

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0018

文章编号 1671-8852(2026)03-0327-08

肠道菌群介导免疫细胞和 HER2 阳性乳腺癌的关联： 一项中介孟德尔随机研究

张润泽^{1,2} 刘东^{1,2} 吴朝妍³ 於海军^{1,2,4}

武汉大学中南医院¹ 湖北省肿瘤临床研究中心,²放射肿瘤科,³中西医结合科
湖北 武汉 430071;
⁴湖北省肿瘤生物学行为重点实验室 湖北 武汉 430071

摘要 目的:阐明免疫细胞、肠道菌群和人表皮生长因子受体 2 蛋白阳性(HER2⁺)乳腺癌之间的因果关联。方法:使用双样本孟德尔随机化(MR)分析免疫细胞、肠道菌群和 HER2⁺乳腺癌之间的关系,通过中介 MR 方法分析肠道菌群在免疫细胞与 HER2⁺乳腺癌因果关系中的中介作用。结果:免疫细胞与 HER2⁺乳腺癌之间存在 37 种因果关系,其中 14 种免疫细胞可能促进 HER2⁺乳腺癌的发展,23 种免疫细胞可能抑制其生长。7 种肠道菌群被发现促进 HER2 阳性乳腺癌的发展,而 9 种被发现有潜在的抑制作用。中介分析确定了 *UBA7182* *sp002491115* 等肠道菌群作为免疫细胞和 HER2⁺乳腺癌之间的中介。结论:本研究证实了免疫细胞表型和肠道菌群与 HER2⁺乳腺癌之间存在因果关系,这可能为 HER2⁺乳腺癌的治疗提供新的治疗思路 and 方向。

关键词 肠道菌群;免疫细胞;乳腺癌;孟德尔随机化

中图分类号 R739

文献标志码 A

Gut flora mediates the association between immune cells and HER2⁺ breast cancer: A mediated Mendelian randomization study

ZHANG Runze^{1,2}, LIU Dong^{1,2}, WU Chaoyan³, YU Haijun^{1,2,4}

¹Hubei Cancer Clinical Study Center, ²Department of Radiation and Medical Oncology, ³Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;

⁴Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behaviors, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To elucidate the causal relationship between immune cells, gut microbiota, and human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2⁺) breast cancer for further exploration and research. **Methods:** Two-sample Mendelian randomization (MR) and mediator MR analysis were used to analyze the mediating role of gut flora in the causal relationship between immune cells and HER2⁺ breast cancer. **Results:** There are 37 causal associations between immune cells and HER2⁺ breast cancer, of which 14 immune cells may promote the development of HER2⁺ breast cancer, while 23 immune cells may inhibit its growth. Seven intestinal flora were found to facilitate the development of

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:82073349);湖北省卫健委重大疑难疾病乳腺癌协作项目(编号:ZYCC2023005)。

作者简介:张润泽,男,1998—,医学硕士,主要从事乳腺与前列腺恶性肿瘤相关临床研究,E-mail:2022283030162@whu.edu.cn;刘东,男,2000—,医学硕士生,主要从事乳腺与前列腺恶性肿瘤相关基础与临床研究,E-mail:2023203030041@whu.edu.cn;张润泽和刘东为本文共同第一作者。

通信作者:於海军,E-mail:haijunyu@whu.edu.cn;吴朝妍,E-mail:grace98765@163.com。

HER2⁺ breast cancer, whereas nine were found to inhibit it potentially. Mediation analyses identified some specific intestinal flora (*UBA7182 sp002491115*, etc.) as mediators between immune cells and HER2⁺ breast cancer. **Conclusion:** A causal effect between immune cell phenotype and gut flora and HER2⁺ breast cancer may provide new therapeutic ideas and directions for the treatment of HER2⁺ breast cancer.

Key Words Gut Flora; Immune Cells; Breast Cancer; Mendelian Randomization

人类表皮生长因子受体 2 蛋白阳性(human epidermal growth factor receptor 2 positive, HER2⁺)乳腺癌(breast cancer, BC)是由 HER2 过度表达或基因扩增引起的一种乳腺癌亚型,约占乳腺癌的 20%~25%^[1]。HER2 基因编码跨膜受体核糖核酸激酶,使肿瘤细胞具有高度增殖性、活力和侵袭性。因此,HER2⁺ BC 的转移风险较高,预后较差^[2]。随着曲妥珠单抗和其他靶向疗法在临床上的广泛应用,HER2⁺ BC 患者的治疗取得了良好的效果,HER2⁺ BC 患者的生存率也得到了显著提高。然而,部分患者仍存在原发性或继发性耐药性,导致治疗效果不佳^[3]。

近年来,免疫疗法在 HER2⁺ BC 的治疗方面取得了重大进展。研究^[4]发现,以曲妥珠单抗为代表的 HER2 靶向抗体药物不仅能够通过阻断 HER2 信号通路、抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭,还可通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)机制激活免疫系统,诱导自然杀伤(natural killer, NK)细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。此外,联合治疗策略的探索进一步拓展了治疗潜力。研究^[5]发现,曲妥珠单抗与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合应用可显著抑制 HER2⁺ BC 细胞株的生长,即使在免疫细胞缺乏的环境中,这种协同作用依然有效。

肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)在 HER2⁺ BC 中的作用也受到关注。研究^[6]显示,无论曲妥珠单抗是否作为辅助治疗,还是激素受体状态如何, M2 型 TAMs(CD163⁺)在多个生存终点中均表现出显著的预后价值,表明其在肿瘤微环境中的关键作用。然而, TAMs 的浸润也可能带来负面影响。研究^[7]发现, TAMs 通过分泌白细胞介素-8(IL-8)激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/HER2 及相关信号分子,干扰拉帕替尼的药物作用,导致耐药和预后不良。因此,在 HER2⁺ BC 患者中,一些免疫细胞亚群在癌症发展或抑制中起着关键作用。

目前,关于肠道菌群在癌症中的作用的研究也

正在成为一个热门话题。有研究^[8]指出,复发患者的 BC 组织中含有较多的肠球菌、棒状杆菌和表达参与戊糖-葡萄糖酸盐相互转化途径基因的细菌。此外,大肠杆菌素是一种可导致双链 DNA 断裂的基因毒素,当大肠杆菌与乳腺组织中的其他分子错误结合时,可通过大肠杆菌素促进乳腺癌进展^[9]。淋巴血管浸润与乳酸杆菌呈正相关,而与碱性酵母菌呈负相关。相反,淋巴结阳性状态与诱导镰刀菌和异常乳杆菌相关,但与异常芽孢杆菌呈负相关^[10]。不难发现,肠道菌群对 BC 的发生和治疗至关重要,并发挥着复杂的作用。因此,调节肠道菌群可能成为治疗 HER2⁺ BC 的新靶点,为患者带来更好的治疗前景。

随着表观遗传信息的发展,孟德尔随机法(Mendelian randomization, MR)逐渐被应用于各个领域, MR 的核心原理是利用遗传变异作为工具变量来评估暴露与疾病之间的因果关系。MR 工具变量的选择必须满足相关性假设(必须与暴露因素相关)、独立性假设(必须与其他混杂因素无相关性)和排他性假设(工具变量对结果的影响必须完全通过暴露而非其他途径实现)三个条件。这有助于更准确地理解暴露因素与结果之间的因果关系^[11]。免疫细胞在 HER2⁺ BC 的发展中起着关键作用。然而,肠道菌群以及免疫细胞对 HER2⁺ BC 的间接影响仍不完全清楚。因此,本研究通过全基因组关联分析研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)评估了 731 种免疫细胞和 473 种肠道菌群与 HER2⁺ BC 之间的因果关系,并通过介导因子 MR 分析确定了介导免疫细胞与 HER2⁺ BC 间关联的肠道菌群。

1 材料与方法

1.1 研究设计 本研究采用双向、双样本 MR 方法,利用公开数据集 GWAS 调查了 473 种肠道菌群在 731 种免疫细胞与 HER2⁺ BC 风险之间的潜在中介作用。通过 MR 分别分析了免疫细胞和肠道菌群与 HER2⁺ BC 之间的因果关系,然后分析了肠道菌

群对HER2⁺ BC的中介作用。

1.2 GWAS相关数据的获取 HER2⁺ BC相关的数据来自芬兰的FinnGen项目主导的大规模基因组关联研究,该研究覆盖了整个欧洲人口。本研究通过汇集数据的最新AR R11版本下载了HER2⁺ BC患者的原始数据,其中包括12 081例病例和20 126例对照,下载地址为https://www.finnngen.fi/en/access_results。免疫细胞的原始数据来自一项对3 757名撒丁岛人队列中731种免疫细胞特征影响研究,具体的GWAS数据可在IEU Open GWAS项目(<https://gwas.mrcieu.ac.uk>)上访问,其数据标识符为ebi-a-GCST0001391和ebi-a-GC-ST90002121。肠道菌群数据的来源是GWAS中473个肠道微生物群样本(GCST90032172-GC-ST90032644)的数据,该研究调查了FR02队列中5 959人的2 801个微生物类群和FR02队列中5 959个欧洲人的7 967 866个人类遗传变异。

1.3 工具变量的选择 在MR分析中,本研究选择了与暴露高度相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量(IV),SNP筛选标准为 $P < 5 \times 10^{-8}$ 。其次,为确保SNPs的独立性,我们消除了10 000 kb遗传距离内的连锁不平衡(相关系数 $r^2 < 0.001$)。反向MR分析则在相同条件下选择了HER2⁺ BC汇集数据中的SNP,阈值为 $P < 5 \times 10^{-8}$,并使用相同方法(设置参数 $kb = 10\ 000$, $r^2 < 0.001$)消除连锁不平衡。最后,对于每个符合特定条件的SNP,计算 R^2 和 F 统计量,将 $F < 10$ 的SNP排除。此外,还进行了排除敏感性测试评估单个SNP是否会对因果效应产生显著影响。

1.4 统计学分析 本研究使用R(4.3.3版)中的“two sample MR”软件包进行双向双样本MR分析。初步分析使用了5种分析方法,但主要使用的是反方差加权法(IVW)。随后,通过使用MR-PRESSO和Cochran's Q检验来测试多向性并评估异质性。存在异质性则使用IVW随机效应模型来估计因果效应;不存在异质性则使用IVW固定效应模型作为IVW方法的结果。最后,采用leave-one-out敏感性检验评估单个SNP是否会显著影响因果效应。

2 结果

2.1 免疫细胞与HER2⁺ BC间的因果关系 根据上述显著性阈值筛选GWAS汇总水平数据集中的SNP,其 F 统计量均大于10(见补充表S1,手机扫描

本文OSID可见)。本研究采用IVW法作为主要的MR方法,通过双样本分析,研究免疫细胞表型与HER2⁺ BC之间的因果关系。异质性和多重性检验发现,37种免疫细胞与HER2⁺ BC之间存在因果关系。其中,BAFF⁺ R⁺CD20⁺ B Cell、CD127⁺ CD28⁺ D45RA⁺ CD8brT Cell、CD20⁺ IgD⁺ CD38⁺ B Cell、CD20⁺ switched Memory B Cell(类别转换记忆B细胞)等14种免疫细胞对HER2⁺ BC的发生有促进作用。23种免疫细胞如FSC-A(体积缩小)HLA DR⁺ T Cell、CD27⁺ IgD⁺ CD38⁺ unswitched Memory B Cell(未类别转换记忆B细胞)、CD27⁺ CD20⁺ B Cell、CD28⁺ CD45RA⁺ CD4⁺ T Cell、CD28⁺ CD45RA⁺ CD8br T Cell等细胞可抑制HER2⁺ BC发展(图1)。这些免疫细胞表型和其他4种针对HER2⁺ BC的MR分析方法的结果与IVW方法一致。MR-Egger和MR-PRESSO均不存在水平多向性($P > 0.05$),异质性采用Cochran Q检验评估, $P > 0.05$ 表示无异质性,分析的可靠性已得到确认。各免疫细胞表型暴露和HER2⁺ BC结果的散点图、成对漏斗图、留空图、单个森林图和表格见补充图S1(手机扫描本文OSID可见)。敏感性分析表明,当剔除任何SNP时,因果关系仍稳健。

为确保反向因果关系,本研究以HER2⁺ BC作为暴露因子,以免疫细胞作为结果进行反向孟德尔随机分析。IVW方法发现,上述所有免疫细胞表型与HER2⁺ BC之间均无反向因果关系($P > 0.05$), (图2),异质性和多重性检验的具体结果见补充表S2(手机扫描本文OSID可见)。

2.2 肠道菌群与HER2⁺ BC之间的因果关系 经过MR分析后发现,CAG-81 sp000435795、Collinsella、Flavonifractor sp900199495和其他7种肠道菌群对HER2⁺ BC有促进发育的作用。此外,还有9种肠道菌群,如Rhodanobacter、Demequinaceae、Flavobacteriales抑制BC的发展(图3)。异质性和多义性检验结果见补充图S2和补充表S3(手机扫描本文OSID可见)。

2.3 肠道菌群在免疫细胞表型与HER2⁺ BC之间的中介作用 采用同样方法探讨免疫细胞与肠道菌群间的关联(见补充图S3,补充表S4,手机扫描本文OSID可见)。基于这些结果使用MR中介分析探讨肠道菌群在免疫细胞表型与HER2⁺ BC关系中的潜在中介作用。结果发现,其中有4条途径具有正向中介效应,5条途径具有负向中介效应,其中介效应、中介比例和数值见表1,具体的单条

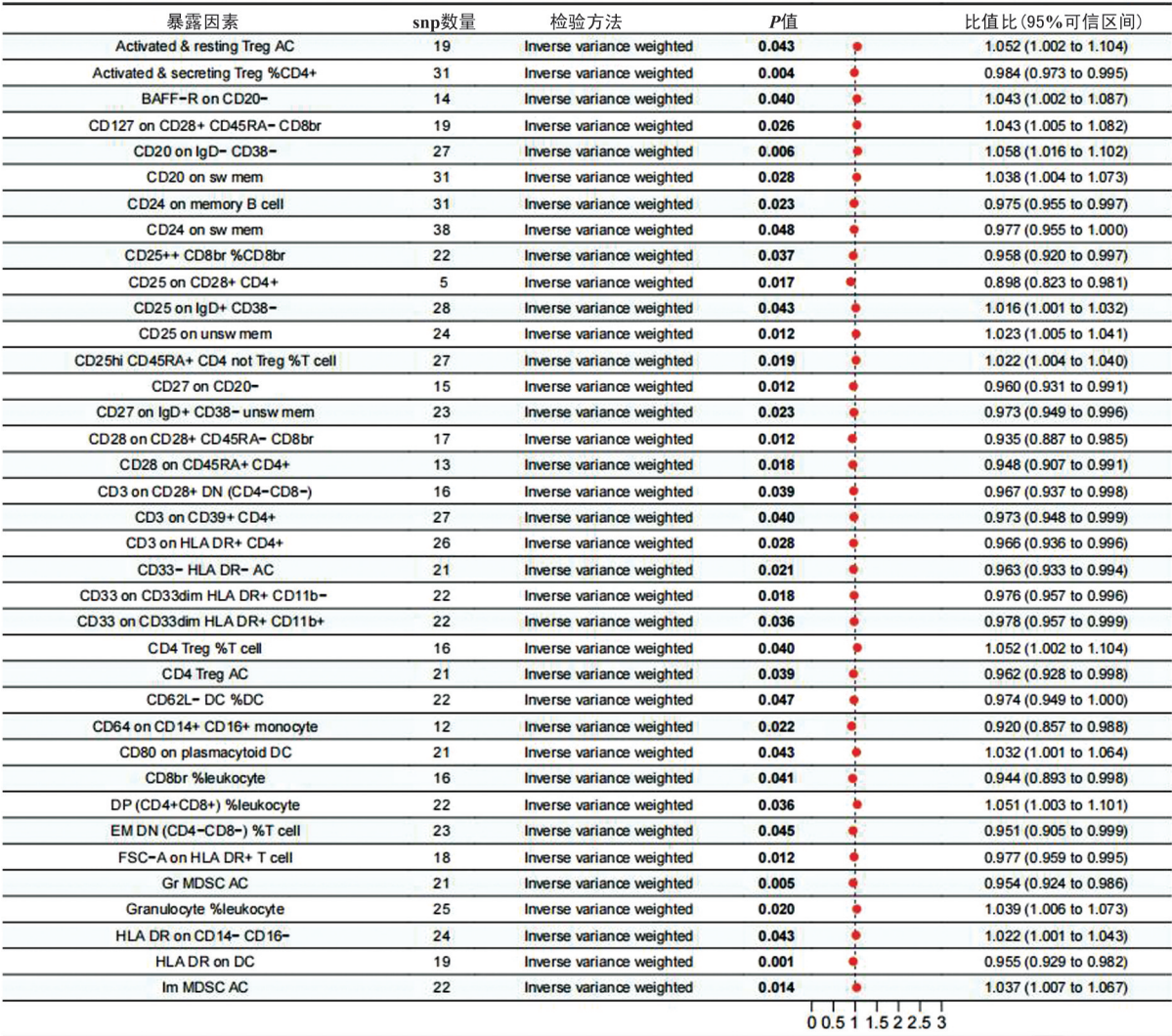


图 1 免疫细胞与 HER2⁺ BC 之间因果关系的孟德尔随机化分析

途径数据和森林图见补充图 S4(手机扫描本文 OSID 可见)。

3 讨论

本研究使用 MR 分析,利用公开的 GWAS 数据研究了各种免疫细胞表型与 HER2⁺ BC 之间的因果关系,以及 473 种肠道菌群在这一过程中的中介

作用。结果显示,特定的免疫细胞表型与 HER2⁺ BC 之间存在明显的因果关系,而某些特定的肠道菌群在这一过程中起着桥梁作用。这些发现为了解 BC、免疫细胞和肠道菌群之间复杂的相互关系提供了新的视角,并为未来的研究和临床提供了新的方向和潜在的治疗目标。

免疫是近年来癌症研究的热点话题,许多研究

表 1 肠道菌群在免疫细胞与 HER2⁺ BC 之间的中介作用

免疫细胞	肠道菌群	中介效应 (95%CI)	中介比例 (95%CI) / %	P
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ CD4 ⁺ T cell	UBA7182 sp002491115	-0.004 39(-0.008 30, -0.000 49)	12.5(1.4, 23.6)	0.027
CD3 ⁺ CD28 ⁺ DN (CD4 ⁻ CD8 ⁻) T cell	Johnsonella ignava abun	-0.009 10(-0.015 60, -0.002 62)	27.1(7.8, 46.4)	0.006
CD20 ⁺ IgD ⁻ CD38 ⁻ B Cell	UBA9475 sp002161235	0.007 88(0.001 01, 0.014 70)	14.0(1.8, 26.1)	0.025
CD25 ⁺ unswitched Memory B Cell	Faecalicatena sp002397985	0.002 78(0.000 19, 0.005 37)	12.3(0.8, 23.8)	0.036
CD127 ⁺ CD28 ⁺ CD45RA ⁻ CD8br T cell	Demequina	0.004 80(0.000 47, 0.009 14)	11.4(1.1, 21.7)	0.030
CD127 ⁺ CD28 ⁺ CD45RA ⁻ CD8br T cell	Demequinaceae	0.005 78(0.000 89, 0.010 70)	13.7(2.1, 25.3)	0.021
FSC-A HLA DR ⁺ T cell	CAG-177 sp003538135	-0.002 24(-0.004 33, -0.000 14)	9.5(0.6, 18.4)	0.037
HLA DR ⁺ DC	UBA7177 sp002491225	-0.002 58(-0.005 03, -0.000 13)	5.7(0.3, 11.0)	0.039

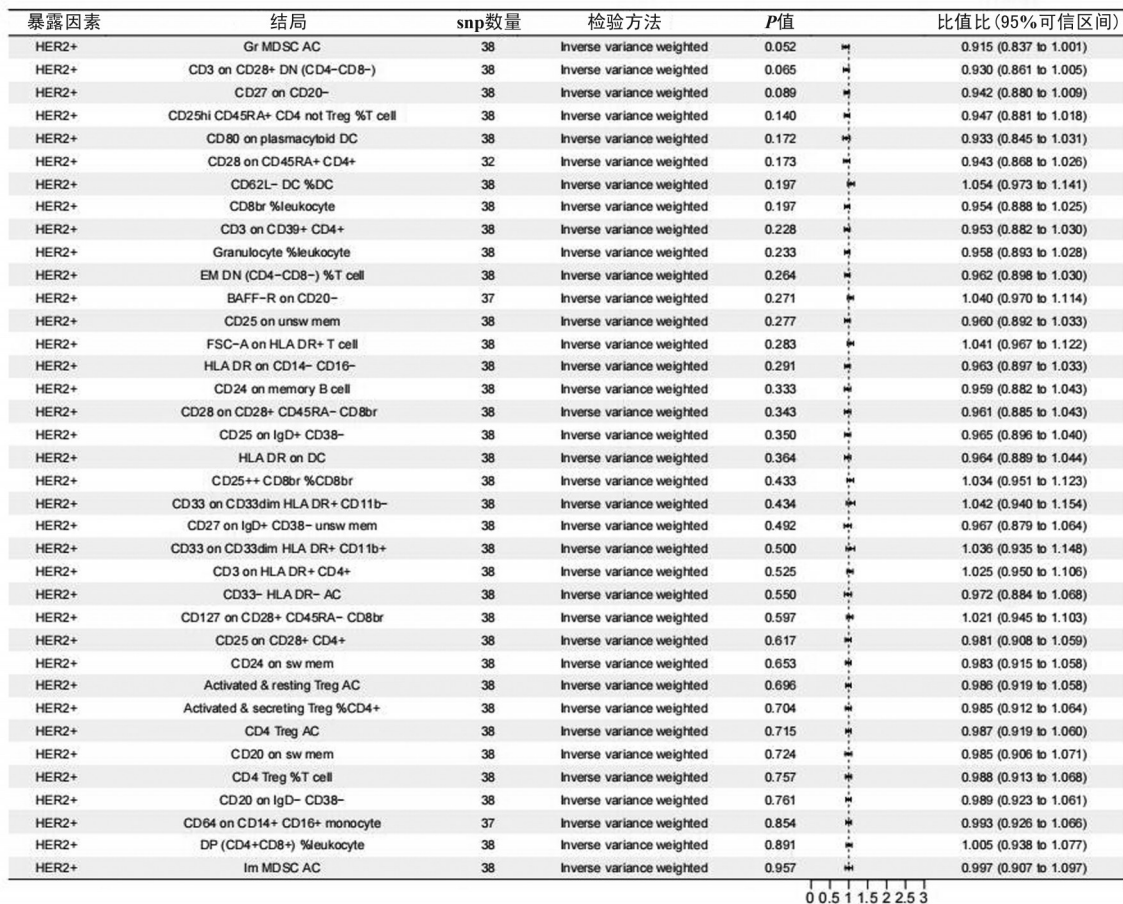


图 2 森林图显示 HER2⁺ BC 对免疫细胞表型的因果效应

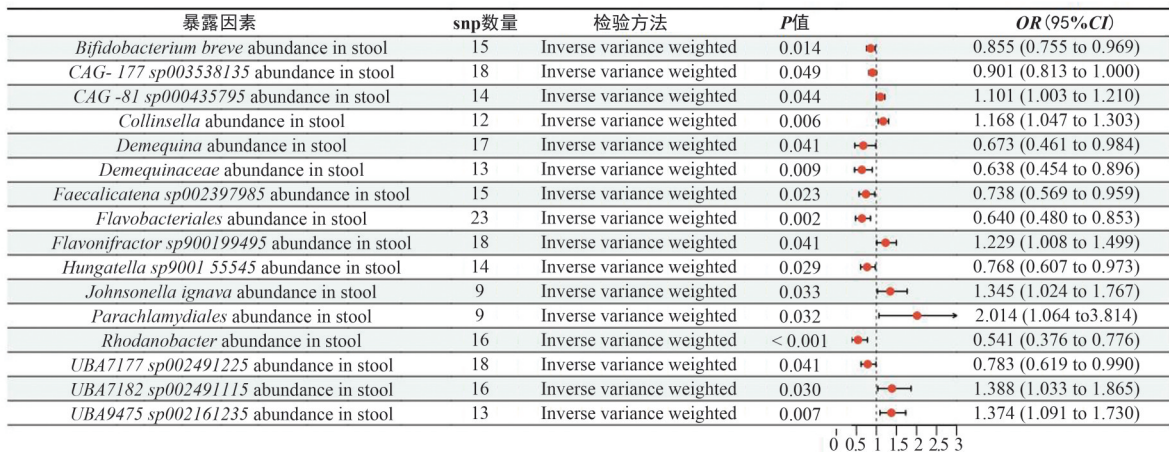


图 3 森林图显示肠道菌群对 HER2⁺ BC 的因果效应

表明,许多免疫细胞通过多种机制参与肿瘤免疫抑制和免疫逃逸,如 Treg 细胞、髓源抑制细胞(MD-SCs)和一些 T 细胞等。首先,本研究发现了 23 种抑制 HER2⁺ BC 发展的免疫细胞。有趣的是,我们发现处于活化但不分泌细胞因子状态的 Treg 细胞会促进 HER2⁺ BC 的发展。相反,活化并分泌大量细胞因子的 Treg CD4⁺细胞则能抑制 HER2⁺ BC 的发展,但大众都认为活化并分泌细胞因子的 Treg 细

胞会通过分泌 IL-10 等细胞因子,具有高度免疫抑制作用,其会促进癌症进展,这与我们的研究结果恰恰相反。然而,最近的研究为 Treg 群体及其在癌症中的双重作用提供了新的线索。首先,有研究显示 Treg 细胞没有预测价值,例如最近证明肿瘤浸润 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ T 细胞不能预测肾细胞癌的生存^[12]。另外有的研究^[13]证实 Treg 细胞抑制癌症发展,在头颈癌患者中,FoxP3⁺ CD4⁺ Tregs 的浸润

与肿瘤更好的局部控制呈正相关。在某些血液恶性肿瘤中,Tregs 的升高预示着良好的预后,滤泡性淋巴瘤患者肿瘤浸润性 FoxP3⁺T 细胞数量的增加预示着生存率的提高,而霍奇金淋巴瘤患者 FoxP3⁺细胞数量的减少预示着生存率的降低^[14-15]。此外,研究^[16]发现,在结肠直肠癌中,Th17 细胞依赖性促炎和肿瘤增强反应可被 Treg 细胞减弱,有利于患者预后。综上所述,Treg 细胞在癌症中不单单起到促癌作用,或许扮演多个角色起到双重作用,其中可能涉及复杂的生物学机制,有待深入研究。

同时,本研究发现了 14 种导致 HER2⁺ BC 发生的免疫表型。其中,CD25 on IgD⁺CD38⁻ 细胞是 B 细胞的一个特异亚群,但关于 CD25 在 HER2⁺ BC 上表达的研究有限。既往的 B 细胞恶性肿瘤研究指出,CD25 的表达与临床预后不良有关^[17],这与本研究结果一致。黑色素瘤中表达 CD80 的 pDC 细胞亚群与患者的临床预后不良相关^[18],这也与本研究结果一致。此外,某些记忆性 T 细胞和记忆性 B 细胞亚群与 HER2⁺ BC 的发病风险呈正相关,但对这些细胞亚群的研究相对有限,其促进 HER2⁺ BC 发病的原因和机制还有待深入探讨。

随着对肠道菌群研究的深入,人们发现肠道菌群在癌症的发生发展中也扮演着不可或缺的角色。肠道微生物群在利用膳食纤维产生短链脂肪酸(SCFA)、合成维生素 B 和维生素 K、代谢多种化合物(如固醇和外源性物质)以及调节免疫功能等方面发挥着关键作用,从而造福于人体^[19-20]。此外,本研究还显示肠道菌群与 HER2⁺ BC 之间存在因果关系。在多种肠道菌群中,发现 *Bifidobacterium breve*、*Demequinaceae* 和 *Flavonifractor* 在癌症进展中具有潜在的调节作用。研究^[21]指出,双歧杆菌的存在与抗肿瘤 T 细胞反应呈正相关,其中短双歧杆菌、长双歧杆菌和青春双歧杆菌可产生有益的抗肿瘤免疫效应。此外,研究^[22]还发现,UBA7182 sp002491115 与癌症相关肠道菌群的动态变化有关;特别是其对肠道微生物代谢活性的改变可能与癌症发展过程中的宿主免疫调节有关。在一项基于 16S rRNA 序列分析的 BC 患者研究^[23]中,*Demequinaceae* 在癌症患者中的丰度发生了变化,这可能表明它与肠道菌群失调相关疾病有潜在联系。此外,我们还发现 9 种肠道菌群可促进 HER2⁺ BC 的发展,其中 *Johnsonella ignava* 在癌症尤其是口腔癌中的丰度增加,这种细菌的过度生长可能与肠道菌群失调和慢性炎症状态的发展密切相关^[24]。研

究^[25]还表明,*Flavonifractor* 与肠道菌群失调有关,特别是在便秘和肠道炎症中,其代谢物可能会通过改变肠道屏障的完整性来影响癌症的发展。

本研究通过中介分析发现,肠道菌群在免疫细胞和疾病进展中起着至关重要的作用。一些免疫细胞表型可通过作用于某些肠道菌群而影响 HER2⁺ BC 的进展。CD127⁺ CD28⁺ CD45 RA⁻CD8br T 细胞作为暴露因素显著影响了 HER2⁺ BC 的发展,而 *Demequina* 和 *Demequinaceae* 这两种肠道菌群起到了介导作用。具体来说,该细胞对 HER2⁺ BC 疾病具有正效应,即促进疾病的发展。尽管两种肠道菌群对疾病有抑制作用,但其介导效应值仍为正,这可能是免疫细胞通过抑制保护性菌群,间接促进疾病发展,导致中介效应值为正。有研究^[26]指出 CD127⁺ T 细胞通过分泌 IL-22 等细胞因子调节肠道上皮细胞的屏障功能和抗菌肽的产生,故推测这些免疫细胞可能通过类似的机制影响特定肠道菌群的活性。相反,肠道菌群会改变分泌细胞因子的表达谱,从而影响肿瘤免疫微环境或某些特定的免疫细胞,改变免疫细胞的分布和活性,影响疾病的进展。例如有研究^[27]指出肠道菌群会通过其代谢产物(如短链脂肪酸和抗炎或促炎因子)影响 HER2⁺ BC 的发展,其中就发现梭状芽孢杆菌附着物 A(FadA)可直接分泌细菌毒素,从而调节 E-cadherin/ β -catenin 信号转导并促进结直肠癌的发生。最近还有研究表明,细菌能保护癌细胞不受免疫系统的监控,这可能与癌症的发展有关。例如,核酸梭菌可通过产气荚膜梭菌 Fap2 蛋白与人类 NK 细胞和各种 T 细胞上的抑制受体 TIGIT 结合,从而抑制 NK 细胞对肿瘤细胞的攻击^[28]。总的来说,在肠道菌群介导的免疫细胞对 HER2⁺ BC 因果关联中包含着复杂的生物学机制有待深入研究。

本研究存在一些局限性。首先,本研究使用的数据来自公开数据,而不同的研究往往采用其他方式收集和处理数据,导致其数据质量可能对结果产生特殊影响。其次,本研究使用的菌群数据大都来自粪便,不能完全模拟肿瘤微环境,这也会对结果产生一定的误差。此外,虽然本研究证明了免疫细胞可以通过特定的肠道菌群介质影响 HER2⁺ BC 的发生,但其中涉及复杂的生物学机制,仍需要进一步深入研究。

通过对双向样本进行孟德尔随机分析,本研究确定了免疫细胞和肠道菌群在 HER2⁺ BC 发病中的关键作用,并揭示了肠道菌群与免疫细胞的交互

作用在HER2⁺ BC中的潜在机制,为开发基于微生物组调控的靶向疗法(如益生菌干预或菌群移植)提供了理论依据。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] ZHANG Y S. The root cause of drug resistance in HER2-positive breast cancer and the therapeutic approaches to overcoming the resistance[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 218: 107677.
- [2] HSU J L, HUNG M C. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(4): 575-588.
- [3] WU X F, YANG H J, YU X F, et al. Drug-resistant HER2-positive breast cancer: Molecular mechanisms and overcoming strategies[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1012552.
- [4] MUSOLINO A, GRADISHAR W J, RUGO H S, et al. Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003171.
- [5] PADMANABHAN R, KHERALDINE H, GUPTA I, et al. Quantification of the growth suppression of HER2⁺ breast cancer colonies under the effect of trastuzumab and PD-1/PD-L1 inhibitor[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 977664.
- [6] JÄÄSKELÄINEN M M, TUMELIUS R, HÄMÄLÄINEN K, et al. High numbers of CD163⁺ tumor-associated macrophages predict poor prognosis in HER2⁺ breast cancer[J]. *Cancers*, 2024, 16(3): 634.
- [7] AHMED S, MOHAMED H T, EL-HUSSEINY N, et al. IL-8 secreted by tumor associated macrophages contribute to lapatinib resistance in HER2-positive locally advanced breast cancer *via* activation of Src/STAT3/ERK1/2-mediated EGFR signaling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(6): 118995.
- [8] PAPAKONSTANTINOU A, NUCIFORO P, BORRELL M, et al. The conundrum of breast cancer and microbiome - A comprehensive review of the current evidence[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 111: 102470.
- [9] DRUZHININ V G, MATSKOVA L V, FUCIC A. Induction and modulation of genotoxicity by the bacteriome in mammals[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2018, 776: 70-77.
- [10] TZENG A, SANGWAN N, JIA M, et al. Human breast microbiome correlates with prognostic features and immunological signatures in breast cancer[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 60.
- [11] BIRNEY E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(4): a041302.
- [12] SIDDQUI S A, FRIGOLA X, BONNE-ANNEE S, et al. Tumor-infiltrating Foxp3-CD4⁺CD25⁺ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7): 2075-2081.
- [13] BADOUAL C, HANS S, RODRIGUEZ J, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4⁺ T-cell subpopulations in head and neck cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 465-472.
- [14] CARRERAS J, LOPEZ-GUILLERMO A, FOX B C, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma[J]. *Blood*, 2006, 108(9): 2957-2964.
- [15] TZANKOV A, MEIER C, HIRSCHMANN P, et al. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3⁺ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma[J]. *Hematologica*, 2008, 93(2): 193-200.
- [16] LADOIRE S, MARTIN F, GHIRINGHELLI F. Prognostic role of FOXP3⁺ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: The paradox of colorectal cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(7): 909-918.
- [17] CHANG C, WU S Y, KANG Y W, et al. High levels of regulatory T cells in blood are a poor prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(6): 935-944.
- [18] CUEVAS E S, BENDRISS-VERMARE N, MORET S, et al. Diversification of circulating and tumor-infiltrating plasmacytoid DCs towards the P3 (CD80⁺ PDL1⁻)pDC subset negatively correlated with clinical outcomes in melanoma patients[J]. *Clin Transl Immunology*, 2022, 11(5): e1382.
- [19] CLARKE G, STILLING R M, KENNEDY P J, et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8): 1221-1238.
- [20] SHEN S, WONG C H. Bugging inflammation: Role of the gut microbiota[J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(4): e72.
- [21] KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA K, ROVIELLO G, CATALANO M, et al. Gut microbiota modulation in the context of immune-related aspects of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. in gastrointestinal cancers[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2674.
- [22] FENG C C, GAO G Z, WU K, et al. Causal relationship between gut microbiota and constipation: A bidirectional Mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1438778.

- [23] LIU C F, YANG T T, JI H M, et al. Correlation between anxiety, depression, and intestinal flora in breast cancer patients: Based on 16S rRNA sequence analysis [J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(9): 390-405.
- [24] PUSHALKAR S, JI X J, LI Y H, et al. Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12: 144.
- [25] FENG C J, LI N, GAO G Q, et al. Dynamic changes of the gut microbiota and its functional metagenomic potential during the development of non-small cell lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3768.
- [26] BERNINK J H, KRABBENDAM L, GERMAR K, et al. Interleukin-12 and-23 control plasticity of CD127⁺ group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal *Lamina propria*[J]. *Immunity*, 2015, 43(1): 146-160.
- [27] RUBINSTEIN M R, WANG X W, LIU W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 14(2): 195-206.
- [28] GUR C, IBRAHIM Y, ISAACSON B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 344-355.
- (2025-01-06 收稿)
编辑 袁 靓

.....
(上接第 320 页)

- [17] 李志一, 贺鹏程, 边天月, 等. 铁死亡机制研究的文献计量学与可视化分析[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(8): 1202-1209.
- LI Z Y, HE P C, BIAN T Y, et al. Bibliometric and visualized analysis of ferroptosis mechanism research [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(8): 1202-1209.
- [18] DATTA A, SARMAH D, MOUNICA L, et al. Cell death pathways in ischemic stroke and targeted pharmacotherapy[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(6): 1185-1202.
- [19] BAI L P, YAN F, DENG R H, et al. Thioredoxin-1 rescues MPP⁺/MPTP - induced ferroptosis by increasing glutathione peroxidase 4[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(7): 3187-3197.
- [20] LIU T Y, LI X H, CUI Y T, et al. Bioinformatics analysis identifies potential ferroptosis key genes in the pathogenesis of intracerebral hemorrhage[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 661663.
- [21] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPX4[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 175-185.
- [22] FORCINA G C, DIXON S J. GPX4 at the crossroads of lipid homeostasis and ferroptosis[J]. *Proteomics*, 2019, 19(18): e1800311.
- [23] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO X L, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 93: 312-321.
- [24] ZENG F T, NIJIATI S, TANG L G, et al. Ferroptosis detection: From approaches to applications [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(35): e202300379.
- (2025-03-07 收稿)
编辑 张 峻