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20233476.

[7] ZHANG B, ZHAO R, WANG Q, et al. An EMT-related gene signature to predict the prognosis of triple-negative breast cancer[J]. Adv Ther, 2023, 40(10): 4339-4357. DOI:10.1007/s12325-023-02577-z.

[8] VAN SMEDEN M, MOONS KG, DE GROOT JA, et al. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria[J]. Stat Methods Med Res, 2019, 28(8): 2455-2474. DOI: 10.1177/0962280218784726.

[9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J].中国癌症杂志，2015，25(9)：692-754. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.09.010.

[10] PAN JW, TAN ZC, NG PS, et al. Gene expression signature for predicting homologous recombination deficiency in triple-negative breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2024, 10(1): 60. DOI:10.1038/s41523-024-00671-1.

[11] 李涌涛，伊丽娜，陈小芳，等.基于数据库挖掘乳腺癌m6A甲基化关键调控因子及其与临床病理和预后的关系[J].中国现代普通外科进展，2023，26(11)：857-863. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2023.11.005.

[12] YANG T, LI W, HUANG T, et al. Immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 in early-stage triple-negative breast cancer[J]. J Pers Med, 2023, 13(3):526. DOI:10.3390/jpm13030526.

[13] KUO WH, CHU PY, WANG CC, et al. MAP7D3, a novel prognostic marker for triple-negative breast cancer, drives cell invasiveness and cancer-initiating cell properties to promote metastatic progression[J]. Biol Direct, 2023, 18(1): 44. DOI: 10.1186/s13062-023-00400-x.

[14] 王丽，杜闯，张亚青，等.三阴性乳腺癌组织中EGR1，AR，H3K4me3表达与其临床病理特征及预后的相关性[J].实用癌症杂志，2024，39(10)：1604-1607. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5930.2024.10.009.

[15] LIU S, CAO X, LI J, et al. ZNF503 combined with GATA3 is a prognostic factor in triple-negative breast cancer[J]. Biomarkers, 2023, 28(5): 437-447. DOI:10.1080/1354750X.2023.2201665.

[16] PUIG-BLASCO L, PIOTROWSKI KB, MICHAELSEN SR, et al. Loss of cancer cell-derived ADAM15 alters the tumor microenvironment in colorectal tumors[J]. Int J Cancer, 2023, 153(12): 2068-2081. DOI:10.1002/ijc.34695.

[17] 欧小波，吴民华，周密，等.ADAM15与MMP-2,MMP-9 mRNA在乳腺癌组织中的表达及意义[J].现代肿瘤医学，2023，31(6)：1056-1060. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2023.06.014.

[18] 李崖青，陈靖，钱晓龙.KIF18B通过调控细胞周期促进了三阴性乳腺癌的进展[J].南开大学学报(自然科学版)，2023，56(5)：29-36.

[19] LI C, WANG X, SHI D, et al. FAM83H regulated by glis3 promotes triple-negative breast cancer tumorigenesis and activates the NF-κB signaling pathway[J]. J Mol Histol, 2024, 55(6): 1271-1283. DOI:10.1007/s10735-024-10268-4.

[20] MANJUNATH M, RAVINDRAN F, SHARMA S, et al. Disarib, a specific BCL2 inhibitor, induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells and impedes tumour progression in xenografts by altering mitochondria-associated processes[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (12): 6485. DOI:10.3390/ijms25126485.

[21] TAKEDA T, TSUBAKI M, GENNO S, et al. HER3/Akt/mTOR pathway is a key therapeutic target for the reduction of triple-negative breast cancer metastasis via the inhibition of CXCR4 expression[J]. Int J Mol Med, 2023, 52(3): 80. DOI:10.3892/ijmm.2023.5283.

[22] KLIEBHAN J, BESSE A, KAMPA-SCHITTENHELM K, et al. MutantTP53driving the warburg effect in mantle cell lymphoma[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(10): e6296. DOI:10.1002/ccr3.6296.

[23] VOSKARIDES K, GIANNOPOULOU N. The role of TP53 in adaptation and evolution[J]. Cells, 2023, 12(3): 512. DOI: 10.3390/cells12030512.

[24] 裴佳微，黄晓，符德元.基于内质网应激相关基因风险评分模型的乳腺癌预后列线图的构建与评估[J].中国现代普通外科进展，2024，27(12)：932-937. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-9905.2024.12.002.

(收稿日期：2025-04-24)