

基于机器学习的乳腺癌氧化应激预后模型及肿瘤微环境分析

陈晓龙^{1,2} 冯振宁^{1,2} 唐永君^{1,2} 姜念^{1,2} 马晨璐^{1,2} 何应旭^{1,2} 贝朝涌^{3,4}
庞伟毅¹ 刘慧^{1,2}

(¹ 桂林医科大学广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室 桂林 541199

² 桂林医科大学公共卫生学院 桂林 541199 ³ 桂林医科大学第一附属医院 桂林 541001

⁴ 广西数字医学临床转化工程研究中心 桂林 541001)

[摘要] **目的/意义** 探讨氧化应激相关基因在乳腺癌预后与肿瘤微环境中的作用, 构建可辅助预后评估与个体化治疗的预测模型。**方法/过程** 基于氧化应激基因集, 采用机器学习集成算法筛选最优预后模型, 并在独立验证集中验证。结合生存分析与多因素 Cox 回归建立综合预测模型, 并利用 GSEA、scRNA-seq 及肿瘤微环境分析, 比较高、低风险组的通路富集、免疫浸润及免疫治疗反应差异。**结果/结论** 构建包含 14 个基因的预后模型, 高风险组患者总生存期显著缩短。融合风险评分与临床特征的列线图预测性能良好。该模型具备良好预测能力与临床转化潜力。

[关键词] 乳腺癌; 氧化应激; 机器学习; 预后模型; 免疫浸润

[中图分类号] R-058 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-6036.2025.11.009

Oxidative Stress Prognostic Model for Breast Cancer and Tumor Microenvironment Analysis Based on Machine Learning

CHEN Xiaolong^{1,2}, FENG Zhenning^{1,2}, TANG Yongjun^{1,2}, JIANG Nian^{1,2}, MA Chenlu^{1,2}, HE Yingxu^{1,2}, BEI Chaoyong^{3,4}, PANG Weiyi¹, LIU Hui^{1,2}

¹Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China;

²School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; ³The First Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China; ⁴Guangxi Engineering Research Center for Digital Medicine and Clinical Transformation, Guilin 541001, China

[Abstract] **Purpose/Significance** To investigate the role of oxidative stress-related genes in breast cancer prognosis and the tumor immune microenvironment, and to construct a predictive model to aid in prognosis assessment and personalized treatment. **Method/Process** Based on oxidative stress-related gene sets, an integrated machine learning algorithm is employed to screen for the optimal prognostic model, which is subsequently validated in independent cohorts. A comprehensive predictive model is established by combining survival analysis and multivariate Cox regression. Gene set enrichment analysis (GSEA), single-cell RNA sequencing (scRNA-seq), and tumor microenvironment analysis are utilized to compare pathway enrichment, immune cell infiltration, and immunotherapy response between high-risk and low-risk groups. **Result/Conclusion** A prognostic model comprising 14 genes is constructed, demonstrating that patients in the high-risk group have a

[修回日期] 2025-10-12

[作者简介] 陈晓龙, 硕士研究生; 通信作者: 刘慧, 副教授。

[基金项目] 广西自然科学基金项目 (项目编号: 2022GXNSFBA035659); 广西自然科学基金项目 (项目编号: 2023GXNSFAA026322)。

significantly shorter overall survival. A nomogram integrating the risk score and clinical features has excellent predictive performance. The model demonstrates strong predictive capability and potential for clinical translation.

[Keywords] breast cancer; oxidative stress; machine learning; prognostic model; immune infiltration

1 引言

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是女性最常见且发病率最高的恶性肿瘤, 其高复发率与高死亡率对女性健康构成严重威胁, 因此亟须探索新的治疗靶点并建立可靠的预后模型, 以优化临床治疗效果^[1]。近年研究表明, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 在 BC 发生发展中起关键调控作用, 且与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 密切相关^[2-3]。ROS 在 TME 中呈现双重调控特性: 一方面, 可激活中性粒细胞和巨噬细胞的抗肿瘤功能^[4]; 另一方面, 高水平 ROS 通过调控免疫细胞功能诱导免疫逃逸, 从而促进肿瘤进展^[5-6]。然而, 氧化应激 (oxidative stress) 对 BC 预后的整体影响及其与 TME 在疾病演进中的内在关联尚未完全阐明。为此, 本研究基于机器学习组合算法, 构建氧化应激相关预后模型, 以实现个体化预后评估。比较分析不同风险组免疫特征, 揭示氧化应激在 BC 进展与预后中的作用, 为临床预后判断与个体化治疗策略提供潜在指导。

2 材料和方法

2.1 数据收集与筛选

系统检索 Genecards 数据库 (<https://www.genecards.org>) 中 “oxidative stress” 相关基因, 筛选评分 ≥ 7 的基因条目, 获得 1 398 个氧化应激相关基因。为探讨这些基因在 BC 中的表达特征, 收集 TCGA (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 和 GTEx (<https://gtexportal.org/home/>) 数据库中 1 089 例 BC 样本和 572 例正常乳腺组织的 RNA-seq 数据及相应临床资料。基于整合后的数据, 采用 R 语言 limma 包进行差异表达分析, 设定筛选标准为校正后 $P < 0.05$ 且 $|\log_2 FC| > 1$ 。为确保结果

的可靠性, 从基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 获取具有完整预后信息的 GSE20685 ($n = 327$) 和 GSE96058 ($n = 2\ 612$) 数据集作为外部验证队列。此外, 为在单细胞水平解析肿瘤微环境, 从 GEO 数据库获取单细胞 RNA 测序数据集 GSE292824 ($n = 10$)。为消除多源数据间技术变异, 运用 R 语言 sva 包对来自 TCGA、GTEx 和 GEO 数据库的数据进行批次效应校正, 所有后续统计分析均基于校正后的标准化数据集开展。

2.2 基于多算法组合的预后模型

以 TCGA 数据库的 BC 患者数据为训练集, 以 GEO 数据库的 GSE20685 和 GSE96058 数据集为验证集, 利用 R 语言 Mlmer1 包^[7]集成 10 种机器学习算法——随机森林、弹性网络回归、逐步 Cox 回归 (StepCox)、Cox 回归提升、Cox 最小二乘回归、监督主成分分析、广义提升回归、生存支持向量机、岭回归、最小绝对收缩和选择算法 (least absolute shrinkage and selection operator, Lasso), 共构建 117 种预测模型。所有模型在训练集上经 K 折交叉验证, 并以验证集上的平均一致性指数 (C-index) 作为评估标准。C-index 越高, 表明模型预测准确性越好; 模型在独立验证集中保持较高的 C-index 则提示其泛化能力强, 过拟合风险低。根据中位风险评分, 将患者划分为高风险与低风险组。其中 Coef 为基因风险系数, expr 为基因表达量。

$$\text{风险评分} = \sum (\text{Coef} \times \text{expr}) \quad (1)$$

随后运用 R 语言 survival 包绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 进行 Kaplan-Meier 生存分析。为辨识独立预后因素, 将临床信息与风险评分共同纳入单因素及多因素 Cox 回归分析。最终, 基于独立因素应用 rms 包构建列线图, 以预测患者 1、3、5 年生存概率, 并通过校准曲线评估其预测准确性。

2.3 基因集富集分析

使用 spearman 相关性分析计算 TCGA 队列 BC 样本风险评分与所有基因的相关性,按相关性排序,并通过基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 软件计算基因本体 (gene ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路的富集评分。GO 基因集和 KEGG 基因集从分子特征数据库 MSigDB (<https://www.gsea-msigdb.org>) 中下载,以 $P < 0.05$, 错误发现率 (false discovery rate, FDR) 小于 0.25 作为筛选标准,鉴定显著富集的生物过程和通路。

2.4 免疫浸润分析

使用 R 语言 ssGSEA 包计算 28 个免疫细胞在高低风险组之间的免疫浸润差异。使用 ESTIMATE 包计算免疫细胞富集得分、免疫评分和肿瘤纯度。继而通过 limma 包检测高低风险组间免疫检查点相关基因表达水平的差异。最后利用 TIDE 评分算法 (<http://tide.dfci.harvard.edu/>) 评估不同风险组之间免疫治疗反应的差异。

2.5 单细胞 RNA 测序数据分析

使用 R 语言 Seurat 包对 GSE292824 数据集进行分析,先进行质量控制,滤除低质量细胞和线粒体基因含量过高的细胞,并鉴别与去除双联体,然后标准化数据并筛选 2 000 个高变基因进行主成分分析降维,结合 harmony 算法消除批次效应。采用 Louvain 算法进行细胞聚类,并通过 UMAP 可视化聚类分布。通过标记经典 marker 基因手动完成细胞注释,并生成点状图以展示细胞聚类及其类型注释结果。

2.6 验证分析

为进一步验证 BC 和正常组织中核心基因的蛋白表达水平,检索人类蛋白质图谱 (human protein atlas, HPA) 数据库 (<http://www.proteinatlas.org>),下载 BC 组织和正常组织中多种蛋白质的免疫组化数据。

2.7 统计分析

所有统计计算和图表均使用 R - 4.5.1 完成。采用 Kaplan - Meier 曲线和对数秩检验对比不同风险组的生存差异,使用 Wilcoxon 检验进行组间比较, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

3 结果

3.1 氧化应激预后相关基因鉴定

对来自 TCGA 和 GTEx 数据库的 1 089 例 BC 组织数据及 572 例正常组织数据进行分析,共鉴定出 4 196 个差异表达 mRNA,其中 2 285 个基因上调,1 911 个基因下调。将这些基因与 1 398 个氧化应激基因取交集,筛选出 434 个氧化应激相关差异表达基因。单因素 Cox 回归分析显示,其中 28 个基因与总生存率显著相关 ($P < 0.05$),包括 12 个危险基因和 16 个保护基因。

3.2 氧化应激相关预后风险模型构建

以 TCGA 队列为训练集, GSE96058 和 GSE20685 为验证集,通过 Mime1 包构建 117 种机器学习模型。其中, StepCox [forward] - Lasso 组合模型在训练集与验证集 3 个队列中均表现最佳, C - index 平均值分别为 0.71、0.65 和 0.65; 预测 1 年生存率的 AUC 值也最优,分别为 0.76、0.73 和 0.76,表明模型性能良好。基于该模型的中位风险评分将患者分为高、低风险组,最终模型由 PGK1、VDAC1、FIG4、BACE1、SDC1、NDRG1、TACR1、SI00B、CD79A、SERPINA3、SERPINA1、ADRB1、ALDH3A1 及 DAXX 共 14 个基因及其相应系数组成。

3.3 预后风险模型评估

在 TCGA 训练集中,基于 StepCox [forward] - Lasso 组合模型计算风险评分,将 BC 患者按中位风险评分分为高风险组和低风险组,每组样本量为 523。时间依赖性 ROC 曲线显示模型在预测 1、3、5 年生存率方面具有良好且稳定的判别能力,见图 1a。生存分析证实高风险组患者预后显著更差 ($P <$

0.001), 见图 1b, 且风险评分与生存状态的关系图进一步突显该评分与患者预后之间的负相关关系, 见图 1c。在 GSE96058 与 GSE20685 外部验证集中,

成功地重复了模型在区分患者预后和风险关联方面的关键结论, 充分体现其强大的泛化能力。

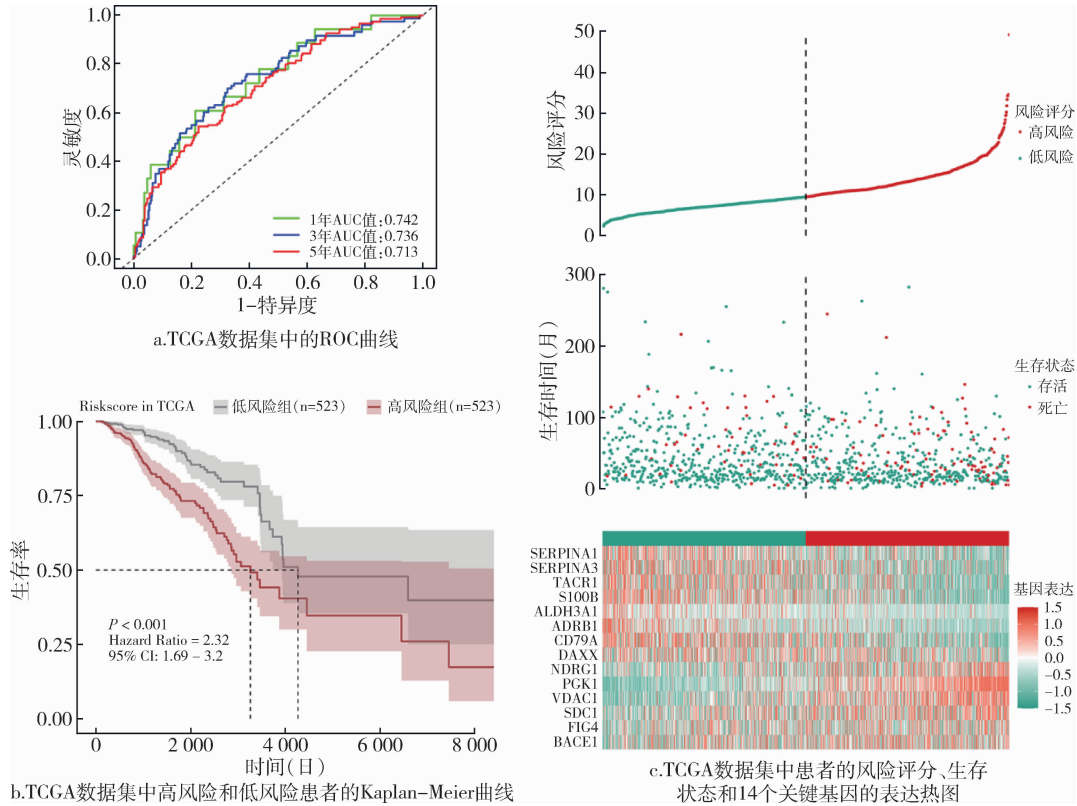


图 1 氧化应激相关 BC 预后风险模型预测效能

3.4 列线图构建与评估

为识别乳腺癌的独立预后因素, 首先对包括临床病理特征与风险评分在内的变量进行单因素 Cox 回归分析。结果显示, 年龄、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 状态、病理 N 分期、病理 M 分期、临床病理分期及风险评分与患者总生存期显著相关, 见图 2。将上述显著因素纳入多因素 Cox 回归分析以排除混杂效应。分析确认, 年龄、ER 状态、病理 M 分期、临床病理分期及风险评分是影响患者预后的独立危险因素, 见图 3。根据多因素分析结果, 构建一个整合所有独立预后因素的列线图模型, 用以量化预测患者的 1、3、5 年生存概率, 见图 4。通过校准曲线对列线图的预测准确性进行评估。模型预测的生存率与实际观察

到的生存率高度一致, 表明该模型具有良好的预测校准度, 见图 5。

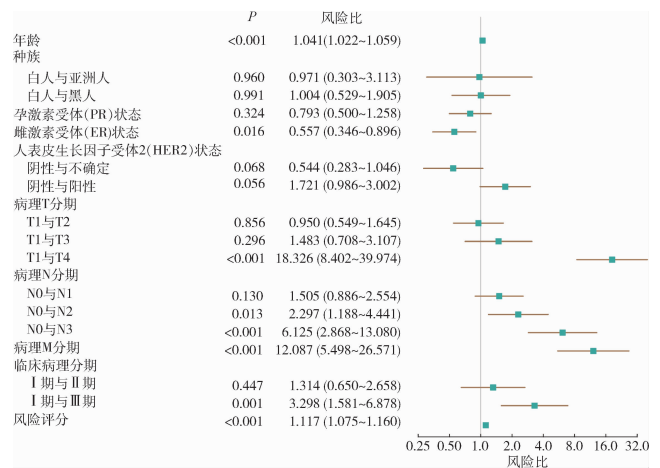


图 2 TCGA 队列中单因素 Cox 回归分析森林图

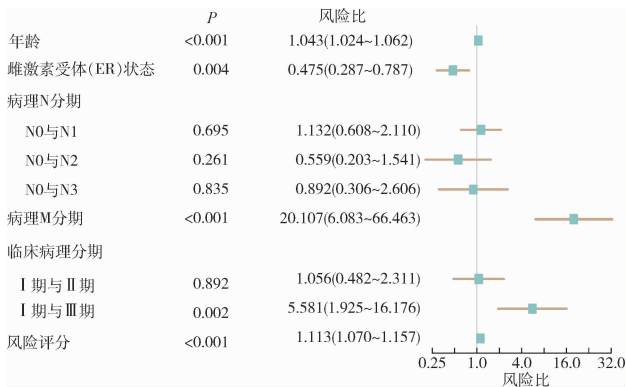


图3 TCGA 队列中多因素 Cox 回归分析森林图

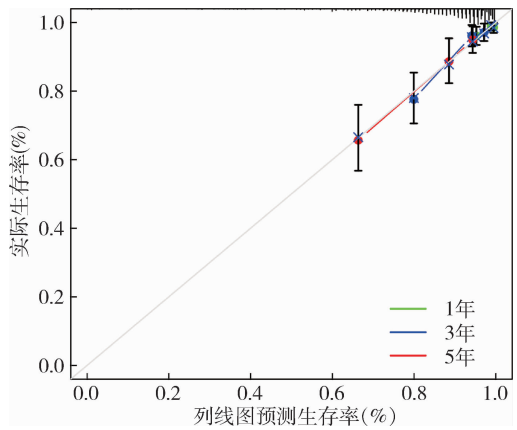


图5 列线图校准曲线

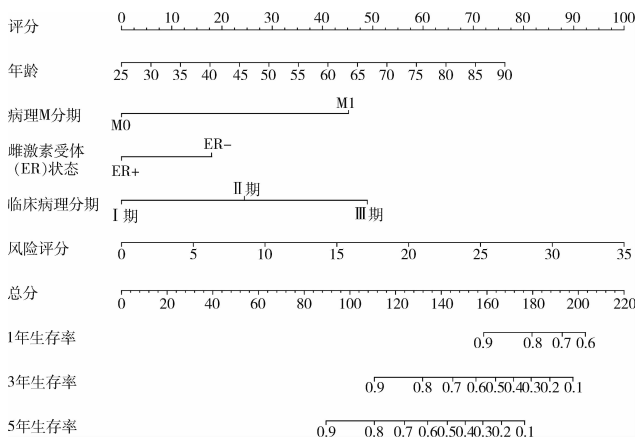


图4 结合年龄、ER 状态、病理 M 分期、临床分期与风险评分的列线图

3.5 预后风险模型功能富集分析

为探究预后风险模型相关的生物学功能差异，采用 GSEA 对风险评分相关基因进行 GO 与 KEGG 富集分析。KEGG 分析表明，这些基因显著富集于抗原加工与呈递、DNA 复制、JAK - STAT 信号通路及 TCR 信号通路等关键过程，见图 6a。GO 分析则显示，其在脂蛋白组装、蛋白质端粒定位、免疫调控及 DNA 复制等生物过程中富集，见图 6b。上述通路与 T 细胞活化及肿瘤增殖密切相关，提示风险评分与肿瘤微环境存在潜在关联。

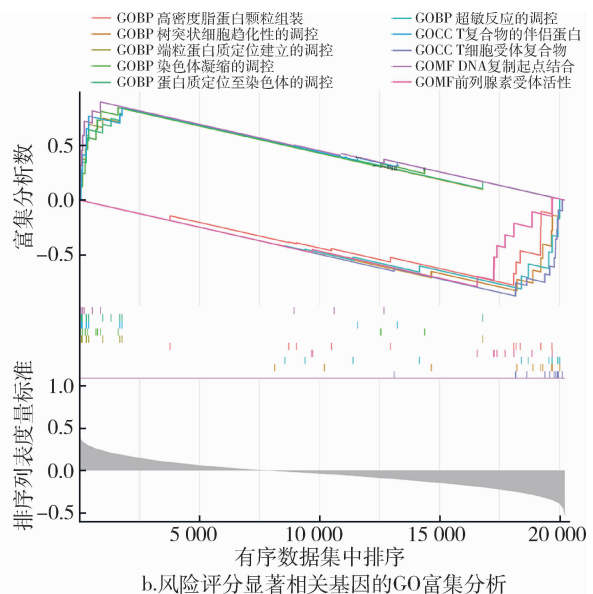
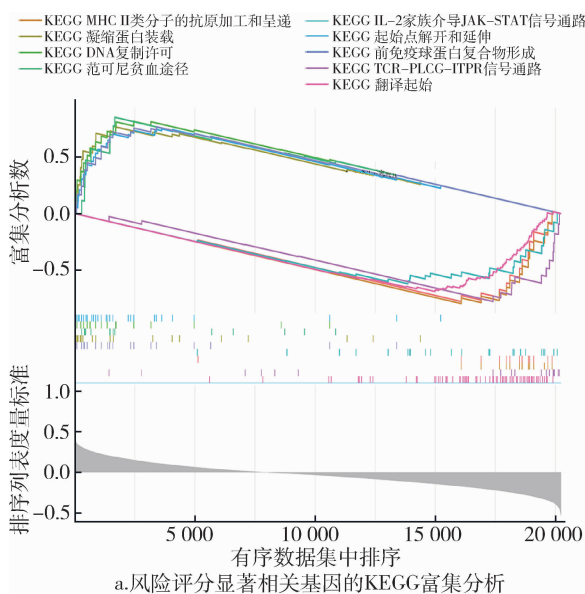


图6 风险评分显著相关基因的 GSEA 富集分析

3.6 风险评分与肿瘤免疫微环境多重算法分析

基于富集分析提示的免疫相关通路，进一步通过 ssGSEA 评估高低风险组的免疫细胞浸润水平。结果显示，在 28 类免疫细胞中，有 21 类（活化的 B 细胞、CD8 + T 细胞、自然杀伤细胞等）在低风险组中浸润分数显著较高 ($P < 0.05$)，见图 7a，其中 8 类为 T 细胞相关，表明该预后模型与 T 细胞免疫密切相关。ESTIMATE 算法分析进一步揭示，

高风险组的基质评分、免疫评分和 ESTIMATE 评分均显著较低，而肿瘤纯度更高，见图 7b。免疫检查点差异表达分析发现，63 个免疫检查点基因与风险分组显著相关，其中 PDCD-1、CTLA-4 等在低风险组高表达，而 CD276、TNFSF4 等在高风险组高表达，见图 7d。此外，TIDE 分析显示高风险组具有更高的 TIDE 评分和更强的 T 细胞排斥能力，提示其免疫治疗反应可能较差且免疫逃逸风险更高，见图 7c。

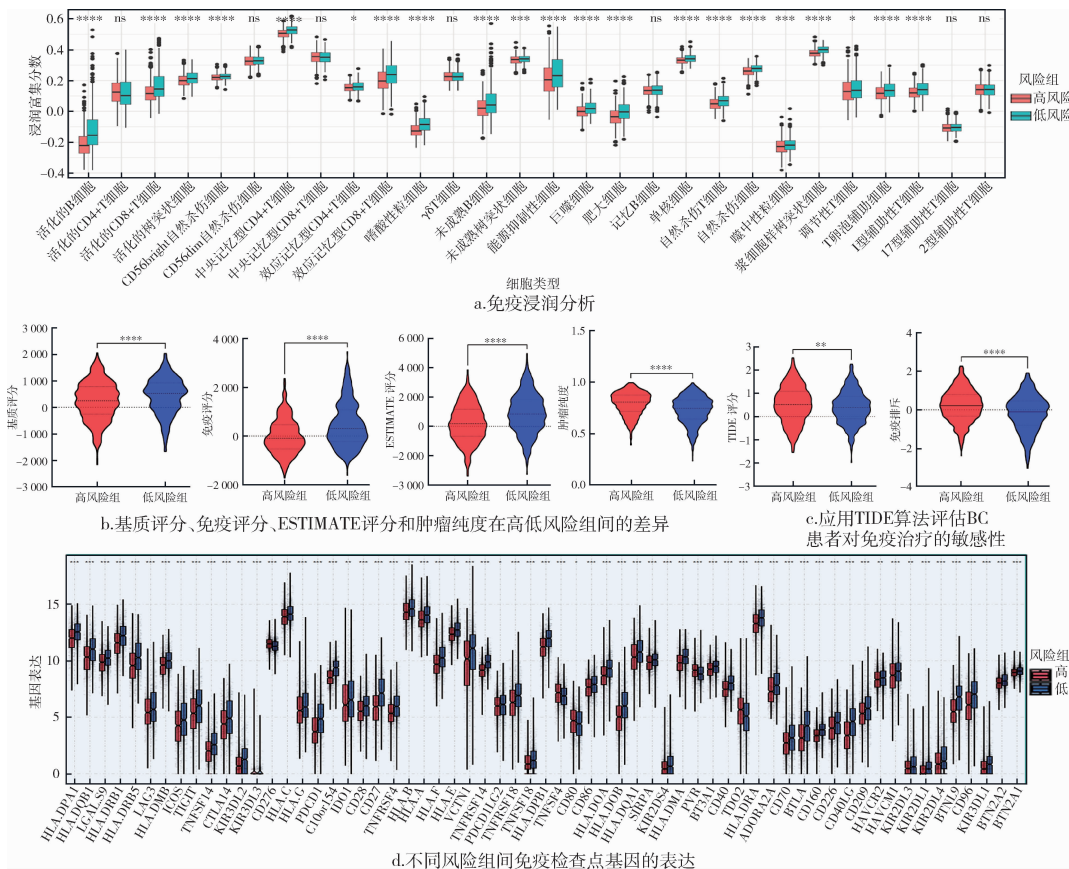


图7 高低风险组间的免疫浸润分析和免疫治疗反应

注：ns 表示 $P > 0.05$ ；* 表示 $P < 0.05$ ；** 表示 $P < 0.01$ ；*** 表示 $P < 0.001$ ；**** 表示 $P < 0.0001$ 。

3.7 单细胞转录组分析

基于单细胞数据集采用 Louvain 算法进行细胞聚类，并通过 UMAP 可视化聚类分布，见图 8a。不同细胞类型在二维空间形成明显独立的细胞簇，表明各细胞群体在基因表达层面存在显著差异，聚类效果良好。基因表达点图证实 14 个特征基因在不

同细胞亚群中的表达存在明确差异性，见图 8b。其中，CD79A 基因在 B 细胞群中特异性高表达，表现为较高的表达水平和表达比例。PGK1 与 VDAC1 基因在上皮细胞和增殖细胞群体中表达最为显著，其余基因（如 SERPINA1 等）在髓系细胞和间充质细胞中呈现不同程度表达。

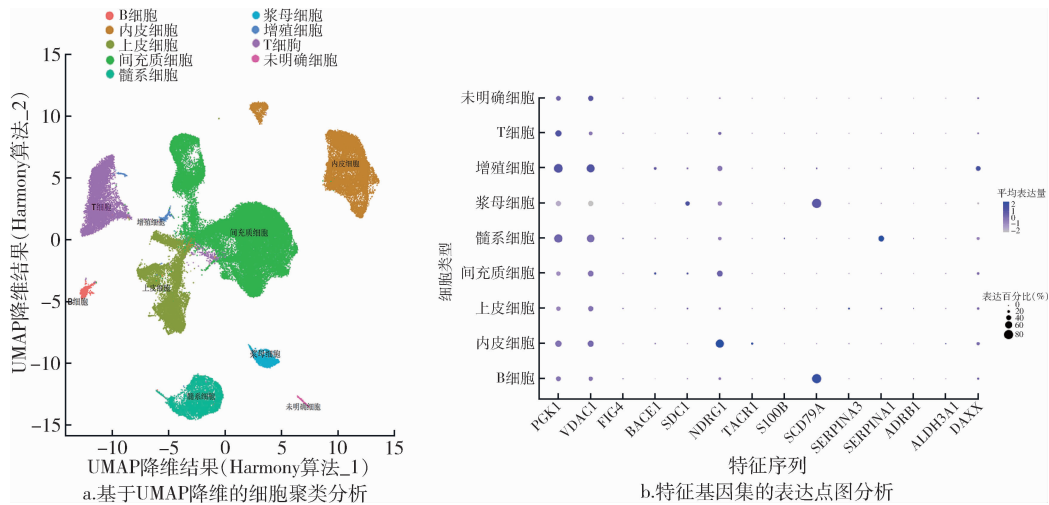


图 8 单细胞转录组分析

3.8 核心基因筛选与蛋白验证

为深入鉴定关键基因，采用 7 种机器学习算法对 TCGA 队列进行特征筛选，最终确定 4 个核心基因 (VDAC1、SERPINA1、PGK1 和 CD79A) 用于后续分析，见图 9a—图 9b。随后，利用不同数据库对上述核心基因的表达水平进行多层次验证：利用 TCGA 与 GTEx 数据集比较其 mRNA 的差异表达情

况，并结合 HPA 数据库进一步验证其蛋白质水平的表达情况。TCGA 数据分析显示，PGK1 与 VDAC1 在 BC 组织中表达显著上调，见图 9c—图 9d，而 SERPINA1 与 CD79A 在两组间的表达差异无统计学意义，见图 9e—图 9f。HPA 数据库验证显示，PGK1 与 VDAC1 在 BC 组织中蛋白水平呈现高表达，而 SERPINA1 与 CD79A 的蛋白水平均无显著差异，与其 mRNA 表达结果相符，见图 9g。

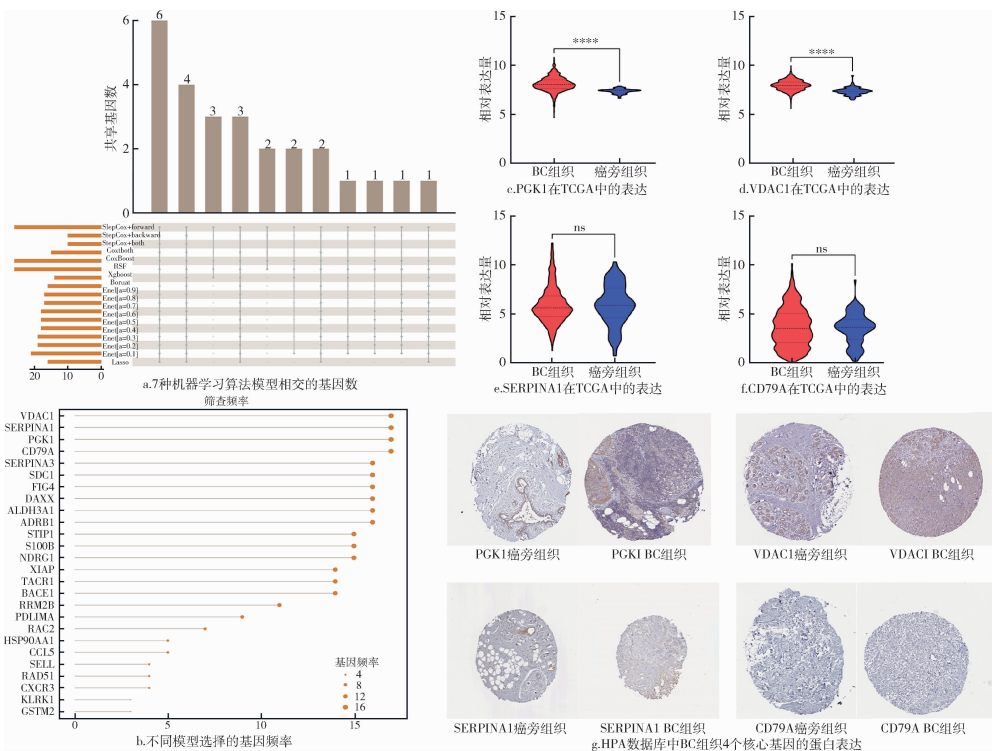


图 9 BC 组织中 4 个核心氧化应激相关基因的验证

4 讨论

4.1 预后模型构建策略与临床价值

氧化应激广泛参与癌症的发生与发展,有研究^[8]显示 BC 患者尿液 8-OHdG 水平显著高于正常人群,表明其参与 BC 发生发展进程。作为关键致癌机制,氧化应激具有成为抗癌治疗新靶点的潜力^[9]。尽管氧化应激相关基因的表达异常是该过程的核心,但其在 BC 中的致病机制及预后价值仍有待阐明。为此,通过系统评估 117 种机器学习算法组合,成功筛选并构建了基于氧化应激相关基因的 BC 预后模型。为促进临床转化,进一步整合年龄、ER 状态、病理 M 分期、临床病理分期与风险评分,绘制了预测 1、3、5 年生存率的列线图,其预测准确性经校准曲线验证良好。

4.2 预后模型免疫调节机制解析

GSEA 分析显示,预后模型的风险评分与多条信号通路存在显著关联,其中 TCR-PLCG-ITPR 信号通路及 IL-2 家族调控的 JAK-STAT 信号通路在低风险组中呈现显著富集。生物信息学整合分析表明,TCR 信号通路的活化与 T 细胞功能调控密切相关,该通路通过调节 IL-2 等细胞因子的表达,进而影响 T 细胞的增殖与分化过程^[10]。IL-2 作为 TME 中的关键细胞因子,能够激活 CD8+T 细胞和自然杀伤细胞的抗肿瘤功能^[11]。现有研究证实,肿瘤细胞可通过调控 IL-2 受体表达影响 JAK-STAT 通路活性,从而促进肿瘤增殖进程^[12]。此外,生物信息学分析揭示氧化应激与 JAK-STAT 通路存在密切联系:ROS 可激活 JAK-STAT 通路作为细胞应激保护机制^[13],而该通路的过度活化在 BC 进展中具有重要作用^[14]。这些基于信息学方法发现的通路关联不仅为预后模型的生物学机制提供了理论阐释,也为潜在治疗策略的开发提供了新方向。

4.3 基于信息学的 TME 特征解析与治疗靶点发现

TME 分析表明,低风险组 BC 患者中多种抗肿瘤免疫细胞浸润程度显著较高,且免疫功能评分提

示该组患者免疫状态更为活跃,具备更强的抗肿瘤免疫潜力。高风险组则呈现典型的免疫排斥表型,该发现与 ROS 影响肿瘤免疫浸润的既往研究^[15]结论相符。进一步分析显示,63 个免疫检查点基因在风险组间存在差异表达。其中,PDCD-1 与 CTLA-4 等成熟的免疫治疗标志物在低风险组中表达上调,预示该群体可能对免疫检查点抑制剂治疗有更佳应答^[16];而 CD276、TNFSF4 等分子在高风险组中的上调则为其提供了潜在的治疗靶点。复杂的 TME 构成被认为是影响 BC 进展与治疗反应的关键因素^[17]。

为在更高分辨率下验证该预后模型的生物学基础,进一步整合 GSE292824 单细胞数据集进行分析。通过质量控制、批次校正与降维聚类,构建乳腺癌 TME 的单细胞图谱。分析发现,核心预后基因在不同细胞亚群中呈现特异性的表达模式,其中 CD79A 特异性表达于 B 细胞,而 PGK1 与 VDAC1 则主要富集于上皮细胞及增殖相关细胞群。该单细胞层面的空间表达谱,为预后特征提供了细胞类型分辨率的计算证据,显著增强了模型的生物学可解释性。

4.4 核心基因筛选与功能阐释

基于 7 种核心机器学习算法,最终筛选出 4 个关键基因:PGK1、VDAC1、SERPINA1 与 CD79A。这些基因在 BC 预后及 TME 调控中均发挥重要作用:PGK1 作为糖酵解关键酶,促进肿瘤增殖转移,并与免疫细胞浸润水平正相关;VDAC1 通过调控代谢物转运及抑制凋亡参与肿瘤进展,其高表达伴随免疫浸润减少,可能抑制抗肿瘤免疫^[18];SERPINA1 低表达与侵袭性表型及不良预后相关^[19],其过表达可能通过促进免疫细胞浸润改善预后;CD79A 参与 B 细胞受体信号转导,受氧化应激调控,并通过影响 B 细胞浸润调节肿瘤免疫应答^[20]。综上,这 4 个基因不仅参与氧化应激反应,亦通过多种信号通路与 TME 相互作用共同促进 BC 进展,为未来免疫治疗策略的开发提供了潜在靶点。

5 结语

本研究基于机器学习算法与多组学数据,构建

包含 14 个氧化应激相关基因的 BC 预后模型。该模型在训练集与独立验证集中均表现出良好预测性能, 可有效区分患者预后风险。进一步分析显示, 预后特征与 TME 密切相关, 具体表现为免疫细胞浸润水平及免疫检查点分子表达的显著差异, 为 BC 预后评估提供了新的计算生物学依据。目前研究结果主要基于公共数据库分析, 未来仍须通过多中心临床验证和动物实验进一步确认模型可靠性, 并深入探索相关基因在 TME 中的作用机制。

作者贡献: 陈晓龙、冯振宁负责数据整理、论文撰写; 唐永君、姜念、马晨璐、何应旭协助数据整理、论文撰写; 贝朝涌、庞伟毅、刘慧负责提供指导、论文修订。

利益声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 NASSIF A B, TALIB M A, NASIR Q, et al. Breast cancer detection using artificial intelligence techniques: a systematic literature review [J]. *Artificial intelligence in medicine*, 2022, 127 (5): 102276.
- 2 GLASSMAN I, LE N, ASIF A, et al. The role of obesity in breast cancer pathogenesis [J]. *Cells*, 2023, 12 (16): 2061.
- 3 MALLA R, SUREPALLI N, FARRAN B, et al. Reactive oxygen species (ROS): critical roles in breast tumor microenvironment [J]. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2021, 160 (4): 103285.
- 4 GLORIEUX C, LIU S, TRACHOOTHAM D, et al. Targeting ROS in cancer: rationale and strategies [J]. *Nature reviews drug discovery*, 2024, 23 (8): 583–606.
- 5 MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nature reviews immunology*, 2023, 23 (3): 159–173.
- 6 MEDINA A, CARBALLO J, GONZÁLEZ – MARCANO E, et al. Breast cancer immunotherapy: realities and advances [J]. *Cancer innovation*, 2024, 3 (5): e140.
- 7 LIU H, ZHANG W, ZHANG Y, et al. Mime: a flexible machine – learning framework to construct and visualize models for clinical characteristics prediction and feature selection [J]. *Computational and structural biotechnology journal*, 2024, 23 (12): 2798–2810.
- 8 LIU H, WANG Y S, TANG X, et al. A novel fluorescence aptasensor for 8 – hydroxy – 2' – deoxyguanosine based on

the conformational switching of K + – stabilized G – quadruplex [J]. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2016, 118 (1): 177–182.

- 9 KUO C L, PONNERI BABU HARISANKAR A, LIN Y C, et al. Mitochondrial oxidative stress in the tumor microenvironment and cancer immunoescape: foe or friend [J]. *Journal of biomedical sciences*, 2022, 29 (1): 74.
- 10 SHAN K, AL – HADARI A, SUN J, et al. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease [J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2021, 6 (1): 412.
- 11 MUHAMMAD S, FAN T, HAI Y, et al. Reigniting hope in cancer treatment: the promise and pitfalls of IL – 2 and IL – 2R targeting strategies [J]. *Molecular cancer*, 2023, 22 (1): 121.
- 12 TRUJILLO – CIRILO L, WEISS – STEIDER B, VARGAS – ANGELES CA, et al. Immune microenvironment of cervical cancer and the role of IL – 2 in tumor promotion [J]. *Cytokine*, 2023, 170 (10): 156334.
- 13 杨发菊, 华毛. 慢性阻塞性肺疾病氧化应激及对动脉粥样硬化影响的研究进展 [J]. *临床医学进展*, 2021, 11 (7): 3076–3082.
- 14 XUE C, YAO Q, GU X, et al. Evolving cognition of the JAK – STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer [J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2023, 8 (1): 204.
- 15 WANG H, TIAN R F, LIANG X, et al. A four oxidative stress gene prognostic model and integrated immunity – analysis in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Frontiers in oncology*, 2023, 12 (1): 1015042.
- 16 FANG X, HUANG E, XIE X, et al. A novel senescence – related lncRNA signature that predicts prognosis and the tumor microenvironment in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Frontiers in genetics*, 2022, 13 (11): 951311.
- 17 HARRIS M A, SAVAS P, VIRASSAMY B, et al. Towards targeting the breast cancer immune microenvironment [J]. *Nature reviews cancer*, 2024, 24 (8): 554–577.
- 18 FANG Y, LIU J, ZHANG Q, et al. Overexpressed VDACL1 in breast cancer as a novel prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates [J]. *World journal of surgical oncology*, 2022, 20 (1): 211.
- 19 LEI C, LI Y, YANG H, et al. Unraveling breast cancer prognosis: a novel model based on coagulation – related genes [J]. *Frontiers in molecular biosciences*, 2024, 11 (5): 1394585.
- 20 YAO S, HUANG Z, WEI C, et al. CD79A work as a potential target for the prognosis of patients with OSCC: analysis of immune cell infiltration in oral squamous cell carcinoma based on the CIBERSORTx deconvolution algorithm [J]. *BMC oral health*, 2023, 23 (1): 411.