

代谢组学在三阴性乳腺癌研究中的应用进展

雷 艳¹, 王旭瑞^{1#}, 王艳红², 李 丁³, 孙 璐⁴, 窦庭瑶¹, 张耀宸¹, 唐张甜¹, 张傲雪¹, 刘传鑫^{5*}, 贾红燕^{1*}

1. 山西医科大学第一医院 乳腺科, 山西 太原 030001
2. 山西医科大学 基础医学院, 山西 太原 030001
3. 郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院) 药学部, 河南 郑州 450008
4. 山西中医药大学 中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619
5. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003

摘要: 三阴性乳腺癌 (TNBC) 是一种侵袭性强、缺乏有效治疗靶点的乳腺癌亚型, 临床预后差, 治疗难度大。其恶性进展与代谢重编程密切相关, 该过程促进肿瘤微环境适应与耐药形成。代谢组学作为捕捉细胞功能终端表型的关键技术, 为系统解析 TNBC 代谢特征提供了有力工具。综述非靶向、靶向、拟靶向、空间代谢组学及代谢流分析等技术在 TNBC 研究中的应用进展, 揭示谷氨酸、谷氨酰胺等关键代谢物的作用, 以及糖酵解、脂质合成、氨基酸代谢等核心通路的重编程机制; 总结代谢组学生物标志物在早期诊断、预后评估与耐药预警中的潜力, 并探讨代谢酶抑制剂、代谢-免疫协同治疗及中药复方干预等新型治疗策略。此外, 还分析 TNBC 代谢异质性、多平台数据整合与动态监测等临床转化面临的挑战, 展望人工智能 (AI) 驱动的代谢网络解析与类器官药敏模型构建等未来研究方向。代谢组学为 TNBC 的精准诊疗开辟了新途径, 但其深度临床应用仍面临诸多挑战。

关键词: 三阴性乳腺癌; 代谢组学; 生物标志物; 代谢流; 靶向治疗

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)05-1782-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.026

Application progress on metabolomics in triple-negative breast cancer

LEI Yan¹, WANG Xurui¹, WANG Yanhong², LI Ding³, SUN Lu⁴, DOU Tingyao¹, ZHANG Yaochen¹, TANG Zhangtian¹, ZHANG Aoxue¹, LIU Chuanxin⁵, JIA Hongyan¹

1. Department of Breast Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
2. School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
3. Department of Pharmacy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University and Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China
4. College of Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China
5. Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology, Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Luoyang Key Laboratory of Clinical Multi-omics and Translational Medicine, Luoyang 471003, China

Abstract: Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive breast cancer subtype characterized by the lack of effective therapeutic targets, poor clinical prognosis, and considerable treatment challenges. Its malignant progression is closely associated with

收稿日期: 2025-11-21

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82404736); 山西省高等教育“百亿工程”科技引导专项、煤炭环境致病与防治教育部重点实验室项目; 山西省中医药科研课题 (2025ZYY8049)

作者简介: 雷 艳 (1996—), 女, 助理研究员, 博士, 研究方向为体质毒理学与乳腺个体化用药。E-mail: ly18434376581@163.com

#共同第一作者: 王旭瑞 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为乳腺癌发病机制的基础研究。E-mail: 144281408@qq.com

*通信作者: 刘传鑫 (1990—), 男, 主管药师, 硕士生导师, 博士, 研究方向为体质毒理学与个体化药学监护。E-mail: 15222003775@163.com
贾红燕 (1974—), 女, 主任医师, 博士生导师, 博士后, 研究方向为乳腺癌的诊断与治疗。E-mail: swallow_jhy@163.com

metabolic reprogramming, which facilitates tumor microenvironment adaptation and contributes to drug resistance. Metabolomics, as a key technology for capturing the end-point phenotype of cellular function, provides a powerful tool for systematically deciphering the metabolic features of TNBC. This review summarizes the application progress of untargeted, targeted, pseudo-targeted, and spatial metabolomics, as well as metabolic flux analysis in TNBC research. It highlights the roles of key metabolites such as glutamate and glutamine, and elucidates the reprogramming mechanisms of core pathways including glycolysis, lipid synthesis, and amino acid metabolism. The potential of metabolomic biomarkers in early diagnosis, prognosis assessment, and drug resistance warning is summarized, and novel therapeutic strategies such as metabolic enzyme inhibitors, metabolism-immunity combination therapy, and Chinese herbal compound interventions are discussed. Furthermore, this review addresses challenges in clinical translation, including metabolic heterogeneity in TNBC, multi-platform data integration, and dynamic monitoring, and outlines future research directions such as artificial intelligence-driven metabolic network analysis and organoid-based drug sensitivity models. Metabolomics has opened new avenues for the precise diagnosis and treatment of TNBC, yet its deep clinical application still faces multiple challenges.

Key words: triple-negative breast cancer; metabolomics; biomarker; metabolic flux; targeted therapy

三阴性乳腺癌 (TNBC) 是乳腺癌中侵袭性最强、预后最差的亚型之一,其特征为雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 和人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的表达缺失,导致其对内分泌治疗及抗 HER2 靶向治疗不敏感。TNBC 具有高度分子异质性,易早期复发和远处转移,患者生存率显著低于其他乳腺癌亚型^[1-2]。目前除化疗外,仅聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂 (PARP) 抑制剂和免疫检查点抑制剂等少数靶向药物可用于部分 TNBC 患者的治疗,且常面临耐药问题^[3-4]。因此,深入探索 TNBC 的发病机制、寻找新的生物标志物与治疗靶点成为当前研究的迫切需求。

代谢重编程作为肿瘤的核心特征,在 TNBC 的发生发展中起关键作用。TNBC 细胞通过重构糖类、脂类和氨基酸代谢网络,为其快速增殖提供所需的能量和生物合成原料,并在营养匮乏的肿瘤微环境中维持生存能力^[5-6]。代谢组学技术能够系统检测生物体内小分子代谢物的整体变化,直接反映细胞的功能状态,从而为解析 TNBC 的病理生理机制提供直观依据。自 Nicholson 等^[7]于 1999 年提出代谢组学概念以来,该技术不断发展,已成为揭示 TNBC 代谢特征、识别关键调控节点的重要工具。尽管代谢组学在 TNBC 研究中展现出重要价值,但目前缺乏对其技术发展、代谢物功能解析、生物标志物发掘及治疗策略开发等方面的系统性梳理。

基于上述背景,本综述围绕“代谢组学如何推动 TNBC 从异质性认知转向精准干预”这一核心问题展开,首先梳理代谢组学技术进展与多维整合策略,分析糖、脂、氨基酸等关键代谢通路的重编程特征及其交互网络;其次评估代谢组学生物标志物在早期诊断、预后判断及耐药预警中的应用价值,

并探讨靶向代谢酶、代谢-免疫协同及中药干预等新型治疗策略;最后讨论代谢异质性、多组学数据整合与临床转化中的关键问题,展望人工智能 (AI) 解析、类器官药敏模型及中西医结合等前沿方向。通过系统阐述,旨在为 TNBC 的精准诊疗提供参考。

1 TNBC 概述

1.1 临床特征与分子分型

TNBC 除具有高侵袭性、易早期复发和远处转移倾向 (如不同亚型可能偏好转移至脑或肺等器官)^[8]外,其高度分子异质性是导致治疗效果差异的重要原因。根据 Lehmann 分型, TNBC 可分为基底样型 (BL1/BL2)、间充质型 (M)、免疫调节型 (IM) 以及管腔雄激素受体型 (LAR) 等亚型^[9]。值得注意的是,这些分子亚型表现出明显的代谢偏好差异:例如, BL1/BL2 型常伴随高增殖活性和活跃的核苷酸代谢,而 LAR 型则更多涉及雄激素信号通路及增强的脂质合成^[10]。分子分型与代谢特征的紧密关联,不仅从机制层面解释了 TNBC 对传统化疗反应不一的原因,也为基于代谢特征进行精准分型及开发靶向治疗策略提供了理论依据。

1.2 治疗困境与代谢重编程

目前 TNBC 的治疗仍以化疗为主, PARP 抑制剂和免疫检查点抑制剂等靶向药物仅适用于少数携带特定生物标志物,如乳腺癌易感基因 (BRCA) 突变或程序性死亡配体 1 (PD-L1) 阳性的患者,且常面临耐药问题^[11-12]。这一现状促使研究者探索新的治疗策略。近年来,代谢重编程被认为是 TNBC 维持恶性表型的关键适应机制。TNBC 细胞通过重塑糖、脂质、氨基酸等代谢途径,在微环境压力下支持其快速增殖与存活,从而驱动疾病进展^[13-14]。尤其值得注意的是, TNBC 的代谢重编程具有显著

异质性。Gong 等^[15]基于代谢特征将 TNBC 划分为不同亚型，如脂代谢主导的脂肪生成亚型 (MPS1) 与糖酵解活跃的糖酵解亚型 (MPS2)，并证明不同亚型对相应代谢抑制剂具有差异化敏感性，为基于代谢分型的精准治疗提供了实验依据。因此，系统解析 TNBC 的代谢图谱，是突破当前治疗瓶颈的重要路径。

2 代谢组学技术研究进展与整合策略

代谢组学技术的持续进步为系统解析 TNBC 的代谢异质性提供了多维度、互补性的方法学体系。从静态筛查到动态追踪，从组织整体到单细胞层面，如图 1 所示，各类技术相互衔接、各具优势：非靶向代谢组学广泛捕捉代谢扰动，靶向与拟靶向方法实现关键代谢物的精准定量与验证，现代代谢

组学在分析代谢物整体组成 (非靶向) 和关键分子定量 (靶向/拟靶向) 的基础上，正朝着 3 个方向拓展：空间定位、动态追踪和单细胞分辨。空间代谢组学利用质谱成像等技术，揭示代谢物在组织微环境中的原位分布，阐明代谢异质性的区域特征；代谢流分析通过稳定同位素示踪，定量追踪代谢通路的实时流向与通量，动态解析代谢网络的活性变化；单细胞代谢组学则将分析精度提升至单细胞水平，解析不同细胞类型的代谢差异与相互作用。这三者相互补充，构建了从空间分布、时间动态到细胞类型的多维解析体系，为系统研究 TNBC 的代谢复杂性提供了深入视角。以下将沿此技术路径，系统阐述各项方法在 TNBC 研究中的具体应用与整合策略。

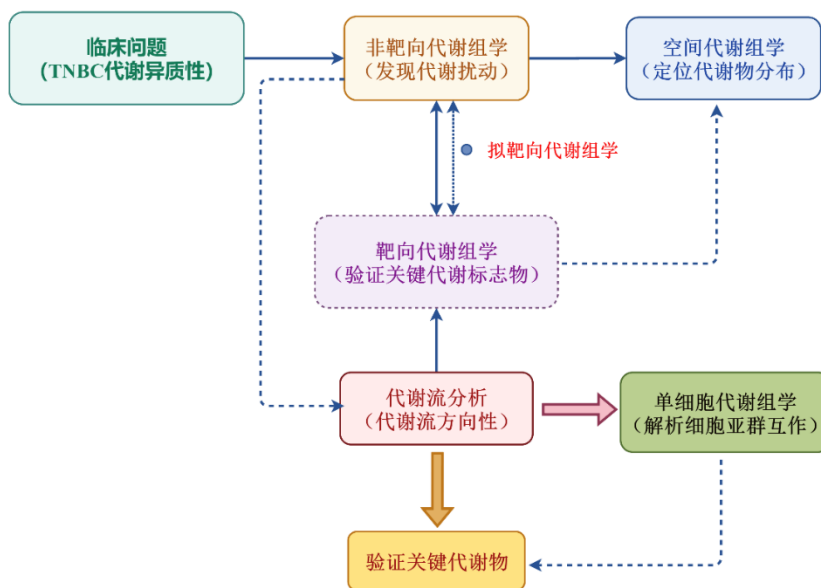


图 1 TNBC 代谢组学研究的技术体系：从静态到动态与从整体到单细胞

Fig. 1 Technical system of TNBC metabolomics research: From static to dynamic and from whole to single cell

2.1 非靶向代谢组学

非靶向代谢组学以无偏倚的数据采集模式，成为探索 TNBC 未知代谢扰动的重要工具。该技术可系统检测数百至数千种代谢物，全面捕捉 TNBC 与正常组织或不同亚型间的代谢差异，为发现诊断标志物和治疗靶点提供线索。例如，Gong 等^[16]利用液相色谱-质谱联用 (LC-MS) 技术对比 TNBC 患者与健康人血清，鉴定出 22 种显著差异代谢物，揭示了 TNBC 特有的代谢网络紊乱。Guerra 等^[17]则通过非靶向策略评估桉树皮提取物对 TNBC 细胞的代谢影响，提示其抗癌潜力。此外，该技术还可评估治疗

策略的特异性，如 Sergio 等^[18]发现甲氨蝶呤经 D-葡萄糖修饰的聚酰胺-胺型树枝状大分子 (PAMAM) 载体递送后，可特异性扰动 TNBC 细胞代谢，而对正常细胞影响较小。这些研究体现了非靶向代谢组学在系统筛选代谢异常方面的核心价值，为后续靶向验证与机制研究奠定基础。

2.2 靶向代谢组学

靶向代谢组学基于非靶向研究提供的线索，对特定代谢物或通路进行高灵敏度、高准确度的绝对定量，是验证假说和深化机制研究的关键环节。该技术依赖标准曲线实现精确定量，重复性好，适用

于生物标志物的临床验证与通路活性评估。例如，Liu 等^[19]通过多组学分析发现 EMSY 基因扩增促使 TNBC 细胞蛋氨酸代谢亢进，进一步利用靶向代谢组学验证该通路与 PARP 抑制剂敏感性的关联，为蛋氨酸剥夺疗法提供依据。Kou 等^[20]采用亲水相互作用液相色谱-串联质谱联用技术（HILIC-MS/MS）技术量化 TNBC 细胞中谷氨酸、谷胱甘肽等代谢物，揭示其独特的氨基酸代谢偏好。Eghlimi 等^[21]则通过靶向脂质组学在血浆中筛选出 110 种脂质，构建了 TNBC 早期诊断标志物面板。靶向代谢组学以其高可信度的定量能力，有效衔接了非靶向发现与临床转化需求。

2.3 拟靶向代谢组学

拟靶向代谢组学融合了非靶向的广覆盖与靶向的精准定量优势，缓解了传统方法在重复性和覆盖度之间的矛盾。该技术首先通过高分辨质谱非靶向扫描获取代谢物信息，再转换为多反应监测模式进行靶向定量，无需标准品即可实现大量代谢物的准确定量。在 TNBC 研究中，Rushing 等^[22]利用代谢组学分析多柔比星耐药细胞系，发现精氨酸、脯氨酸及谷胱甘肽代谢通路发生改变；拟靶向方法可在此基础上对关键代谢物进行全面且重复性高的定量，深入挖掘耐药相关标志物。作为非靶向与靶向方法之间的桥梁，拟靶向代谢组学显著提升了定量通量与可靠性，适用于中等通量的精准代谢表型解析。

2.4 空间代谢组学

空间代谢组学基于质谱成像技术实现代谢物在组织原位中的空间分布可视化，有力推动了 TNBC 代谢异质性的区域解析。相比传统代谢组学的组织匀浆平均信号，该技术能区分代谢物在癌巢、间质和侵袭前沿等不同功能区域的分布差异。例如，基质辅助激光解吸电离质谱成像（MALDI-MSI）可在保持组织结构完整的同时，直接绘制代谢物的二维空间分布图谱。Xu 等^[23]利用 MALDI-MSI 发现 TNBC 组织中糖酵解活跃区与脂代谢活跃区存在明显空间分离，且不同代谢区域对抑制剂表现出差异敏感性，为空间靶向治疗提供了依据。Phillips 等^[24]则通过该技术鉴定出 14 种差异表达蛋白，其中 9 种与基底样 TNBC 患者的无复发生存期显著相关，展现了其在预后标志物挖掘中的应用潜力。空间代谢组学通过整合代谢信息与病理形态，揭示了 TNBC 内部代谢功能的空间分工，为理解肿瘤异质性及其微环境交互提供了新视角。该技术也

为阐释中药复方“扶正祛邪”机制提供了方法学支持。中药复方通常通过多靶点整体调节肿瘤微环境发挥作用。未来可借助该技术直观观察中药干预后肿瘤组织中代谢物空间分布的变化，特别是肿瘤-免疫交界区的代谢梯度与细胞互作模式的改变，为理解中药调节免疫代谢微环境的作用提供可视化证据。

2.5 代谢流分析

代谢流分析借助稳定同位素标记技术，动态追踪代谢物在通路中的流向与通量，突破了静态代谢组仅反映瞬时浓度的局限，直接揭示 TNBC 代谢网络的实时活性。该技术通过饲喂 ¹³C 或 ¹⁵N 标记底物，追踪同位素在代谢网络中的掺入情况，从而定量计算代谢通量。Liang 等^[25]系统总结了代谢流在肿瘤药理学中的应用价值。在 TNBC 中，Roberts 等^[26]结合代谢流与化学蛋白质组学，筛选出甘草查尔酮 A 等药物可通过抑制前列腺素还原酶 1 等代谢节点削弱肿瘤致病性。代谢流分析能够直观展示通路瓶颈与分支流量，如糖酵解与磷酸戊糖途径的分配、谷氨酰胺回补三羧酸循环（TCA）的比例等，为靶向关键代谢关键节点及优化联合用药提供动态依据。

2.6 单细胞代谢组学

单细胞代谢组学将分析精度提升至单个细胞水平，直接解析 TNBC 微环境中不同细胞亚群（如癌细胞、免疫细胞、癌相关成纤维细胞）的代谢特征差异，揭示细胞间代谢异质性及其互作关系。该技术通过高灵敏度质谱检测单个细胞内的代谢物，捕捉传统群体测量所忽略的细微变化。Wang 等^[27]研究表明，肿瘤相关成纤维细胞通过自噬依赖性线粒体代谢重编程，向 TNBC 细胞输送乳酸和谷氨酰胺等底物，形成代谢共生；单细胞代谢组学进一步揭示侵袭前沿的肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）高表达单羧酸转运蛋白，通过“乳酸穿梭”维持肿瘤细胞的糖酵解表型。其他研究也证实了 TNBC 细胞与 CAFs、T 细胞等之间存在代谢偶联^[28-30]。单细胞代谢组学不仅深化了对肿瘤异质性的理解，也为靶向特定细胞亚群的代谢弱点、打破代谢共生以提高治疗响应提供了新思路。

在系统分析非靶向、靶向、拟靶向、空间代谢组学、代谢流分析及单细胞代谢组学等关键技术的基础上，需针对具体科学问题构建明确的技术整合路径。例如，生物标志物研究可采用“非靶向筛查到靶向定量”的递进策略；空间异质性分析以空间代谢组学为核心，结合非靶向或靶向技术进行定位

与验证；动态代谢通路研究需整合代谢流分析与静态代谢组学；单细胞代谢组学可与空间组学或转录组技术联用，揭示细胞特异性代谢表型及互作关系。这种多维技术组合为全面解析 TNBC 代谢特征及其机制提供了方法学支持。

3 TNBC 关键代谢物功能与代谢重编程特征

TNBC 的恶性进展与广泛的代谢重编程密切相关，涉及糖、脂质和氨基酸代谢的系统性重构。这些变化共同为肿瘤细胞提供能量、生物合成前体和信号分子，支持其快速增殖、侵袭及耐药。以下将分别阐述 3 大代谢通路的重编程特征及其关键代谢物，并进一步分析代谢通路间的交互网络与生物学意义。

3.1 糖代谢重编程及其关键代谢物

TNBC 细胞表现出典型的 Warburg 效应，如图 2 所示，即在有氧条件下仍优先进行糖酵解，大量

摄取葡萄糖并生成乳酸。该过程依赖于葡萄糖转运体 (GLUT1) 及关键酶己糖激酶 2 (HK2)、M2 型丙酮酸激酶 (PKM2) 和乳酸脱氢酶 A (LDHA) 的活化，不仅快速产生三磷酸腺苷 (ATP)，还通过分支途径——磷酸戊糖途径为核苷酸合成提供前体并生成大量的还原型辅酶 II (NADPH) [31-32]，从而支持肿瘤的快速增殖。

此外，TNBC 中 TCA 发生重塑：柠檬酸被运至胞质，经 ATP-柠檬酸裂解酶 (ACLY) 裂解为乙酰辅酶 A，用于脂肪酸合成；草酰乙酸则通过回补反应维持 TCA 稳定。谷氨酰胺作为重要回补底物，经谷氨酰胺酶转化为 α -酮戊二酸进入 TCA，在葡萄糖受限时提供碳源和能量 [33-35]。乳酸、谷氨酰胺与 α -酮戊二酸等代谢物在糖代谢重编程中发挥核心作用，其水平变化可反映肿瘤能量代谢状态，并与不良预后相关。

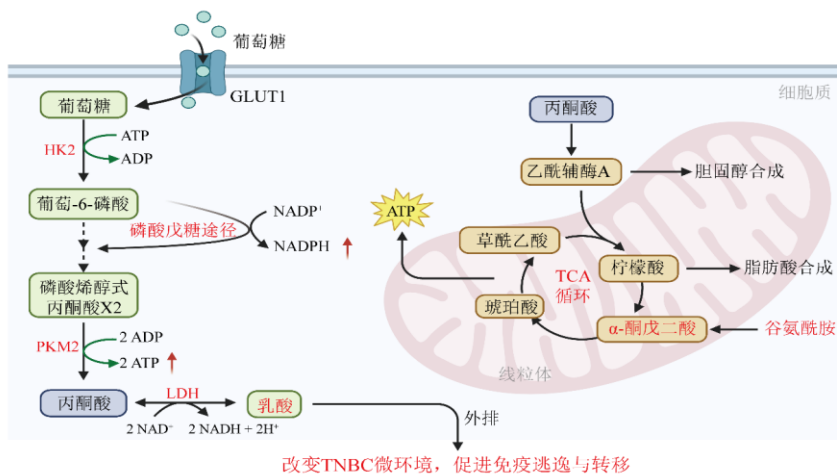


图 2 TNBC 糖代谢重编程及其关键代谢物

Fig. 2 TNBC glucose metabolism reprogramming and its key metabolites

3.2 脂质代谢重编程及其关键代谢物

TNBC 表现出活跃的脂质合成，关键酶脂肪酸合酶 (FASN) 和乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 表达上调，如图 3 所示，利用糖代谢和谷氨酰胺代谢提供的乙酰辅酶 A 与 NADPH，进行脂肪酸从头合成，以满足膜构建和信号脂质生成的需要 [36-37]。在营养应激时，脂肪酸 β 氧化被激活以提供替代能源，体现脂质代谢的可塑性。胆碱及其代谢物 (如磷酸胆碱) 作为磷脂合成的重要成分，在 TNBC 中显著升高，可通过磁共振波谱 (MRS) 检测，成为反映增殖活性的潜在影像学生物标志物。脂质衍生物如鞘脂和前列腺素等也参与调控增殖与炎症信号通路，

进一步促进肿瘤进展。

3.3 氨基酸代谢重编程及其关键代谢物

TNBC 中氨基酸代谢广泛激活，如图 4 所示，其中谷氨酰胺代谢尤为关键。谷氨酰胺不仅作为氮源和碳源回补 TCA，还参与核苷酸合成及谷胱甘肽介导的氧化还原稳态维持 [38]。丝氨酸/甘氨酸代谢通路通过磷酸甘油酸脱氢酶 (PHGDH) 等酶激活，支持一碳单位代谢，为嘌呤、胸苷酸合成及表观遗传修饰提供原料。此外，TNBC 对精氨酸、甲硫氨酸等特定氨基酸的依赖性增强，影响多胺合成和甲基化反应。色氨酸代谢产物犬尿氨酸在肿瘤微环境中积累，通过消耗色氨酸和抑制 T 细胞功能促进免疫

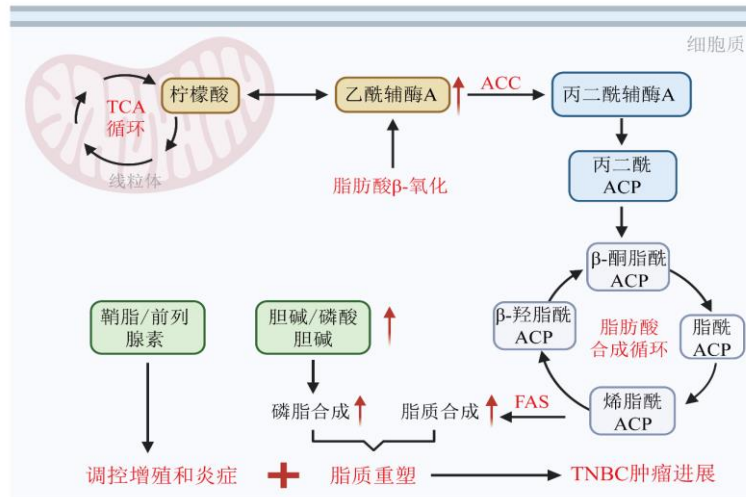


图 3 TNBC 脂质代谢重编程及其关键代谢物

Fig. 3 TNBC lipid metabolism reprogramming and its key metabolites

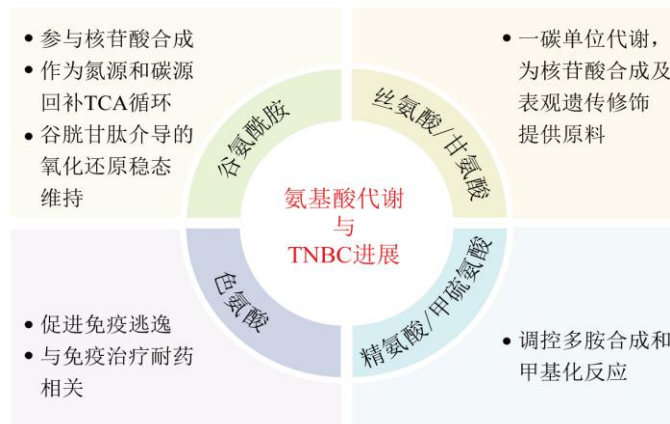


图 4 TNBC 氨基酸重编程及其关键代谢物

Fig. 4 TNBC amino acid reprogramming and its key metabolites

逃逸，其水平与免疫治疗耐药相关^[39]。这些特征性的氨基酸代谢重塑，不仅为肿瘤的恶性增殖提供了物质基础，更通过调控细胞信号传导和重塑免疫微环境，全方位地支持肿瘤的进展。

3.4 核心代谢通路的交互网络与生物学意义

TNBC 的代谢重编程构成了一个高度互联的代谢网络。糖酵解中间体可为磷酸戊糖途径和丝氨酸合成提供原料；线粒体中的乙酰辅酶 A 既可进入 TCA 产能，也可输出至胞质参与脂质合成；尿素循环紊乱与天冬氨酸代谢及嘧啶合成相偶联，如氨甲酰磷酸合成酶 1 (CPS1) 高表达驱动嘧啶合成，精氨酸琥珀酸合成酶 1 (ASS1) 低表达导致外源精氨酸依赖。这些代谢交互通过生物合成前体、调节氧化还原平衡、影响表观遗传状态及塑造免疫抑制微

环境等多种机制，共同促进 TNBC 的增殖、侵袭与治疗抵抗。深入理解代谢通路的交叉调控及关键节点，将为开发靶向代谢弱点的联合治疗策略提供重要理论基础。

4 基于代谢组学的生物标志物开发

代谢组学通过系统分析 TNBC 发生发展过程中小分子代谢物的动态变化，为生物标志物的发掘提供了独特视角。基于代谢组学的标志物不仅能直接反映细胞的终末代谢表型，还在早期诊断、预后评估及耐药预警等方面展现出重要潜力。遵循“早期诊断→预后评估→耐药预警”的临床路径，系统梳理相关代谢标志物，并阐述其代谢机制与转化前景。

4.1 早期诊断标志物

在 TNBC 早期诊断方面，尿液和血清中的特定

代谢物组合显示出良好应用前景。何向明等^[2]利用 MRS 技术分析 TNBC 患者尿液代谢谱,发现蛋氨酸水平显著升高,其受试者工作曲线下面积(AUC)达 0.95,提示该指标在区分 TNBC 患者与健康人群方面具有较高的敏感性与特异性。蛋氨酸作为一碳单位代谢的核心氨基酸,其升高反映了 TNBC 细胞中活跃的甲基化反应和核苷酸合成,是肿瘤细胞快速增殖和表观遗传重编程的关键驱动因素。尿液蛋氨酸检测具有无创、便捷的优点,适用于大规模筛查。方梦婵^[40]的研究则聚焦于血清代谢物,发现甲基丙二酸(MMA)与对羟基苯乙酸(p-HPA)的比值具有诊断价值。MMA 是支链氨基酸和奇数链脂肪酸代谢的中间产物,其积累提示线粒体功能紊乱;p-HPA 是酪氨酸经肠道菌群代谢的产物,其变化反映了宿主与微生物的代谢互作。该比值整合了不同代谢通路信息,有助于提高诊断准确性。上述标志物分别从尿液和血清样本揭示了 TNBC 的代谢特征,联合应用有望弥补单一指标的局限,为 TNBC 早期无创诊断提供新途径。

4.2 预后与疗效预测标志物

在预后评估与疗效预测方面,特定代谢物水平与 TNBC 转移风险与化疗响应密切相关。吴静等^[41]通过 LC-MS 技术发现, TNBC 患者血浆或组织中部分溶血磷脂(如溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺)水平显著升高,其产生与磷脂酶 A2(PLA2)介导的膜磷脂水解或 ACSL4 驱动的磷脂重塑有关。这些分子水平升高与肿瘤侵袭和转移风险呈正相关,提示其可作为评估预后的潜在标志物。代谢标志物在预测化疗敏感性方面亦具价值。何向明等^[2]进一步发现,尿液蛋氨酸水平不仅可用于早期诊断,还能区分不同化疗敏感性的 TNBC 患者。蛋氨酸代谢通路的活跃程度与化疗耐药相关,为个体化化疗方案的制订提供依据。动态监测此类标志物有助于早期识别潜在耐药患者,及时调整治疗策略,从而改善预后。

4.3 耐药预警指标

TNBC 的化疗耐药与代谢重编程密切相关,其中谷氨酰胺代谢通路是关键环节。He 等^[29]研究表明, CAFs 在雌激素激活的 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)/cAMP/PKA/CREB 信号通路激活后,上调谷氨酰胺合成酶(GLUL)和乳酸脱氢酶 B(LDHB),产生大量谷氨酰胺并被 TNBC 细胞通过 ASCT2 转运蛋白摄取。TNBC 细胞进一步通过谷氨酰胺酶

(GLS1)将谷氨酰胺转化为谷氨酸,增强线粒体活性和生物合成能力,从而支持肿瘤增殖、侵袭并诱导化疗耐药。该过程中谷氨酰胺水平的变化可作为耐药性的动态预警指标。代谢组学分析显示,靶向 GPER 或抑制 GLS1 可逆转 CAFs 与肿瘤细胞间的代谢共生,恢复化疗敏感性。因此,监测血清或组织中的谷氨酰胺及其相关代谢物水平,不仅有助于早期识别耐药风险,也为联合代谢干预与化疗提供了新思路。基于代谢组学的耐药预警有望突破 TNBC 治疗瓶颈,提升临床疗效^[42]。

5 基于代谢组学的靶向治疗策略

TNBC 的传统治疗主要依赖化疗和放疗,但因肿瘤异质性和耐药性导致疗效不佳。代谢组学通过系统解析 TNBC 的代谢重编程特征,不仅为预测化疗敏感性(如尿液蛋氨酸水平作为反应标志物)提供了新思路,也推动了针对代谢关键节点的靶向治疗策略的发展。

5.1 靶向代谢酶抑制剂

代谢组学在识别关键代谢酶靶点及评估抑制剂疗效方面发挥核心作用。通过整合非靶向与靶向代谢组学,研究者可系统筛选 TNBC 中异常激活的代谢酶,并动态监测抑制剂干预后的代谢反应。在氨基酸代谢方面, GLS1 是 TNBC 细胞的重要代谢依赖节点。代谢流分析显示, GLS1 抑制剂 CB-839 可显著降低 α -酮戊二酸水平,中断 TCA 回补,从而抑制肿瘤生长^[43]。此外,色氨酸代谢通路中的吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)/色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)酶活性升高导致犬尿氨酸累积,代谢组学与转录组学联合证实,其小分子抑制剂可降低犬尿氨酸浓度,逆转芳香烃受体(AhR)介导的免疫抑制^[44]。在脂代谢领域,脂肪酸合酶(FASN)和肉碱棕榈酰转移酶 1A(CPT1A)是研究热点。靶向脂质组学表明, FASN 抑制剂(如天然产物岩藻多糖)可降低细胞内棕榈酸水平,抑制膜脂合成^[45]; CPT1A 抑制剂则通过阻断脂肪酸氧化,诱导脂毒性并抑制肿瘤转移^[46]。类二十烷酸代谢网络中的 CYP2J2 也被代谢组学识别为潜在靶点,其抑制剂可减少环氧十八碳烯酸(EpOMEs)生成,增强化疗敏感性^[47]。在糖代谢方向, LDHA 抑制剂可降低乳酸生成,缓解肿瘤微环境酸化。动态代谢组学监测显示,该类抑制剂与免疫治疗具有协同潜力。代谢组学不仅推动了代谢酶抑制剂的研发,还通过代谢物定量为临床剂量优化和疗效评估提供了依据。

5.2 代谢-免疫协同治疗

代谢组学深入揭示了 TNBC 代谢状态与免疫微环境之间的双向调控关系,为代谢-免疫联合治疗策略奠定了基础。研究显示,肿瘤细胞的高糖酵解活性导致乳酸积累,抑制 T 细胞功能;基于代谢组学开发的乳酸脱氢酶 A (LDHA) 抑制剂可降低乳酸水平,恢复 CD8⁺T 细胞活性,与 PD-1 抑制剂联合应用时可显著增强抗肿瘤免疫。此外,代谢组学发现脂代谢物如 Omega-3 衍生物(例如十六碳六烯酰乙醇酰胺)可下调 C-C 基序趋化因子配体 5 (CCL5),减少巨噬细胞募集^[48];牛磺酸干预则通过调节蛋氨酸循环增强自然杀伤(NK)细胞毒性,其机制经 LC-MS 验证^[49-50]。肠道菌群-宿主代谢互作也受到关注:短链脂肪酸(如丁酸)通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性促进 T 细胞分化,基

于代谢组学指导的益生菌或膳食纤维干预已进入临床探索阶段。这些进展凸显了代谢组学在识别免疫代谢节点、指导联合治疗策略中的枢纽作用。

5.3 中药复方与天然产物的代谢调控

近年来,代谢组学在揭示中药复方及天然产物对 TNBC 的代谢调控机制方面展现出重要价值,为阐释其“多靶点、整体调节”特性提供了科学依据。如表 1 所示,多项研究表明不同中药可通过调控特定代谢节点影响 TNBC 进展。例如,三阴方颗粒可能通过调节“肠道菌群-短链脂肪酸”轴发挥治疗作用^[51];基础研究则发现岩藻多糖^[45]、丰城鸡血藤提取物可分别干预脂质合成、糖酵解与谷氨酰胺代谢等通路^[52-54]。虽然这些发现主要基于临床前或初步临床研究,其机制尚待验证,但为后续靶标确认和精准用药研究提供了重要线索。

表 1 中药复方及天然产物调控 TNBC 代谢的代表性研究

Table 1 Representative studies on regulation of TNBC metabolism by traditional Chinese medicine compounds and natural products

中药复方/天然产物	靶向代谢通路/关键酶/代谢物	主要调控机制或效应	实验模型
三阴方颗粒 ^[51]	肠道菌群-短链脂肪酸代谢轴(尤指丁酸)	调节菌群构成,增加丁酸等短链脂肪酸生成,可能通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)影响表观遗传状态,与改善化疗反应相关	临床随机对照试验(RCT)
丰城鸡血藤提取物 ^[52]	糖酵解、谷氨酰胺代谢	同时抑制糖酵解关键酶活性与谷氨酰胺利用,干扰肿瘤细胞的能量与生物合成前体供应	体外细胞模型(MDA-MB-231 等)
参芪扶正液 ^[53-54]	维生素 K2 代谢	代谢组学分析提示,其与化疗联用可能通过调控维生素 K2 及其相关代谢物水平,影响肿瘤细胞代谢状态,起到协同增效作用	临床观察及血清代谢组学分析
岩藻多糖 ^[45]	脂质合成(靶向 FASN)	抑制脂肪酸合酶(FASN)活性,降低细胞内棕榈酸等关键脂质前体水平,从而阻碍膜脂合成,抑制肿瘤生长	乳腺癌小鼠移植瘤模型
牛磺酸 ^[49-50]	蛋氨酸循环、氧化还原稳态	干预蛋氨酸循环代谢流,增强 NK 细胞毒性;同时调节细胞内氧化还原平衡,影响肿瘤细胞增殖	4T1 小鼠乳腺癌模型、体外代谢组学

6 临床转化挑战与未来方向

6.1 临床转化的核心挑战

6.1.1 肿瘤代谢的高度异质性 尽管代谢组学研究在 TNBC 基础领域取得了显著进展,但其临床转化仍面临诸多挑战,其中肿瘤代谢的高度异质性是实现精准治疗的主要障碍之一。TNBC 的代谢异质性主要体现在 3 个层面。

(1) 肿瘤异质性:首先,肿瘤内异质性表现为同一肿瘤不同区域(如癌巢、侵袭前沿)或细胞亚群(如癌细胞、CAFs、免疫细胞)之间存在显著的代谢状

态差异。空间代谢组学研究显示,糖酵解活跃区与脂代谢活跃区在空间分布上具有明显差异^[55],这种区域异质性可能限制靶向药物的整体疗效。

(2) 肿瘤间异质性:其次,肿瘤间异质性体现在不同分子亚型(如 Lehmann 分型、复旦分型)或不同患者来源的 TNBC 具有独特的代谢特征。例如,基底样亚型表现出活跃的核苷酸代谢,而 LAR 亚型则以增强的脂质合成为特征。

(3) 个体差异:个体差异进一步增加了代谢异质性的复杂性。遗传背景(如脂质、糖代谢相关基

因多态性)、环境因素(如饮食、压力)^[56]及中医体质类型均可能影响代谢微环境^[57]。多组学分析表明, TNBC 肿瘤组织中 452 种代谢物表达异常, 如甘油磷脂和鞘脂类通路显著上调, 而癌旁组织则维持相对稳定的代谢状态^[58]。此外, 特定基因突变或多态性可能决定个体对 TNBC 的易感性。

中医体质分类概括了个体在先天遗传与后天获得基础上形成的相对稳定的功能状态与反应倾向, 如气虚质、气郁质、血瘀质等。临床研究显示, TNBC 患者中某些体质类型(如气郁质、血瘀质)的分布具有特定倾向性^[59-60]。需要强调的是, 体质分类是宏观的功能性“表型”描述, 并不直接对应特定分子通路或基因突变, 不能简单等同于分子机制。其科学意义在于将研究视角从局部病灶拓展到“宿主-肿瘤”相互作用的整体系统。基于此, 提出以下探索性假说, 连接宏观体质与微观代谢: ①气虚质(机能低下、能量不足)可能表现为整体代谢效率降低, 这可能为肿瘤在能量应激下的适应性重编程(如代偿性通路激活)提供特定宿主内环境; ②血瘀质(循环不畅、瘀滞)可能与局部微循环障碍、间歇性缺氧相关。这种宏观“瘀”态在微观上可能表现为肿瘤区域乳酸堆积、酸化微环境, 进而影响相关代谢与免疫应答; ③气郁质(气机失调、情绪波动)可能反映神经-内分泌-免疫网络调节失衡。这种全身性紊乱可能调节肿瘤免疫微环境, 间接影响免疫细胞的代谢与功能。

将中医体质学引入 TNBC 代谢研究具有重要意义, 其“自上而下”的系统生物学视角揭示了患者整体功能状态作为塑造肿瘤代谢异质性的关键宿主背景。这一视角提出了关键科学问题: 不同体质类型能否预测或驱动特定代谢特征的肿瘤亚型形成? 为解答这一问题, 需开展前瞻性队列研究, 系统收集: 标准化体质辨识数据、多维组学数据(代谢组、基因组、免疫组)和动态临床结局信息。通过多变量关联分析、网络药理学和机器学习等数据驱动方法, 可验证体质分类与分子代谢网络的潜在关联模式。这一跨学科研究路径不仅深化了对肿瘤-宿主互作的理解, 更为构建个体化 TNBC 精准防治策略提供了新的理论维度和实践可能。

6.1.2 多组学数据整合的标准化难题 系统解析 TNBC 代谢特征, 需整合代谢组、基因组、转录组与蛋白组等多维数据。然而, 不同平台(如 GC-MS、LC-MS、NMR)在检测灵敏度、覆盖范围和定量方

法上存在差异, 缺乏统一标准化流程与质控体系, 导致研究间结果可比性不足。尽管已有一些数据整合算法被开发出来, 用于跨平台数据的整合, 其普适性与自动化程度仍待提升。如何有效融合海量异构数据并识别核心代谢驱动节点, 是当前面临的关键技术瓶颈。

6.1.3 从静态图谱到动态监测的跨越 当前代谢组学研究大多只能提供静态时间点上的代谢“快照”, 难以全面反映 TNBC 在发生、发展及治疗响应中的动态代谢变化。以 CAFs 与 TNBC 细胞之间的谷氨酰胺代谢偶联为例, 该过程具有高度动态适应性, 实时监测其变化对于早期识别耐药至关重要^[42]。因此, 发展适用于临床的无创动态监测体系(例如基于血清或尿液代谢物的连续检测), 并结合影像学评估与液体活检技术, 已成为实现个体化疗效评估与治疗调整的重要方向。然而, 目前该类技术及其相应的临床应用模式仍处于空白状态。

6.1.4 代谢干预的潜在全身性不良反应 许多代谢通路是正常细胞与癌细胞共有的。因此, 当药物靶向 GLS1、FASN 等关键酶以抑制肿瘤时, 也可能对那些依赖相同通路的正常组织(如免疫细胞和肝细胞)造成损伤。例如, 全身性地抑制谷氨酰胺代谢, 就可能对需要该通路的免疫细胞功能产生不利影响。因此, 提升药物对肿瘤组织的选择性, 或寻找那些癌细胞高度依赖而正常细胞不依赖的代谢环节作为靶点, 是未来开发更安全、更有效疗法的重要策略。

6.2 未来发展方向

6.2.1 AI 驱动的高维数据整合与机制解析 随着多组学数据的不断积累, 利用 AI 与机器学习算法(如随机森林、图神经网络等)对代谢、转录与空间信息进行深度融合, 已成为推动 TNBC 研究发展的关键路径。此类方法不仅可提升代谢亚型识别及疗效预测的准确性, 还能解析代谢异质性的形成机制, 甚至实现关键调控节点的因果推断。例如, 基于图神经网络整合空间代谢组与单细胞转录组数据, 能够揭示肿瘤微环境中细胞亚群之间的代谢互动模式; 而利用深度学习分析动态代谢谱, 则可推演代谢通路的实时调控机制, 从而识别具有干预潜力的代谢瓶颈。

6.2.2 功能验证模型的革新与转化应用 为更真实地模拟肿瘤微环境及代谢复杂性, 亟需开发更具生理相关性的功能模型。患者来源类器官与人源肺

瘤异种移植模型 (PDX) 能够较好地保留原始肿瘤的代谢异质性^[61], 在此基础上结合代谢组学技术构建“类器官代谢药敏模型”, 可实现个体化治疗方案的体外高效筛选, 并系统阐释药物干预下代谢网络的动态响应机制, 从而显著提升临床前研究的转化能力。

6.2.3 前瞻性临床队列与基于代谢分型的干预试验 推进代谢组学临床转化的核心在于开展严谨的前瞻性试验。应建立大规模、多中心 TNBC 专病队列, 系统采集纵向样本并构建高质量的代谢数据库^[62]。在此基础上, 积极设计并实施基于代谢亚型的“篮式”或“伞式”临床试验, 将不同代谢特征的患者分配至对应的靶向治疗组 (如针对鞘脂富集型干预 SIP 合成, 对糖酵解活跃型联合 LDHA 抑制剂与免疫治疗), 从而科学验证代谢分型在精准治疗中的实际价值。

6.2.4 代谢-表观遗传-免疫轴的交叉研究 代谢物不仅作为能量与物质基础, 还可作为信号分子参与表观遗传修饰及免疫调节。未来需重点探索代谢-表观遗传-免疫轴在 TNBC 中的交叉调控机制^[63], 如代谢物如何影响组蛋白修饰及免疫细胞功能。该方向的突破将有助于揭示 TNBC 免疫逃逸的新路径, 并为代谢干预联合表观遗传药物或免疫检查点抑制剂提供理论依据, 从而拓展当前免疫治疗的应对策略。

7 结语

代谢组学凭借其直接捕捉细胞终端表型的优势, 深刻揭示了 TNBC 高度异质的代谢重编程图景。从代谢物功能解析、通路网络研究, 到生物标志物发掘与靶向治疗开发, 该领域为 TNBC 的早期诊断、预后判断及精准治疗提供了新的视角与工具。然而, 其在异质性解析、数据整合、动态监测及临床转化等方面仍面临挑战。未来, 通过深度融合 AI、创新疾病模型、推进前瞻性临床研究, 并系统阐释代谢调控网络, 代谢组学有望在 TNBC 精准医疗体系中发挥更大作用, 为克服这一难治性肿瘤提供新的解决路径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Denkert C, Liedtke C, Tutt A, et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies [J]. *Lancet*, 2017, 389(10087): 2430-2442.

[2] 何向明, 邹德宏, 张永芳, 等. 磁共振波谱检测三阴性乳腺癌患者尿液代谢生物标志物预测化疗敏感性的临床研究 [J]. *浙江医学*, 2023, 45(10): 1040-1047.
He X M, Zou D H, Zhang Y F, et al. Screening of urinary metabolic biomarkers for predicting chemotherapy sensitivity in patients with triple-negative breast cancer by magnetic resonance spectroscopy [J]. *Zhejiang Med J*, 2023, 45(10): 1040-1047.

[3] Liu Y, Hu Y T, Xue J Q, et al. Advances in immunotherapy for triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 145.

[4] Mehta A K, Cheney E M, Hartl C A, et al. Targeting immunosuppressive macrophages overcomes PARP inhibitor resistance in BRCA1-associated triple-negative breast cancer [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(1): 66-82.

[5] Liu Y, Zhou Q, Song S L, et al. Integrating metabolic reprogramming and metabolic imaging to predict breast cancer therapeutic responses [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(10): 762-775.

[6] Wang Z Y, Jiang Q J, Dong C F. Metabolic reprogramming in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 44-59.

[7] Nicholson J K, Lindon J C, Holmes E. ‘Metabonomics’: Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.

[8] Zhu X Z, Ying X H, Liu Y, et al. Stability and variability of molecular subtypes: Comparative analysis of primary and metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(9): 784-798.

[9] Lehmann B D, Bauer J A, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750-2767.

[10] Xiao Y, Ma D, Yang Y S, et al. Comprehensive metabolomics expands precision medicine for triple-negative breast cancer [J]. *Cell Res*, 2022, 32(5): 477-490.

[11] Røsevoid A H, Andresen N K, Bjerre C A, et al. Atezolizumab plus anthracycline-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: The randomized, double-blind phase 2b ALICE trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(12): 2573-2583.

[12] Mo W, Liu Q X, Lin C C, et al. mTOR inhibitors suppress homologous recombination repair and synergize with PARP inhibitors via regulating SUV39H1 in BRCA-proficient triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(7): 1699-1712.

- [13] Zhu Y H, Yan W J, Tong L F, et al. Metabolic reprogramming: A crucial contributor to anticancer drug resistance [J]. *MedComm*, 2025, 6(9): e70358.
- [14] Levine A J, Puzio-Kuter A M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes [J]. *Science*, 330(6009): 1340-1344.
- [15] Gong Y, Ji P, Yang Y S, et al. Metabolic-pathway-based subtyping of triple-negative breast cancer reveals potential therapeutic targets [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(1): 51-64.e9.
- [16] Gong S S, Huang R F, Wang M E, et al. Comprehensive analysis of the metabolomics and transcriptomics uncovers the dysregulated network and potential biomarkers of Triple Negative Breast Cancer [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 1016.
- [17] Guerra Â R, Soares B I G, Freire C S R, et al. Metabolic effects of a Eucalyptus Bark lipophilic extract on triple negative breast cancer and nontumor breast epithelial cells [J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(1): 565-575.
- [18] Torres-Pérez S A, del Pilar Ramos-Godínez M, Ramón-Gallegos E. Glycosylated one-step PAMAM dendrimers loaded with methotrexate for target therapy in breast cancer cells MDA-MB-231 [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 58: 101769.
- [19] Liu C C, Chen L, Cai Y W, et al. Targeting EMSY-mediated methionine metabolism is a potential therapeutic strategy for triple-negative breast cancer [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(2): 101396.
- [20] Kou F, Zhu B J, Zhou W B, et al. Targeted metabolomics reveals dynamic portrayal of amino acids and derivatives in triple-negative breast cancer cells and culture media [J]. *Mol Omics*, 2021, 17(1): 142-152.
- [21] Eghlimi R, Shi X J, Hrovat J, et al. Triple negative breast cancer detection using LC-MS/MS lipidomic profiling [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(6): 2367-2378.
- [22] Rushing B R, Molina S, Sumner S. Metabolomics analysis reveals altered metabolic pathways and response to doxorubicin in drug-resistant triple-negative breast cancer cells [J]. *Metabolites*, 2023, 13(7): 865.
- [23] Xu T, Liu J H, Xia Y, et al. Integrated analysis reveals the participation of IL4I1, ITGB7, and FUT7 in reshaping the TNBC immune microenvironment by targeting glycolysis [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 916-928.
- [24] Phillips L, Gill A J, Baxter R C. Novel prognostic markers in triple-negative breast cancer discovered by MALDI-mass spectrometry imaging [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 379.
- [25] Liang L F, Sun F, Wang H B, et al. Metabolomics, metabolic flux analysis and cancer pharmacology [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107827.
- [26] Roberts L S, Yan P, Bateman L A, et al. Mapping novel metabolic nodes targeted by anti-cancer drugs that impair triple-negative breast cancer pathogenicity [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(4): 1133-1140.
- [27] Wang G G, Zhang H, Shen X W, et al. Characterization of cancer-associated fibroblasts (CAFs) and development of a CAF-based risk model for triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23: 294.
- [28] 丁然, 刘启伟, 余静, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探究小柴胡汤治疗三阴性乳腺癌的作用机制 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2023, 42(5): 80-87.
- Ding R, Liu Q W, Yu J, et al. Mechanism of action of Xiaochaihu Decoction in treatment of triple-negative breast cancer: An analysis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2023, 42(5): 80-87.
- [29] He C W, Peng M X, Zeng X Q, et al. Microenvironmental G protein-coupled estrogen receptor-mediated glutamine metabolic coupling between cancer-associated fibroblasts and triple-negative breast cancer cells governs tumour progression [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(12): e70131.
- [30] Tang S C, Wang Q, Sun K, et al. Metabolic heterogeneity and potential immunotherapeutic responses revealed by single-cell transcriptomics of breast cancer [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9): 1466-1482.
- [31] Shi Y J, Zhang Y N, Ran F, et al. Let-7a-5p inhibits triple-negative breast tumor growth and metastasis through GLUT12-mediated Warburg effect [J]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 53-65.
- [32] Daud S M, Yaacob N S, Fauzi A N. 2-methoxy-1,4-naphthoquinone (MNQ) inhibits glucose uptake and lactate production in triple-negative breast cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(S1): 59-65.
- [33] Sinha A, Saini K K, Chandramouli A, et al. ACSL4-mediated H3K9 and H3K27 hyperacetylation upregulates SNAIL to drive TNBC metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(52): e2408049121.
- [34] Lu R S, Ren L K, Fei X B, et al. PSMD14-mediated LDHA deubiquitination upregulates ACLY expression via H3K18 lactylation to promote lipid synthesis and pancreatic cancer progression [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(44): e05762.
- [35] Hayes C, Donohoe C L, Davern M, et al. The oncogenic and clinical implications of lactate induced immunosuppression in the tumour microenvironment [J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 75-86.
- [36] Wang F K, Ma S S, Chen P P, et al. Imaging the metabolic reprogramming of fatty acid synthesis pathway enables new diagnostic and therapeutic opportunity for breast cancer

- [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 83.
- [37] Metallo C M, Gameiro P A, Bell E L, et al. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia [J]. *Nature*, 2011, 481(7381): 380-384.
- [38] Spinelli J B, Yoon H, Ringel A E, et al. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass [J]. *Science*, 2017, 358(6365): 941-946.
- [39] Xu Y, Zhang H K, Sun Q, et al. Immunomodulatory effects of tryptophan metabolism in the glioma tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 730289.
- [40] 方梦婵. 乳腺癌生物样本代谢组学研究及潜在的特异性标志物筛选 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
Fang M C. Metabolomics study of breast cancer biological samples and screening of potential specific biomarkers [D]. Nanchang: Nanchang University, 2021.
- [41] 吴静, 杨睿, 张磊, 等. 基于液相色谱-质谱技术的乳腺癌转移相关代谢标志物的筛选 [J]. *天津医药*, 2018, 46(10): 1033-1038.
Wu J, Yang R, Zhang L, et al. Screening of the metabolic markers associated with breast cancer metastasis based on liquid chromatography-mass spectrometry technology [J]. *Tianjin Med J*, 2018, 46(10): 1033-1038
- [42] Carneiro T J, Carvalho A L M B, Vojtek M, et al. Disclosing a metabolic signature of cisplatin resistance in MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells by NMR metabolomics [J]. *Cancer Cell International*, 2023, 23: 310
- [43] Wu S, Fukumoto T, Lin J H, et al. Targeting glutamine dependence through GLS1 inhibition suppresses ARID1A-inactivated clear cell ovarian carcinoma [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(2): 189-200.
- [44] 冯轲昕. 口腔-肠道-乳腺轴微生物组图谱及梭菌-色氨酸代谢轴与雌激素受体相关乳腺癌异质性的多组学研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2024.
Feng K X. Mapping the oral-gut-mammary axis microbiome and multi-omics investigation of the clostridium-tryptophan metabolic axis in estrogen receptor-associated breast cancer heterogeneity [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2024.
- [45] 陶梦. 岩藻多糖通过调节脂代谢抑制乳腺癌小鼠肿瘤生长的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2025.
Tao M. Fucooidan inhibits tumor growth in breast cancer mice by regulating lipid metabolism [D]. Qingdao: Qingdao University, 2025.
- [46] 高雅楠. PPAT 基因对乳腺癌预后及乳腺癌细胞代谢影响的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
Gao Y N. The effect of PPAT gene on the prognosis and metabolism of breast cancer cells [D]. Shenyang: China Medical University, 2024.
- [47] 倪凯笛. 激活 CYP2J2/EpOMEs 轴促进乳腺癌进展的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2025.
Ni K D. Mechanism of activating CYP2J2/EpOMEs axis in promoting breast cancer progression [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2025.
- [48] Augimeri G, Fiorillo M, Morelli C, et al. The omega-3 docosahexaenoyl ethanolamide reduces CCL5 secretion in triple negative breast cancer cells affecting tumor progression and macrophage recruitment [J]. *Cancers*, 2023, 15(3): 819.
- [49] Chen W T, Li Q, Hou R R, et al. An integrated metabolomics study to reveal the inhibitory effect and metabolism regulation of taurine on breast cancer [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 214: 114711.
- [50] 陈婉婷, 刘影, 张咏莉, 等. 牛磺酸对 4T1 乳腺癌小鼠肿瘤生长的影响及其代谢组学研究 [A] // 第二十一届全国波谱学学术年会论文摘要集 [C]. 南京: 中国物理学会波谱专业委员会, 2021.
Chen W T, Liu Y, Zhang Y L, et al. Effect of taurine on tumor growth in 4T1 breast cancer mice and its metabolomics study [A] // Abstracts of the 2021 21st National Conference on Magnetic Resonance Spectroscopy [C]. Nanjing: Specialized Committee on Magnetic Resonance Spectroscopy, Chinese Physical Society, 2021.
- [51] Wu C Y, Sun C P, Liu G Y, et al. Effectiveness of the Sanyin formula plus chemotherapy on survival in women with triple-negative breast cancer: A randomized controlled trial [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 850155.
- [52] 李润珣. 基于细胞代谢组学探究丰城鸡血藤提取部位及其活性单体化合物抗乳腺癌的作用机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
Li X X. Exploring the anti-breast cancer mechanism of extracts and active monomeric compounds from *Millettia speciosa* Champ. (Fengcheng Jixueteng) based on cellular metabolomics [D]. Nanchang: Jiangxi University of Chinese Medicine, 2022.
- [53] 林晓洁, 关若丹, 司徒红林, 等. 参芪扶正液使化疗增效的代谢通路初探: 维生素 K2 代谢 [J]. *新中医*, 2016, 48(12): 136-140.
Lin X J, Guan R D, Situ H L, et al. A preliminary study on the metabolic pathway of Shenqi fuzheng liquid in enhancing chemotherapy: Vitamin K2 metabolism [J]. *J New Chin Med*, 2016, 48(12): 136-140.
- [54] 杨静. 芪参还五胶减轻 AC→T 化疗方案所致心脏毒性的临床与机制研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2025.
Yang J. Clinical and mechanistic study of Qishen Huanwu

- Capsule in reducing cardiotoxicity induced by AC → T chemotherapy regimen [D]. Shijiazhuang: Hebei University of Chinese Medicine, 2025.
- [55] Planque M, Igelmann S, Ferreira Campos A M, et al. Spatial metabolomics principles and application to cancer research [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2023, 76: 102362.
- [56] 方伟岗, 田新霞, 解云涛. 基因多态性对中国汉族女性乳腺癌遗传易感性的影响 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2022, 54(5): 822-828.
- Fang W G, Tian X X, Xie Y T. Effect of gene polymorphism on genetic susceptibility of breast cancer in Han women in China [J]. *J Peking Univ Health Sci*, 2022, 54(5): 822-828.
- [57] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(12): 3776-3784.
- Liu C X, Kong J. Constitution-based toxicology: A new perspective of study for assessing the safety of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med*, 2023, 25(12): 3776-3784.
- [58] Yang F, Xiao Y, Ding J H, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 84-100.e8.
- [59] 顾笑颜, 林昭伶, 钟悦, 等. 三阴性乳腺癌中医体质分布的 Meta 分析 [J]. *西部中医药*, 2023, 36(2): 48-52.
- Gu X Y, Lin Z L, Zhong Y, et al. Meta analysis of TCM constitution distribution of triple-negative breast cancer patients [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2023, 36(2): 48-52.
- [60] 罗莉, 王定雪, 唐东昕, 等. 三阴性乳腺癌患者中医体质类型及其与 TOP2A 基因表达关系调查 [J]. *贵阳中医学院学报*, 2015, 37(6): 78-80.
- Luo L, Wang D X, Tang D X, et al. The relationship analysis of TCM constitution types of triple-negative breast cancer patients and TOP2A gene expression [J]. *J Guiyang Coll Tradit Chin Med*, 2015, 37(6): 78-80.
- [61] 王梦杰. 基于类器官及代谢组学筛选紫杉醇治疗结肠癌的敏感性标志物 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- Wang M J. Screening of sensitivity markers for paclitaxel treatment in colorectal cancer based on organoids and metabolomics [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2025.
- [62] 蔡晗, 刘丽媛, 王斐, 等. 中国乳腺癌专病队列研究: 泛共享生物样本库的建设与进展 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(12): 2053-2058.
- Cai H, Liu L Y, Wang F, et al. The China breast cancer cohort study: Construction and progress of a pan-sharing biobank [J]. *Chin J Epidemiol*, 2020, 41(12): 2053-2058.
- [63] 严涛, 房林. 基于单细胞转录组学测序数据建立乳腺癌脂肪酸代谢预后模型与验证 [J]. *包头医学院学报*, 2024, 40(7): 15-22.
- Yan T, Fang L. Establishment and validation of a fatty acid metabolism prognostic model for breast cancer based on single-cell transcriptomic sequencing data [J]. *J Baotou Med Coll*, 2024, 40(7): 15-22.

[责任编辑 刘东博]