

· 研究论文 ·

基于WGCNA分析的乳腺癌相关铁死亡核心基因筛选

杨斯嘉¹ 张安洋¹ 举美丽¹ 杨治文¹ 刘湘² 王良君^{1*}⁽¹⁾锦州医科大学公共卫生学院, 锦州 121000; ⁽²⁾锦州医科大学第一临床医学院, 锦州 121000)

摘要 该文旨在通过加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)方法筛选与乳腺癌可能相关的铁死亡核心基因, 以为乳腺癌的诊断、治疗提供潜在靶点。从TCGA数据库中获取乳腺癌的RNA-seq数据, 通过WGCNA鉴定与乳腺癌相关的模块基因。从FerrDb数据库中提取铁死亡相关基因。对乳腺癌相关模块基因与铁死亡相关基因取交集, 筛选获得乳腺癌中与铁死亡相关的基因, 进行基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)途径富集分析和蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络分析, 并对筛选的核心基因进行免疫浸润分析。共获得了32个与铁死亡相关的基因, GO富集分析结果显示, 32个基因的生物过程主要集中在对营养水平的反应和对肽激素的反应等方面; 细胞组分主要集中在转录调控复合体、脂滴等方面; 分子功能主要集中在转录调控复合体和脂滴等方面。KEGG富集分析结果显示, 32个基因主要富集在PPAR信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等信号通路。最终鉴定出乳腺癌中与铁死亡相关的5个核心基因: *PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*以及*PDK4*。生存分析结果显示, *PPARG*和*ADIPOQ*在乳腺癌组织中的表达水平与其预后显著相关。该研究通过WGCNA分析方法鉴定出了乳腺癌中与铁死亡相关的5个核心基因: *PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*以及*PDK4*, 为进一步的机制研究提供了依据。

关键词 乳腺癌; 铁死亡; 加权基因共表达网络分析; 蛋白质互作网络

Screening of Core Genes for Ferroptosis Associated with Breast Cancer Based on WGCNA Analysis

YANG Sijia¹, ZHANG Anyang¹, JU Meili¹, YANG Zhiwen¹, LIU Xiang², WANG Liangjun^{1*}⁽¹⁾School of Public Health, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China;⁽²⁾The First Clinical College of Medicine, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, China)

Abstract The core genes of ferroptosis potentially related to breast cancer were screened by the WGCNA (weighted gene co-expression network analysis) method, aiming to provide potential targets for breast cancer diagnosis and treatment. RNA-seq data of breast cancer were obtained from the TCGA database. Modular genes associated with breast cancer were identified through WGCNA. Genes related to ferroptosis were extracted from the FerrDb database. The intersection of breast cancer-related module genes and ferroptosis-related genes was obtained to screen and identify ferroptosis-related genes in breast cancer. GO (Gene Ontology) and KEGG (Kyoto Encyclo-

收稿日期: 2025-04-13

接受日期: 2025-08-16

2024年锦州医科大学校级大学生创新训练计划(批准号: 169)资助的课题

*通信作者。Tel: 0416-3675172, E-mail: wangliangjun@jzmu.edu.cn

Received: April 13, 2025

Accepted: August 16, 2025

This work was supported by the Universal-Level Innovative Training Program of Jinzhou Medical University in 2024 (Grant No.169)

*Corresponding author. Tel: +86-416-3675172, E-mail: wangliangjun@jzmu.edu.cn

pedia of Genes and Genomes) pathway enrichment analyses, as well as PPI (protein-protein interaction) network analysis were performed. Immune infiltration analysis was conducted on the screened core genes. A total of 32 genes related to ferroptosis were identified. GO enrichment analyse revealed that the biological functions of 32 genes mainly focused on responses to nutrient levels and peptide hormones. Cellular functions were concentrated in transcriptional regulatory complexes and lipid droplets, while molecular functions were also noted in these areas. KEGG enrichment analyse indicated that 32 genes were predominantly involved in PPAR signaling pathways, fluid shear stress and atherosclerosis signaling pathways. Five hub genes associated with ferroptosis in breast cancer were identified: *PPARG*, *ADIPOQ*, *FABP4*, *ACSL1*, and *PDK4*. Survival analysis results showed that the expression levels of *PPARG* and *ADIPOQ* in breast cancer tissues were significantly correlated with prognosis. In this study, five hub genes related to ferroptosis in breast cancer (*PPARG*, *ADIPOQ*, *FABP4*, *ACSL1*, and *PDK4*) were identified through WGCNA analysis, providing a basis for further mechanistic studies.

Keywords breast cancer; ferroptosis; weighted gene co-expression network analysis; protein-protein interaction network

乳腺癌作为全球范围内最常见且致死率位居前列的女性恶性肿瘤^[1], 其高异质性和复杂的生物学特性为临床诊断和治疗带来了严峻挑战, 尤其是超过90%的乳腺癌相关死亡归因于化疗耐药癌细胞的远处转移。国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的全球统计数据进一步证实, 女性乳腺癌已跃居世界癌症发病率之首^[2]。近年来, 铁死亡作为一种由生物膜脂质过氧化驱动、铁依赖性的新型细胞死亡方式^[3], 因其机制区别于传统凋亡、坏死和自噬, 且在肿瘤进展、耐药性及免疫治疗响应中发挥关键作用, 已成为卵巢癌^[4]、肺癌^[5]及乳腺癌^[6]等恶性肿瘤的重要干预靶点。特别是在乳腺癌研究中, 挖掘铁死亡相关核心基因, 不仅可为揭示肿瘤发生发展机制提供新视角, 更有望通过调控铁死亡通路, 来解决化疗耐药难题、增强免疫治疗效果, 从而为乳腺癌的精准诊疗开辟全新路径^[7]。加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)被报道在许多生物研究的分析过程中均有涉及, 通过聚类的方式建立起临床性状与模块基因的关联, 极大提高了基因筛选速度及准确性^[8]。本研究采用WGCNA方法, 结合TCGA数据库的乳腺癌RNA-seq数据和FerrDb数据库的铁死亡相关基因, 筛选与乳腺癌铁死亡相关的核心基因, 旨在为乳腺癌提供潜在的诊断与治疗靶点。尽管本研究已初步筛选出与乳腺癌铁死亡相关的核心基因, 但这些基因如何具体调控铁死亡的分子机制仍不清楚。深入探讨这些基因的调控机制, 不仅有助于理解乳腺癌的发病机理, 还可能为开发

新的治疗手段提供科学依据。因此, 未来的研究应结合RNA-seq、蛋白质组学等高通量技术, 系统解析这些基因所参与的信号通路及其上游调控因子。

1 材料和方法

1.1 数据下载与处理

从TCGA数据库(<http://portal.gdc.cancer.gov>)中获取1 231个样本(1 118例乳腺癌样本及113例正常乳腺组织样本)的表达谱数据及临床特征信息。同时, 从FerrDb数据库(<http://www.zhounan.org/ferrdb>)中搜集铁死亡相关的基因数据, 涵盖369个铁死亡驱动基因, 11个铁死亡基因标志物以及348个铁死亡抑制基因。

1.2 WGCNA构建与模块识别

1.2.1 去除离群样本 采用标准化连接度方法来量化并处理数据中的离群值。该流程的首要步骤是测定每个样本的网络连接度 k 值, 并通过标准化手段将其转化为样本网络连接度 Z 分数($Z.k$ score), 以便进行后续比较。然后, 根据样本的 $Z.k$ score来辨识并剔除那些偏离常态的离群样本。为确保分析结果的精准性, 借助goodSamplesGenes函数来清除这些异常样本。最后, 利用hclust函数对剩余的样本执行聚类分析, 以揭示它们之间的内在联系, 并借助cutree-Static函数精确地选定哪些样本将用于后续分析。

1.2.2 软阈值的确定 运用pickSoftThreshold函数来挑选合适的软阈值, 并通过softConnectivity函数对这一选择过程进行验证。在此过程中, 计算不同加权系数下的网络连接度, 并确保各模块内基因的相关系数至少达到0.85。为了选定最佳的软阈

值,综合考虑了网络中各节点的中位连接度(median connectivity, median.k)、最大连接度(maximum connectivity, max.k)以及平均连接度(mean connectivity, mean.k)的值,软阈值筛选范围为1~20。最终,根据运算结果选择最合适的软阈值,以用于后续分析。

1.2.3 共表达模块的构建 构建共表达模块之前,首要工作是构建共表达矩阵,此过程包含3个关键环节:第一步需计算基因间的相关性系数;第二步将这些相关性系数转换为邻接矩阵形式;第三步再将邻接矩阵进一步升级为拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix, TOM)。随后使用R语言中的WGCNA包进行共表达网络分析,采用层次聚类算法(基于hclust函数)对拓扑重叠矩阵内的基因数据集进行系统的聚类分析。在此过程中,设定一个阈值要求,即每个模块至少应涵盖30个基因。接着采用动态树切割策略,对1-TOM相异度进行切割,并依据切割结果,将基因分配到各具特色的模块中,对这些模块用不同的颜色进行区分。

1.2.4 关键模块的鉴定 根据模块特征基因(module eigengene, ME)与乳腺癌之间的相关系数,来确定哪些模块是关键模块。相关系数的绝对值越大,模块的颜色(绿色或红色)越深,表示该模块与乳腺癌的负相关性或正相关性越高。最终,依据相关系数的大小筛选出核心模块。

1.2.5 模块保守性分析以确定最终模块 为评估模块保守性特征,采用两种评估指标来衡量:一种是基于节点连接程度的保守性指标节点连通性(Z-connectivity),聚焦于基因共表达网络中节点连接模式的相似性;另一种则是基于节点密度的保守性指标节点密度(Z-density),该指标着重衡量节点间相关程度的一致性。在评估模块的保守性时,将Z-density和Z-connectivity的平均值,即Z-summary,作为综合性的评价标准。利用R软件中的WGCNA包内置的模块保守性验证功能(module preservation),对这一保守性进行检验。最后,通过绘制基因显著性(gene significance, GS)与模块隶属度(module membership, MM)的散点图,定量地分析每个基因与乳腺癌之间的关联性。

1.3 PPI网络构建及核心基因筛选

蛋白质互作(protein-protein interaction, PPI)网络是探究细胞内蛋白质间相互关系的工具。首先,通过将选定的模块基因与铁死亡基因取交集找出乳

腺癌相关的铁死亡基因。其次,利用STRING(<https://cn.string-db.org>)数据库来构建PPI网络,具体流程包括将筛选得到的基因输入至数据库中,并明确指定研究物种为人类(*Homo sapiens*)。网络构建完成后,使用Cytoscape_v3.9.0进行网络可视化,通过CytoHubb插件和MCC(maximum clique centrality)拓扑分析,筛出MCC排名前5的基因,并对排名前5的基因进行差异表达分析,以确定核心基因。

1.4 功能富集分析

为进一步分析铁死亡相关基因所涉及的潜在生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)途径,利用在线工具DAVID平台,对共表达基因进行GO功能注释以及KEGG通路富集分析,其中GO分析旨在探索这些基因的分子功能特性,而KEGG分析则旨在探索基因可能参与调控的信号通路。GO分析涵盖3个主要分类:BP、MF以及CC。

1.5 生存分析

运用在线数据分析平台Kaplan-Meier Plotter(<https://kmplot.com>)进行生存分析,评估基因在乳腺癌中的预后价值,使用Kaplan-Meier曲线进行单变量分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

1.6 免疫细胞浸润分析

使用R软件的GSVA包中的ssGSEA算法进行免疫细胞浸润组成分析,绘制热图;同时进行免疫细胞浸润差异分析,绘制小提琴图;最后进行核心基因的28种免疫细胞相关性分析,并绘制相关性热图。

2 结果

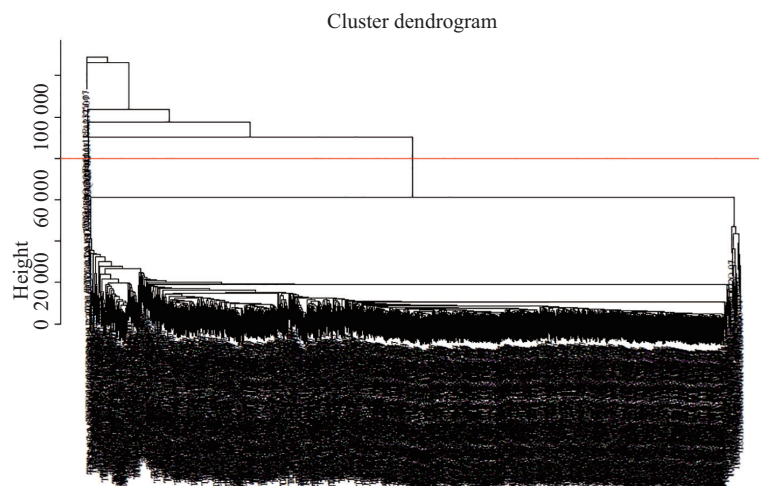
2.1 数据下载

从TCGA数据库获得正常乳腺组织和乳腺癌的RNA-seq数据,共鉴定出19 938个基因,标准化表达矩阵后,对4 985个有较高中位绝对偏差的基因进行分析。从FerrDb数据库中筛选了铁死亡基因,并在剔除重复项后,最终确定了484个与铁死亡相关的基因。

2.2 构建加权基因共表达网络

2.2.1 去除离群样本 对样本应用标准化连接度法进行处理后,共删除5个离群样本,结果如图1所示,处理标准为聚类高度大于80 000(图中红线部分)。

2.2.2 软阈值的选择 为使得邻接函数满足无尺

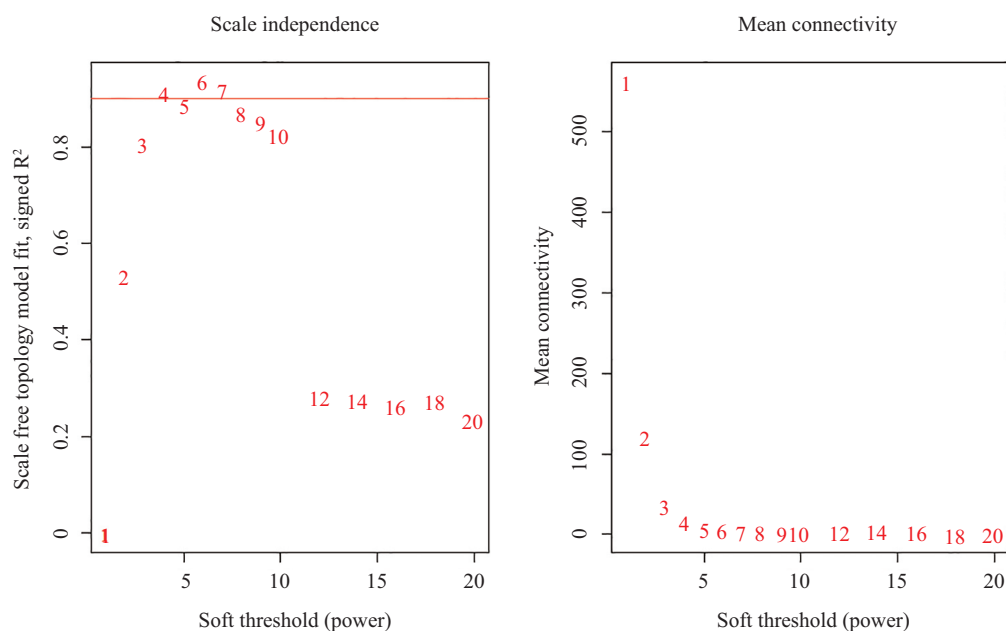


红线表示离群样本剔除阈值80 000。

The red line indicates the outlier removal threshold of 80 000.

图1 样本聚类图

Fig.1 Cluster dendrogram



红线对应于WGCNA分析的无标度拟合指数。

The red line corresponds to the scale-free fitting index in WGCNA analysis.

图2 软阈值确定

Fig.2 Soft threshold determination

度网络的条件, 最终选择软阈值为4($R^2 > 0.9$)进行无尺度网络构建(图2)。此时共表达网络接近为无尺度网络, 各节点的mean.k为14.100, max.k为89.5, median.k为8.22, 见表1。

2.2.3 构建和筛选共表达网络模块 根据软阈值为4进行切割设置得到基因聚类树, 计算邻接矩阵以及拓扑矩阵, 最后根据 TOM 矩阵相异度绘制层次树

状图, 动态树剪切采用 CutreeDynamic 功能实现, 剪切深度(DeepSplit)标准为2, 模块中基因数量设置为 $30 \leq \text{基因数} \leq 5\,000$ 。经过计算, 得到了17个模块, 每个模块都用独特的颜色来表示。其中, 灰色模块包含了那些无法归入任何其他模块的基因, 见图3。

2.2.4 鉴定关键模块 根据模块与样本特征间的 Pearson 相关系数, 确定其关联程度, 见图4。模块为

表1 软阈值筛选
Table 1 Soft threshold selection

幂	幂律分布模型拟合指数	斜率	截断指数模型 的相关系数	平均连接度	中位连接度	最大连接度
Power	SFT.R.sq	Slope	Truncated.R.sq	Mean.k	Median.k	Max.k
1	0.002 88	0.067 5	0.722 0	563.000	5.66×10^{-2}	1 050.0
2	0.535 00	-1.010 0	0.970 0	119.000	1.04×10^{-2}	371.0
3	0.805 00	-1.440 0	0.989 0	36.000	2.63×10^{-3}	167.0
4	0.909 00	-1.510 0	0.985 0	14.100	8.22	89.5
5	0.892 00	-1.670 0	0.927 0	6.820	2.90	65.1
6	0.938 00	-1.540 0	0.920 0	3.870	1.19	53.0
7	0.917 00	-1.510 0	0.899 0	2.500	5.45×10^{-1}	48.4
8	0.868 00	-1.500 0	0.841 0	1.790	2.57×10^{-1}	47.4
9	0.854 00	-1.470 0	0.833 0	1.370	1.33×10^{-1}	46.5
10	0.826 00	-1.440 0	0.792 0	1.120	6.99×10^{-2}	45.8
12	0.282 00	-1.810 0	0.078 3	0.827	2.10×10^{-2}	44.7
14	0.272 00	-1.660 0	0.087 7	0.677	6.92×10^{-3}	43.8
16	0.265 00	-2.290 0	0.056 7	0.587	2.44×10^{-3}	43.0
18	0.271 00	-2.200 0	0.064 4	0.528	9.05×10^{-4}	42.4
20	0.231 00	-1.980 0	0.049 0	0.486	3.45×10^{-4}	41.8

SFT.R.sq: 幂律分布模型拟合指数; truncated.R.sq: 截断指数模型的相关系数; mean.k: 平均连接度; median.k: 中位连接度; max.k: 最大连接度。
SFT.R.sq: fitting exponent of the power-law distribution model; truncated.R.sq: correlation coefficient of the truncated exponential model; mean.k: mean connectivity; median.k: median connectivity; max.k: maximum connectivity.

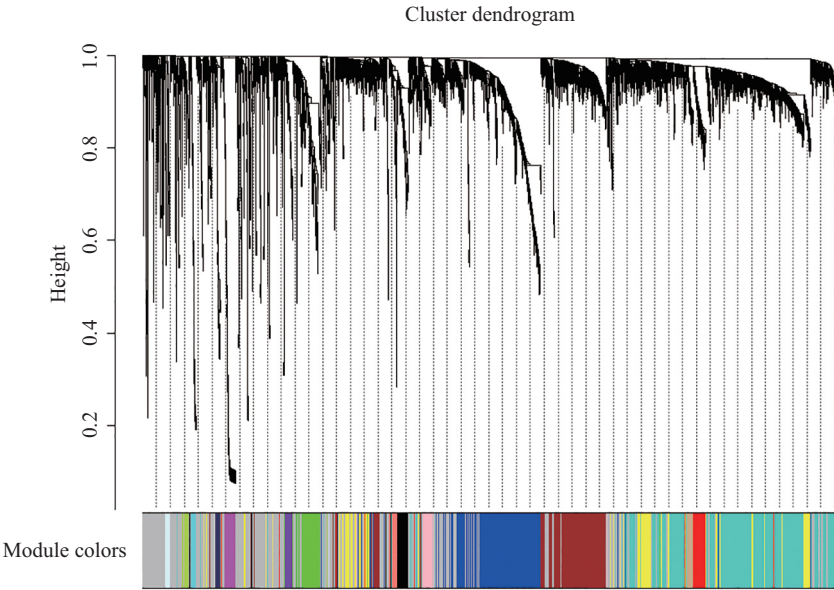
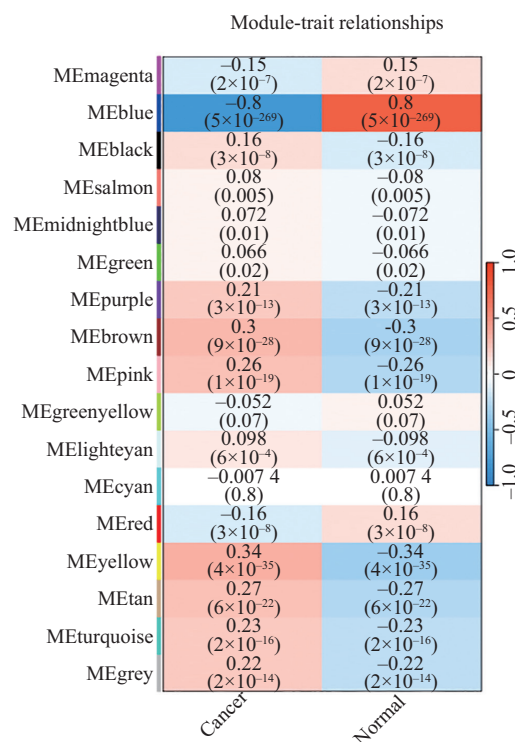


图3 共表达模块构建
Fig.3 Co-expression module construction

行, 性状为列, 各模块中数值表示 P 值大小和关联系数, 根据 P 值的大小及关联系数选取关键模块。由图可知蓝色模块(Pearson correlation=-0.8)与乳腺癌最相关, 故选取蓝色模块作为关键模块。

2.2.5 保守性分析及模块鉴定 为评估上述各个模块的可靠性和可重复性, 进行了模块保守性分析。

具体来说, Z -summary值大于10表明该模块具有较强的可重复性; 相反, Z -summary<2说明该模块的可重复性不佳, 应考虑将其剔除。2≤ Z -summary≤10时, 表明模块的保守性较弱, 视情况进行选择。结果显示, 蓝色模块的 Z -summary值高于10, 表明其保守性极高, 可用于后续研究, 见图5。为评估蓝色模块中



颜色深浅表示相关系数绝对值大小, 红色为正相关, 蓝色为负相关。

The color intensity represents the absolute value of the correlation coefficient, with red indicating positive correlation and blue indicating negative correlation.

图4 模块与特征相关性热图
Fig.4 Module-trait association heatmap

每个基因与乳腺癌的关联强度, 使用GS和MM进行分析。通过散点图展示了蓝色模块中628个基因的GS与MM之间的相关性(图6)。结果显示, 蓝色模块中基因的GS与MM呈正相关, 说明与模块具有高度相关性的基因同时也与乳腺癌高度相关, 表明关键模块质量较好。

2.3 功能富集分析

GO功能富集分析结果显示, 在BP层面, 基因主要富集在对营养水平的反应、对肽激素的反应等方面; 在CC层面, 基因主要集中于转录调控复合体和脂滴等方面; 而在MF层面, 基因则显著富集于单羧酸和羧酸的结合能力等方面, 见图7。此外, KEGG信号通路富集分析揭示了基因主要参与PPAR信号通路以及流体剪切应力与动脉粥样硬化等通路, 见图8。

2.4 PPI网络构建及关键基因筛选

蓝色模块中628个基因与铁死亡484个基因取交集后得到32个基因, 见图9A, 利用STRING数据库搭建PPI网络, 并通过Cytoscape软件内的CytoHubba插件, 从32个基因中鉴别出了具有关键作用的基因。

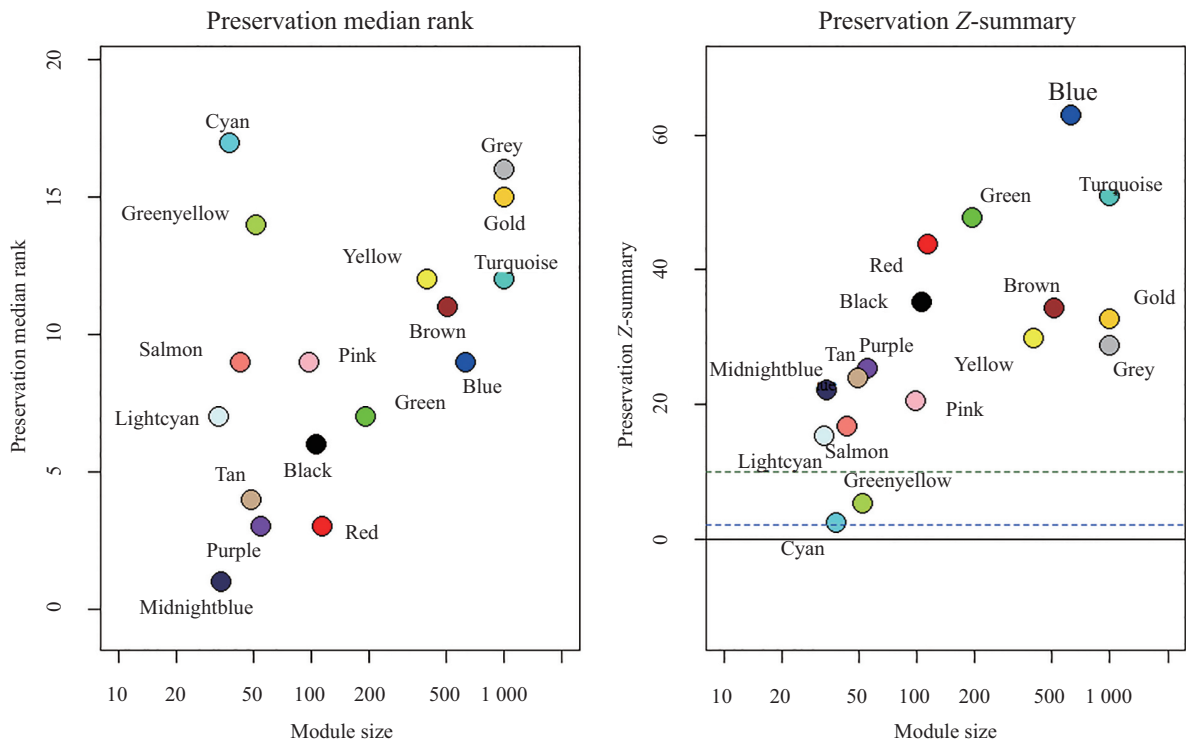
根据MCC分类结果显示, 排名最高的前5个基因依次是*PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*以及*PDK4*, 将这些基因视为乳腺癌的关键基因, 见图9B。进行差异表达分析后发现这5个基因在乳腺癌中均为低表达。

2.5 生存分析

为探讨*PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*和*PDK4*在乳腺癌中的表达水平是否与其预后相关, 笔者利用在线分析软件分别对这5个基因进行生存分析, 见图10。在乳腺癌中, *PPARG*和*ADIPOQ*低表达组的总生存时间短于高表达组($P < 0.05$), 提示*PPARG*和*ADIPOQ*低表达可能增加乳腺癌患者的死亡风险, 尚未发现*FABP4*、*PDK4*和*ACSL1*与乳腺癌患者生存时间相关。

2.6 免疫细胞浸润分析

使用ssGSEA分析样本中免疫细胞浸润组成, 免疫细胞丰度结果如图11A所示, 乳腺癌样本中活化的CD4⁺ T淋巴细胞、活化的CD8⁺ T淋巴细胞浸润水平显著增加, 肥大细胞、嗜酸性粒细胞浸润水平显著降低(图11B)($P < 0.05$), 进一步分析核心



蓝色虚线为Z-summary=2; 绿色虚线为Z-summary=10。
The blue dashed line represents Z-summary=2; the green dashed line represents Z-summary=10.

图5 模块保守性分析
Fig.5 Module conservation analysis

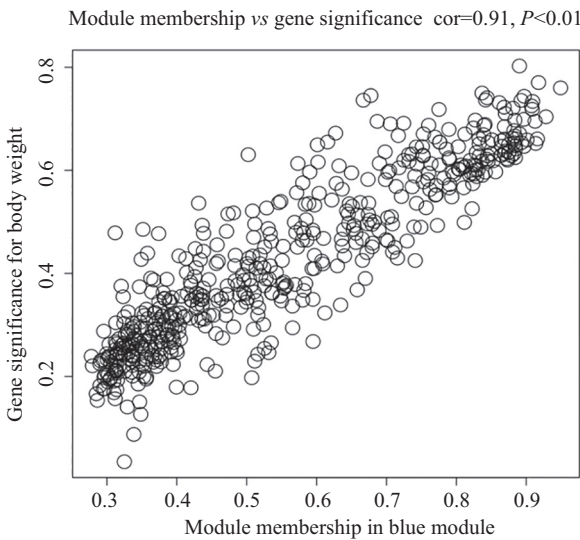


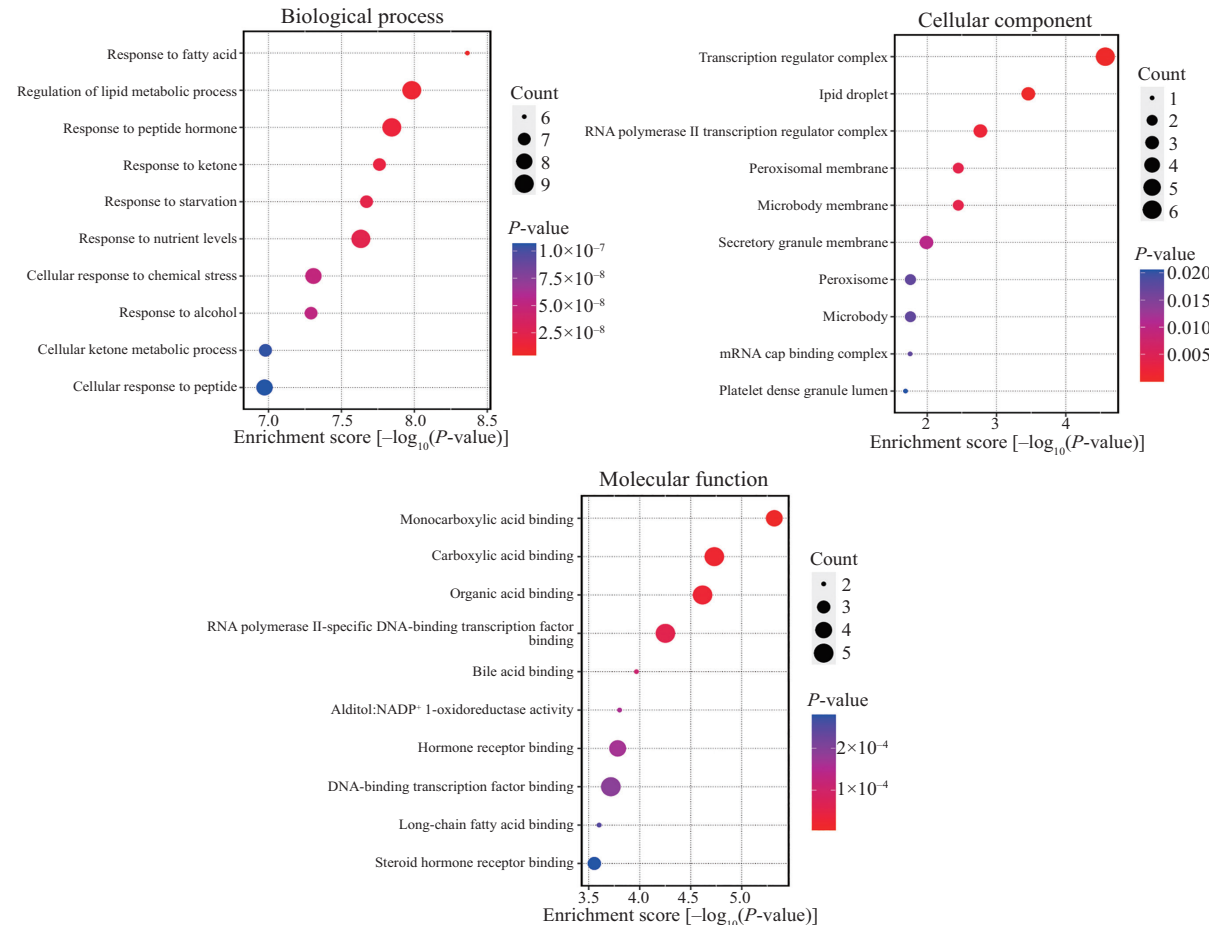
图6 蓝色模块GS与MM的散点图
Fig.6 Scatter plot of GS and MM in the blue module

基因与免疫细胞的关系发现, *PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*和*PDK4*与多种免疫细胞密切相关(图11C)。

3 讨论

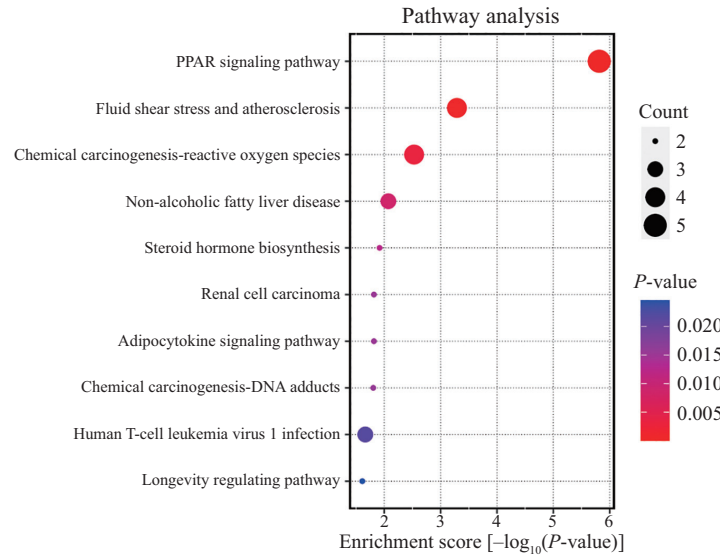
乳腺癌是女性群体中最为常见的恶性肿瘤之

一, 因其高度的异质性和复杂的生物学特性, 给临床诊断和治疗带来了极大的挑战^[9], 加之缺乏有效的内分泌治疗和靶向治疗手段, 常导致患者的预后不佳^[10]。近年来的研究表明, 肿瘤免疫微环境与体内的铁代谢状态紧密相连。铁死亡过程有助于暴露肿瘤抗原, 从而加强乳腺癌的免疫反应性并优化免疫



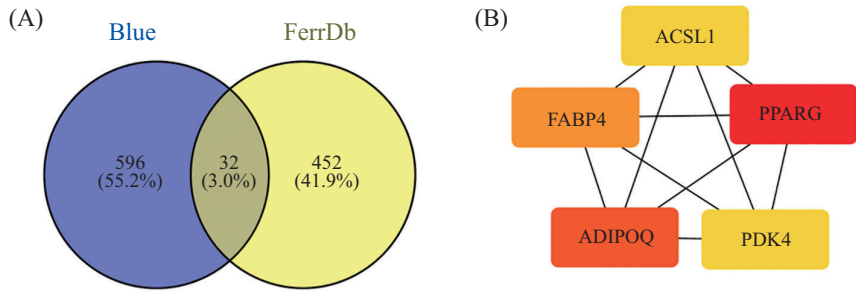
图中的点的大小表示富集基因的数量; *P*值越小, 气泡图的颜色趋于红色。
Dot size indicates the number of enriched genes; the color scale of the bubbles (red) indicates the significance level, with lower *p*-values shown in more intense red.

图7 GO功能富集
Fig.7 GO functional enrichment



纵坐标: KEGG通路注释; 横坐标: 基因富集数。
y-axis: KEGG pathway terms; *x*-axis: number of enriched genes.

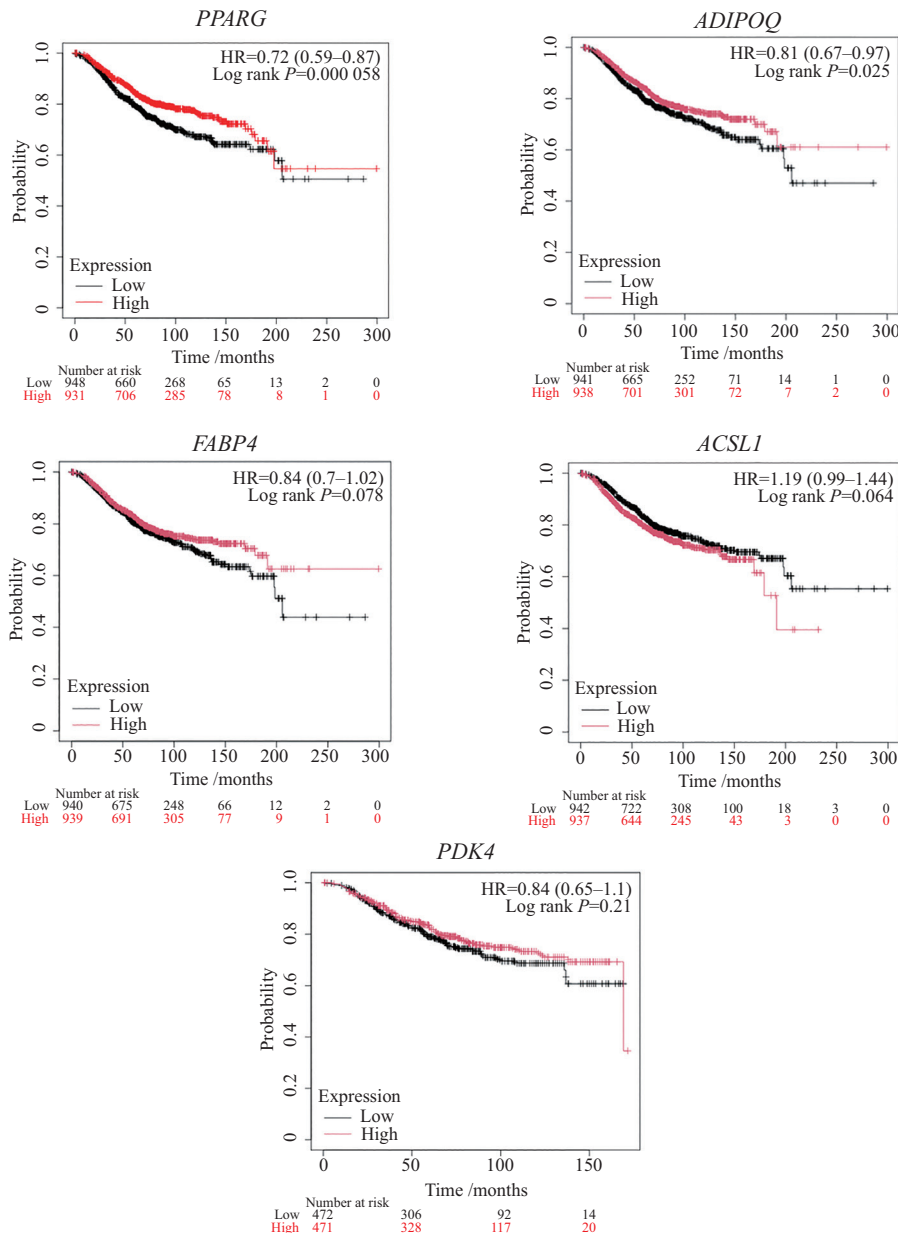
图8 KEGG信号通路富集分析
Fig.8 KEGG pathway enrichment analysis



A: 韦恩图; B: 蛋白互作网络及关键基因筛选。
A: Venn diagram; B: protein-protein interaction network and screening of hub genes.

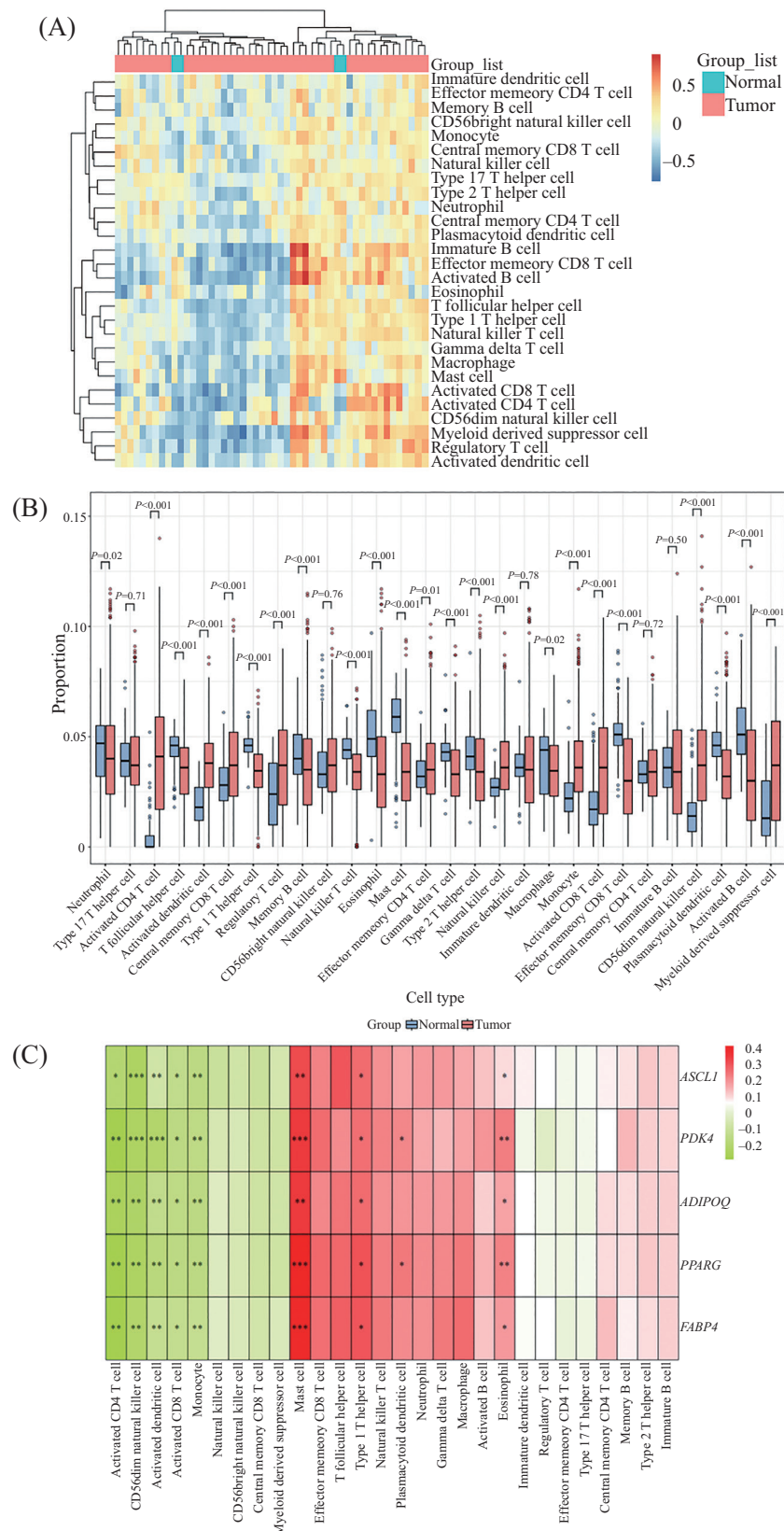
图9 关键基因筛选

Fig.9 Screening of hub genes



横轴: 总生存时间(月), 纵轴: 生存率。不同颜色曲线代表基因高表达(红色)和低表达(蓝色)组的生存差异。
x-axis: overall survival time (months); y-axis: survival rate. The different colored curves represent the survival difference between the high-expression (red) and low-expression (blue) groups of the gene.

图10 *PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*和*PDK4*的Kaplan-Meier生存曲线
Fig.10 Kaplan-Meier survival curves of *PPARG*, *ADIPOQ*, *FABP4*, *ACSL1*, and *PDK4*



A: 免疫细胞丰度; B: 免疫细胞浸润分析; C: 核心基因与免疫细胞的相关性分析。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

A: immune cell abundance; B: immune cell infiltration analysis; C: correlation analysis between hub genes and immune cells. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图11 免疫细胞浸润分析

Fig.11 Immune cell infiltration analysis

治疗效果,在肿瘤免疫应答中扮演着核心角色。所以,诱导乳腺癌细胞发生铁死亡似乎成为了一种具有潜力的治疗途径^[11]。因此,本研究致力于从TCGA数据库中搜集乳腺癌相关数据,并运用WGCNA分析方法构建了乳腺癌的共表达模块,通过PPI网络筛选确定了与乳腺癌相关的铁死亡核心基因,旨在为未来乳腺癌的诊断与治疗提供新的潜在靶点。

本研究从TCGA数据库获得正常乳腺组织和乳腺癌的RNA-seq数据,标准化表达矩阵后,对4 985个拥有较高中位绝对偏差的基因进行分析,在采用标准化连接度法重新处理离群样本后,构建了WGCNA网络。计算出邻接矩阵以及拓扑矩阵,根据TOM矩阵相异度绘制层次树状图,动态树剪切采用CutreeDynamic功能实现,经计算,最终得到17个模块,为定量蓝色模块中每个基因和乳腺癌的关系,使用GS和MM进行分析。对蓝色模块中的628个基因绘制散点图,结果显示蓝色模块中基因的GS与MM呈正相关趋势,蓝色模块中628个基因与铁死亡484个基因取交集后得到32个基因,利用STRING数据库进行PPI网络构建,利用Cytoscape软件的CytoHubba插件,对交集基因进行深入筛选,旨在识别出其中的关键基因。MCC分类结果显示,蓝色模块中排名最高的前5个基因依次是*PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*以及*PDK4*,将这些基因视为乳腺癌的关键基因,其中,*PPARG*、*ACSL1*是促进铁死亡基因,*ADIPOQ*、*FABP4*和*PDK4*是抑制铁死亡基因。对5个基因进行生存分析结果显示,*PPARG*和*ADIPOQ*在乳腺癌组织中的表达水平与其预后显著相关($P<0.05$),尚未发现*FABP4*、*PDK4*和*ACSL1*与乳腺癌患者生存时间相关。

既往研究已证实,这5个基因在癌症的铁死亡进程中具有关键性的影响。*PPARG*与铁死亡存在紧密联系,它参与调控多种生物过程,并且其靶基因在乳腺脂肪酸的代谢过程中发挥关键性作用^[12]。在探究肝癌细胞铁死亡机制的研究中,*PPARG*和*FABP4*被发现参与肝癌细胞的铁死亡过程,表明它们可能是铁死亡的重要调控因子^[13]。汪晶^[14]的研究指出,*PPARG*和*PDK4*等基因的表达水平与口腔癌患者的基本状况、肿瘤分期及治疗等临床特征之间并没有显著的相关性,研究发现,这些指标与研究对象的血脂水平等存在相关性。然而,目前针对*ADIPOQ*与铁死亡之间直接关联的研究仍较为

匮乏。但是,铁死亡与脂质过氧化及炎症反应之间存在着紧密的联系^[15],且*ADIPOQ*在这些生物学过程中具有重要作用^[16],据此推测,*ADIPOQ*可能通过某种方式间接地调控铁死亡的发生与发展过程。另有研究表明*ACSL1*对亚麻酸介导的铁死亡至关重要^[17]。激活脂肪酸代谢途径能促进脂质过氧化产物形成,进而加快铁死亡过程。*PPARG*、*FABP4*和*ACSL1*均被证实与铁死亡有直接的联系,考虑到*ADIPOQ*和*PDK4*在代谢途径中的重要作用,它们也可能对铁死亡的发生和发展产生间接影响。但并未有研究表明*PPARG*、*FABP4*和*ACSL1*与乳腺癌铁死亡的直接关系,因此未来的研究需要进一步探讨这些基因的具体作用机制。

本研究仍存在一定局限性。首先本研究仅基于公共数据库进行了初步挖掘,这些基因在乳腺癌中的潜在机制目前仍不明确,其次未考虑乳腺癌亚型差异且未进行铁死亡基因功能分类,可能造成假阴性(抑制基因虽低表达但可能通过代谢途径间接促癌)或假阳性(驱动基因弱相关可能被过滤)的情况。未来需要进一步通过体外和体内实验进行验证,并最终在临床队列中进行评估。

综上所述,本研究鉴定出*PPARG*、*ADIPOQ*、*FABP4*、*ACSL1*、*PDK4* 5个关键基因在乳腺癌铁死亡过程中发挥重要作用。其中,*PPARG*和*ADIPOQ*与乳腺癌预后显著相关,且可能在铁死亡调控中扮演关键角色。*PPARG*作为过氧化物酶体增殖物激活受体,参与调控多种生物过程,包括脂肪酸代谢和炎症反应,可能通过影响脂质过氧化来调控铁死亡。*ADIPOQ*作为一种脂肪细胞因子,与脂质代谢和炎症反应密切相关,可能通过间接方式调控铁死亡。*PPARG*和*ADIPOQ*或可成为乳腺癌治疗的新靶点。

参考文献 (References)

- [1] 蒋明博,陈永胜,张永辉,等. 1972-2016年江苏省启东市女性乳腺癌死亡率趋势分析[J]. 中国肿瘤(JIANG M B, CHEN Y S, ZHANG Y H, et al. Trend analysis of female breast cancer mortality in Qidong city, Jiangsu province from 1972 to 2016 [J]. China Cancer), 2021, 30(4): 262-7.
- [2] 丁代红. 多种肿瘤标志物在转移性乳腺癌的诊断预测分析[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [3] 郭梦杰,南璐,刘广进,等. 铁死亡相关基因MTDH调控乳腺癌的研究进展[J]. 肿瘤学杂志(GUO M J, NAN L, LIU G J, et al. Research progress on the regulation of breast cancer by the ferroptosis-related gene MTDH [J]. Journal of Oncology), 2024, 30(7): 545-50.

- [4] 邢天蔚, 田佳怡, 周昊函, 等. 铁死亡在卵巢癌化疗耐药中的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科(XING T W, TIAN J Y, ZHOU H H, et al. Research progress on ferroptosis in chemotherapy resistance of ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Family Planning and Gynecology & Obstetrics), 2023, 15(7): 6-9.
- [5] 张国威, 卢珠明. 铁死亡与肺癌关系的研究现状[J]. 新医学(ZHANG G W, LU Z M. Current research status on the relationship between ferroptosis and lung cancer [J]. New Medicine), 2023, 54(11): 779-82.
- [6] 王晓玲, 王虎霞, 王延峰, 等. 多种细胞死亡形式在乳腺癌中的研究进展[J]. 中国现代医生(WANG X L, WANG H X, WANG Y F, et al. Research progress on various forms of cell death in breast cancer [J]. China Modern Doctor), 2024, 62(22): 115-9.
- [7] TIAN Z L, HE W X, TANG J N, et al. Identification of important modules and biomarkers in breast cancer based on WGCNA [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 6805-17.
- [8] 黎永华, 谭仁霆, 黄世福, 等. 基于基因共表达权重网络分析骨质疏松相关的关键LncRNA[J]. 中国骨质疏松杂志(LI Y H, TAN R T, HUANG S F, et al. Analysis of key LncRNAs related to osteoporosis based on gene co-expression weighted networks [J]. Chinese Journal of Osteoporosis), 2021, doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.04.015.
- [9] 何宗真. 基于多组学数据整合的癌症分型及预后方法研究[D]. 西安: 西安电子科技大学, 2021.
- [10] 朱瑜, 张建, 侯俊宸, 等. 癌症成纤维细胞成为靶点在三阴性乳腺癌免疫治疗中的应用前景[J]. 中国肿瘤外科杂志(ZHU Y, ZHANG J, HOU J C, et al. Application prospects of cancer fibroblasts as targets in immunotherapy for triple-negative breast cancer [J]. Chinese Journal of Surgical Oncology), 2024, 16(3): 302-7.
- [11] 黄珊, 赵漫玉, 张佩景. 铁死亡调控机理及其在肿瘤治疗中的应用[J]. 科技导报(HUANG S, ZHAO M Y, ZHANG P J. Ferroptosis regulation mechanism and its application in tumor therapy [J]. Science & Technology Review), 2021, 39(7): 63-74.
- [12] 孟丽花. PPAR α 调控TRF及其对铁过载诱发铁死亡的影响机制[D]. 武汉: 华中农业大学, 2020.
- [13] 马长林. 靶向FAM134B介导的内质网自噬激活索拉非尼诱导的肝癌细胞铁死亡的研究[D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [14] 汪晶. 脂肪酸代谢相关基因的表达水平与口腔鳞状细胞癌预后之间的关系[D]. 福州: 福建医科大学, 2022.
- [15] 李维, 吕占云, 李道静, 等. 铁死亡与炎症反应的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志(LI W, LÜ Z Y, LI D J, et al. Research progress on ferroptosis and inflammatory response [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases), 2019, 36(4): 359-61.
- [16] 姚婷婷, 黄睿奇, 马迁鹤, 等. 脂联素/miR-130b-5p/PPAR α 通路在运动调节肝脏脂质代谢中的作用及机制[C]//中国体育科学学会. 第十三届全国体育科学大会论文摘要集—专题报告(运动生理与生物化学分会). 沈阳体育学院, 2023: 4.
- [17] 陈俊儒. ACSL4在肝细胞癌中的表达及作用机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2021.