

基于生物信息学探讨术中放疗对Luminal型乳腺癌微环境影响

沙楚钧

广西医科大学第六附属医院肿瘤科, 广西 玉林

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月20日

摘要

目的: 运用生物信息学分析术中放疗(Intraoperative Radiotherapy, IROT)对Luminal型乳腺癌免疫微环境的影响, 筛选关键基因并探讨其可能的作用机制。方法: 从GEO数据库下载GSE253650数据集, 包含IORT组与非IORT组Luminal型乳腺癌组织的基因表达谱。用GEO2R筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs), 对DEGs进行基因本体(Gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)以及基因富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)。通过STRING构建蛋白互作网络, Cytoscape筛选核心基因(hub基因)。GEPIA2和UALCAN验证hub基因表达及预后, 筛选出SELL并分析其在不同亚型中的表达差异。用cBioPortal分析SELL突变特征及对总生存期的影响。HPA数据库检测SELL在乳腺癌和正常组织中的表达。TIMER数据库分析SELL表达与免疫细胞浸润的相关性。DSigDB数据库对SELL做药物筛选。结果: 共筛出729个差异表达基因, 其中上调443个、下调286个, SELL (L-selectin)在IORT组上调。GO分析显示差异基因富集在免疫受体活性、细菌防御反应、质膜外侧膜; KEGG富集在细胞因子-细胞因子受体相互作用、IL-17信号通路等。GSEA富集在MHC II类抗原呈递通路、细胞因子-JAK-STAT通路等。蛋白互作网络筛出10个hub基因, SELL在Luminal B型中是保护因素($P < 0.05$)。SELL在Luminal型中表达高于正常组织和HER2阳性亚型, 且与多种免疫细胞浸润呈正相关($P < 0.05$)。并筛出茶丁美酮、美洛昔康等10种潜在靶向药物。结论: SELL可能是IORT调控Luminal型乳腺癌组织免疫微环境的关键分子, 可能通过介导免疫细胞募集参与肿瘤免疫重塑。SELL在Luminal B型中高表达, 且与预后良好相关, 有望成为潜在分子标志物和治疗靶点。

关键词

Luminal型乳腺癌, 术中放疗, 生物信息学, SELL, 肿瘤微环境, 潜在药物

Exploring the Impact of Intraoperative Radiotherapy on the Microenvironment of Luminal-Type Breast Cancer Based on Bioinformatics

Chujun Sha

Department of Oncology, The Sixth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Yulin Guangxi

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 20, 2026

Abstract

Objective: This paper aims to investigate the impact of intraoperative radiotherapy (IORT) on the immune microenvironment of luminal-type breast cancer using bioinformatics analysis, identify key genes, and explore their potential mechanisms. **Methods:** The GSE253650 dataset was downloaded from the GEO database, containing gene expression profiles of luminal-type breast cancer tissues from IORT and non-IORT groups. Differentially expressed genes (DEGs) were identified using GEO2R. GO, KEGG, and GSEA enrichment analyses were performed on the DEGs. A protein-protein interaction network was constructed using STRING, and hub genes were screened using Cytoscape. Hub gene expression and prognostic value were validated using GEPIA2 and UALCAN. SELL was selected for further analysis, and its expression differences across breast cancer subtypes were examined. Mutation characteristics and overall survival associated with SELL were analyzed using cBioPortal. SELL expression in breast cancer and normal tissues was validated using the HPA database. The correlation between SELL expression and immune cell infiltration was analyzed using TIMER. Potential drugs targeting SELL were predicted using the DSigDB database. **Results:** A total of 729 DEGs were identified, including 443 upregulated and 286 downregulated genes. SELL (L-selectin) was upregulated in the IORT group. GO analysis showed that DEGs were enriched in immune receptor activity, defense response to bacterium, and external side of plasma membrane. KEGG enrichment revealed cytokine-cytokine receptor interaction and the IL-17 signaling pathway. GSEA identified enrichment in MHC class II antigen presentation and cytokine-JAK-STAT pathways. Ten hub genes were identified from the PPI network. SELL was found to be a protective factor in luminal B subtype breast cancer ($P < 0.05$). SELL expression was higher in luminal-type breast cancer than in normal tissues and HER2-positive subtype, and was positively correlated with the infiltration of multiple immune cell types ($P < 0.05$). Ten potential targeted drugs, including nabumetone and meloxicam, were identified. **Conclusion:** SELL may serve as a key molecule through which IORT modulates the immune microenvironment of luminal-type breast cancer, potentially participating in tumor immune remodeling by mediating immune cell recruitment. SELL is highly expressed in luminal B subtype breast cancer and is associated with favorable prognosis, making it a promising molecular marker and therapeutic target.

Keywords

Luminal-Type Breast Cancer, Intraoperative Radiotherapy, Bioinformatics, SELL, Tumor Microenvironment, Potential Drugs

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤[1],发病率居首位,其中Luminal型乳腺癌占有所有乳腺癌的60%~70% [2],随着高通量技术的发展,基因组水平遗传改变筛选中广泛使用基因芯片和基因测序,该技术可用于肿瘤发生时的突变、扩增、过度表达或低表达等多种肿瘤相关基因的检测[3]。微阵列数据分析(microarray

data analysis)是一种高通量的技术,已被广泛用于多种肿瘤基因表达谱的检测[4],其主要目的是识别可作为潜在治疗靶点的关键基因及其相关信号通路。IORT 是早期 Luminal 型乳腺癌保乳手术的重要辅助治疗手段,其不仅抗原通过局部辐射杀死乳腺癌病灶,还可能通过调控免疫微环境,激活局部肿瘤免疫应答。目前关于 IORT 对 Luminal 型乳腺癌微环境的调控机制研究及关键调控分子尚未完全阐明。因此,本研究基于生物信息学针对 IORT 对 Luminal 型乳腺癌组织转录组数据开展分析,通过对 GSE253650 数据集中 IORT 组和非 IORT 组的基因表达谱进行比较分析[5],探讨了样本中 IORT 组与非 IORT 组之间的基因表达差异,通过富集分析,提示这些基因所涉及的生物学过程和信号通路,为阐明 IORT 治疗 Luminal 型乳腺癌的机制提供新见解。并且筛选出在 IORT 治疗进程中发挥重要作用的关键基因,发现潜在的预后生物标志物,为 IORT 对 Luminal 乳腺癌的治疗作用提供新的发现。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

下载编号为 GSE253650 的乳腺癌基因表达谱阵文件,来自 NCBI 平台的 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)。GSE253650 数据集(平台:GPL24676)含有 IORT 组 14 份,非 IORT 组 11 份。

2.2. 差异基因的筛选

应用 GEO2R 在线分析软件(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)分析 IORT 组和非 IORT 组差异,筛选标准是 $\text{Padj} < 0.05$, $|\text{Log}_2\text{FC}| > 1$, 筛选出 729 个 DEGs, 其中 443 个上调基因, 286 个下调基因。

2.3. 交集 DEGs 的功能富集分析

利用微生信在线分析工具的 GO 注释和 KEGG 富集分析功能对交集 DEGs 进行分析; GO 注释包括分子功能(molecular function MF)、细胞组分(cellular component CC)、生物学过程(biological process, BP) 3 个部分。为避免遗漏可能在 IORT 中发挥关键作用的生物学变化,采用基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)进行进一步分析。标准化富集评分(normalized enrichment score, NES)的绝对值 > 1 和 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2.4. PPI 网络构建及关键基因筛选

将 DEGs 导入在线 STRING 网站(<https://cn.string-db.org/>), 构建蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络, medium confidence (Interaction score) ≥ 0.4 作为筛选标准, 剔除孤立节点, 将从 STRING 导出的 PPI 网络文件导入 Cytoscape3.10.4 软件进行可视化及拓扑学分析, 使用 MCODE 模块化算法对 PPI 网络进行进一步分析, 筛选条件为 degree cut-off = 2, node score cut-off = 0.2, Max depth = 100, k score = 2, 获得 11 个模块。展示其中三个模块模块 1 MCODE score = 10.800, 模块 2 MCODE score = 7.923, 模块 3 MCODE score = 5.778。选择 MCODE 评分最高的模块 1 作为关键模块, 使用 Cytohubba 插件对关键模块中的 DEGs 进行评分, 设置算法为 Degree (度值)、MCC (最大团中心性)算法, 排名前 10 的基因为 hub 基因, 再利用韦恩图筛选出 2 种算法中的交集基因为关键基因。

2.5. GEPIA2 Hub 基因检测

利用 GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)数据库对筛选的 hub 基因在乳腺癌组织和正常组织中的表达进行检测。其中乳腺癌组织样本和正常组织样本都选择 TCGA 和 GTEx 中的数据, 箱图抖动大小设置

为 0.4, 以 $|\log_2FC| > 1$ 和 $P < 0.01$ 作为检验阈值。

2.6. Kaplan-Meier 生存分析检测

通过 GEPIA2 分析得出相应的 Kaplan-Meier 生存曲线, 分析 hub 基因与乳腺癌预后的关系。

2.7. TIMER3.0 SELL 在乳腺癌亚型的生存分析

利用 TIMER3.0 (<https://compbio.cn/timer3/>)数据库, 对癌症基因组图谱(TCGA)中的乳腺癌数据进行生物信息学分析, 分析 SELL 在乳腺癌不同分子分型中的 Z-score 值, $Z\text{-score} < 0$ 且 $P < 0.05$ 代表风险降低, $Z\text{-score} > 0$ 且 $P < 0.05$ 代表风险增加, $P > 0.05$ 表示无统计学意义。

2.8. SELL 在乳腺癌亚型的表达差异

利用 UALCAN 数据库比较 SELL 在正常乳腺组织、Luminal 型及其他乳腺癌亚型(TNBC、HER2 阳性)中的表达水平, 通过统计学检验($P < 0.05$)判定其表达差异的显著性, 从而分析 SELL 在不同细胞亚群中的表达分布特征。

2.9. GEPIA2 SELL 表达与乳腺癌分期关联

分析 GEPIA2 数据库的数据, 其中含 SELL 表达及 I-IV、X 期病理分期。经 TPM 标准化与 $\log_2(TPM+1)$ 转换, 得出 SELL 在乳腺癌中各分期表达分布特征。

2.10. SELL 在乳腺癌中的突变分析

利用 cBioPortal 数据库对 SELL 基因在乳腺癌中的突变特征进行分析。选择 Breast Cancer (METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016)数据集(含 1866 例病例), 分析 SELL 的突变频率、拷贝数变异及 mRNA 表达改变。同时, 通过该数据库绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 评估 SELL 基因表达改变对乳腺癌患者总生存期的影响。

2.11. SELL 的免疫组织化学检测

使用 HPA 数据库对正常人类乳腺组织和乳腺癌组织进行免疫组织化学染色结果进行综合比较分析, 在该数据库中设定的筛选条件为: ① 基因: SELL; ② 类型: 病理图谱; ③ 肿瘤: 乳腺癌。TIMER 数据库, 使用 TIMER 数据库探讨了 SELL 与免疫细胞浸润程度之间的关系以及免疫细胞浸润与乳腺癌预后的关系。

2.12. 药物候选物的识别

为了识别可能针对核心基因的药物候选, 我们利用了 Enrichr 在线分析平台 (<https://amp.pharm.mssm.edu/enrichr/>)中的药物特征数据库(DSigDB), 获取靶向作用于核心基因的潜在药物。通过 Enrichr 在疾病/药物功能目录下访问 DSigDB。

3. 结果

3.1. 差异表达基因的筛选

选择 NCBI-GEO 数据库中的数据 GSE253650 筛选出数据中的 $P_{adj} < 0.05$, $|\log_2FC| > 1$ 基因, 筛选出 729 个 DEGs, 其中 443 个上调基因, 286 个下调基因。得到差异基因表达火山图, 红色代表上调基因, 蓝色代表下调基因。见图 1。

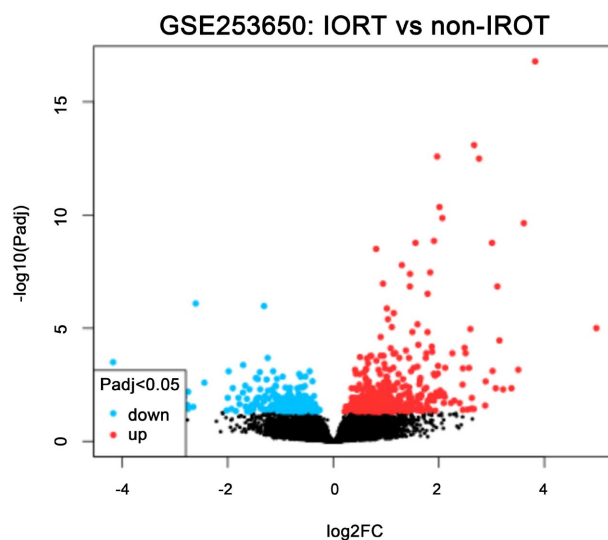


Figure 1. Volcano plot
图 1. 火山图

3.2. GO 功能富集分析、KEGG 通路分析及 GSEA 富集分析

DEGs 在 CC (细胞组分) 中主要集中在质膜外侧面(external side of plasma membrane)、含胶原蛋白的细胞外基质(collagen-containing extracellular matrix)等途径上。在 BP (生物过程) 中, 主要参与对细菌的防御反应(defense response to bacterium)、中性粒细胞趋化作用(neutrophil chemotaxis)等途径上。MF (分子功能) 中, 主要富集在免疫受体活性(immune receptor activity)、受体配体活性(receptor ligand activity)等途径上, 见图 2。KEGG 通路分析显示 DEGs 主要集中在以下病毒蛋白与细胞因子及受体的相互作用(Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor)、细胞因子 - 细胞因子受体相互作用(Cytokine-cytokine receptor interaction)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)等途径, 见图 3(a)。GSEA 显示免疫、炎症反应在 IORT 对乳腺癌微环境影响的发生中发挥重要作用, 包括 MHC II 类分子介导的抗原加工与呈递通路(ANTIGEN PROCESSING AND PRESENTATION BY MHC CLASS II MOLECULES)、细胞因子-JAK-STAT 通路(CYTOKINE JAK-STAT SIGNALING PATHWAY)、HTLV1-1 介导的转录调控通路(HTLV-1 TAX TO NFY MEDIATED TRANSCRIPTION), 见图 3(b)和表 1, 这三条通路均呈现显著上调富集, 说明 IORT 可能通过激活以上通路来发挥作用。

3.3. PPI 网络构建

为了更直观地呈现交集 DEGs 的结果, 借助 STRING 网站, 并使用 Cytoscape 软件进行了数据可视化。在该软件中使用 MCODE 模块化算法对 PPI 网络进行进一步分析, 筛选条件为 degree cut-off = 2, node score cut-off = 0.2, Max depth = 100, k score = 2, 获得 11 个模块。展示其中三个模块: 模块 1 MCODE score = 10.800, 模块 2 MCODE score = 7.923, 模块 3 MCODE score = 5.778。选模块 1 作为关键模块, 使用 Cytohubba 插件对关键模块中的 DEGs 进行评分, 设置算法为 Degree、MCC 算法, 筛选出依据 Degree、MCC 两种算法排名前 10 的 hub 基因, 见图 4。利用在线 Venn 图软件对 2 种算法筛选得到的 hub 基因取交集, 并可视化生成韦恩图, 总共得到 10 个共同的 hub 基因, 分别为 CXCR2、CD38、SELL、FCGR1A、CD163、CTLA4、CXCL9、FCGR3B、GZMB、FCGR2A, 其中 CXCR2、CD38、SELL、FCGR1A、CD163、CTLA4、FCGR3B、GZMB、FCGR2A 为上调基因, CXCL9 为下调基因, 见图 5。

GO Results of Three Ontologies

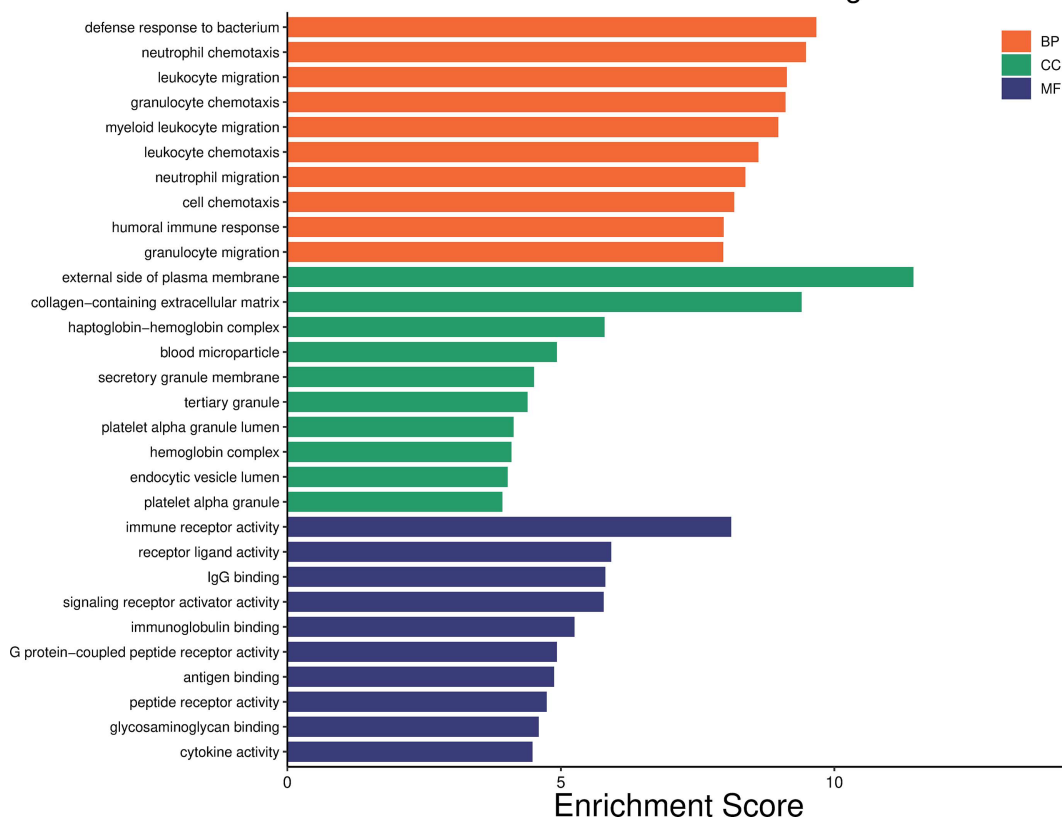
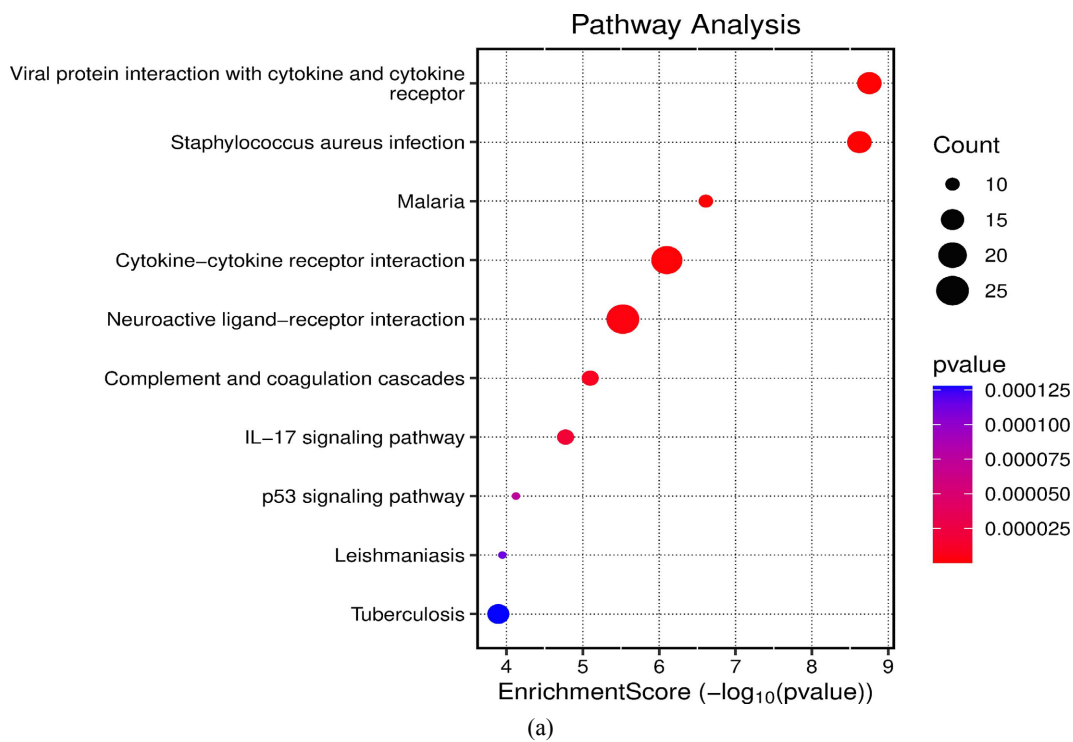


Figure 2. GO enrichment

图 2. GO 富集



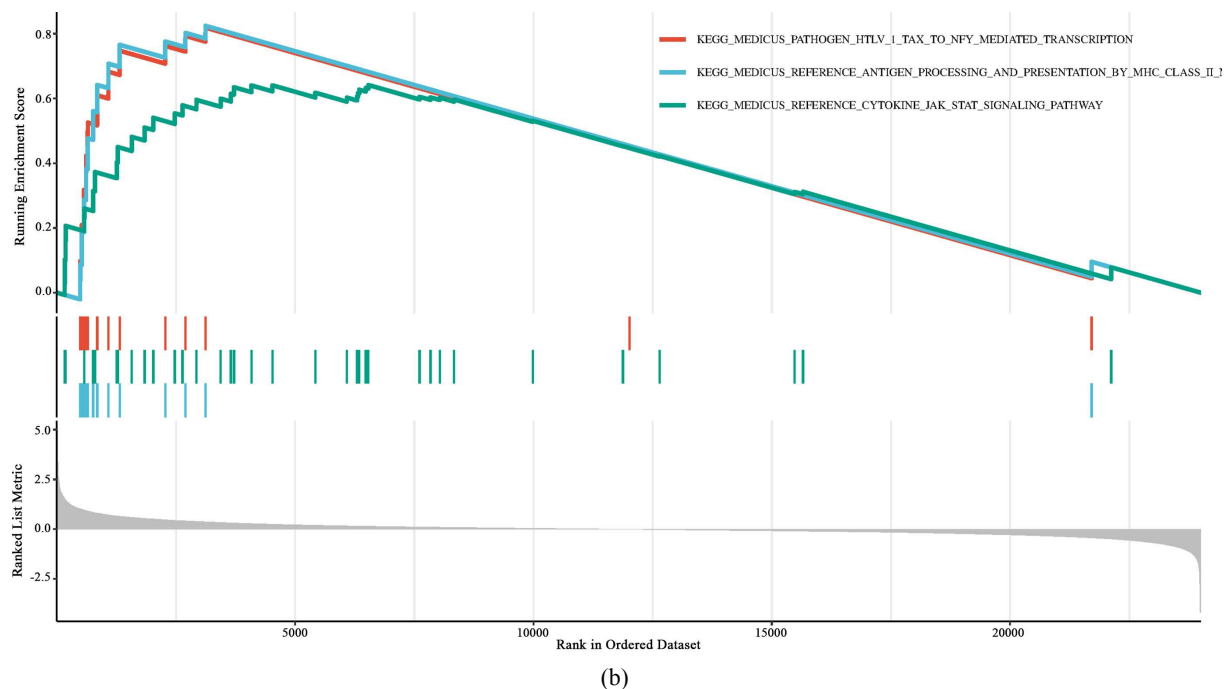


Figure 3. (a) KEGG pathway; (b) GSEA analysis
图 3. (a) KEGG 通路; (b) GSEA 分析

Table 1. GSEA analysis

表 1. GSEA 分析

序号	通路	NES	P value
1	ANTIGEN PROCESSING AND PRESENTATION BY MHC CLASS II MOLECULES	1.955459596	0.000385352
2	CYTOKINE JAK-STAT SIGNALING PATHWAY	1.905506091	0.000420761
3	HTLV-1 TAX TO NFY MEDIATED TRANSCRIPTION	1.942553955	0.00047498

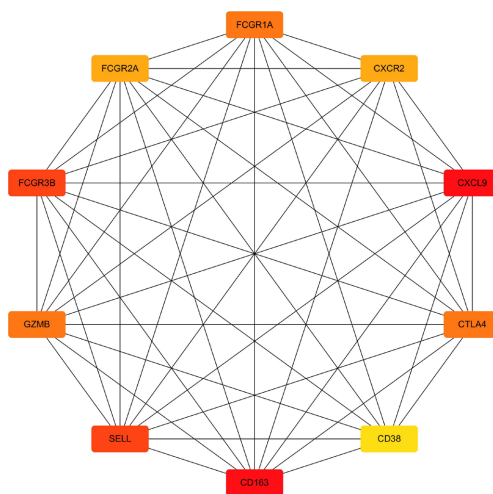


Figure 4. PPI network of the intersection GEGs
图 4. 交集 GEGs 的 PPI 网络

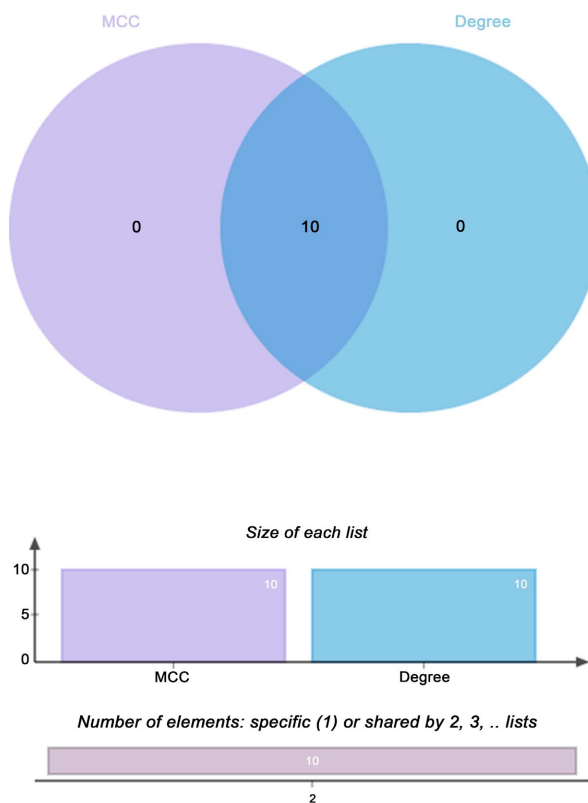


Figure 5. Hub gene screening
图 5. Hub 基因筛选

3.4. 关键基因的验证及预后分析

借助 GEPIA2 数据库，其中包含 1085 个 BRCA 样本和 291 个正常样本，对筛选出的 10 个 hub 基因进行深入分析。结果显示，与正常乳腺组织相比，CXCL9、FCGR1A、SELL 这些 hub 基因均在乳腺癌组织中上调，其余基因在乳腺癌组织中的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$)，见图 6。而与前期的 GEO 数据库分析结果有所差异，这一差异可能与 IORT 对肿瘤微环境的重塑作用有关[6]。基于 GEPIA2 数据库的生存分析结果，发现 SELL 高表达与乳腺癌患者较长的生存期和较长的无病生存期显著相关($P < 0.05$)，其余关键基因的表达水平与生存期之间未观察到显著差异($P > 0.05$)，见图 7。上述数据表明，SELL 高表达可能预示着乳腺癌在经过 IORT 后免疫微环境更加活跃，并在 IORT 的关键信号通路中扮演关键角色，因此，该基因或可作为 Luminal 型乳腺癌潜在的预后生物标志物以及 IORT 临床获益的生物学指标进行深入研究。

3.5. SELL 在乳腺癌亚型的表达水平以及乳腺癌亚型的预后分析

通过 UALCAN 数据库，探究 SELL 在不同乳腺癌亚型中的表达。结果显示，正常乳腺组织中 SELL 表达量较低，见图 8。在乳腺癌亚型里，Luminal 型乳腺癌中 SELL 表达量的中位数显著高于正常乳腺组织和 HER2 阳性亚型，且其表达水平普遍较高，提示 SELL 有作为 Luminal 型乳腺癌的特异性标志物的潜力。接着，通过 TIMER3.0 数据库进一步分析 SELL 在乳腺癌不同分子分型中的预后，可见 SELL 基因在 Luminal B 型乳腺癌 Z-score 值 = -2.569，其 Z-score < 0 且 $P < 0.05$ 代表预后风险降低，在 Luminal A 型乳腺癌 $P > 0.05$ ，无统计学差异，见图 9。结果表明，高表达 SELL 在 Luminal B 型乳腺癌是显著保护

因素，高表达 SELL 显著降低 Luminal B 型乳腺癌死亡率，后续可为探讨 SELL 表达水平与 IORT 疗效相关性，为 Luminal 型乳腺癌个体化治疗提供参考。

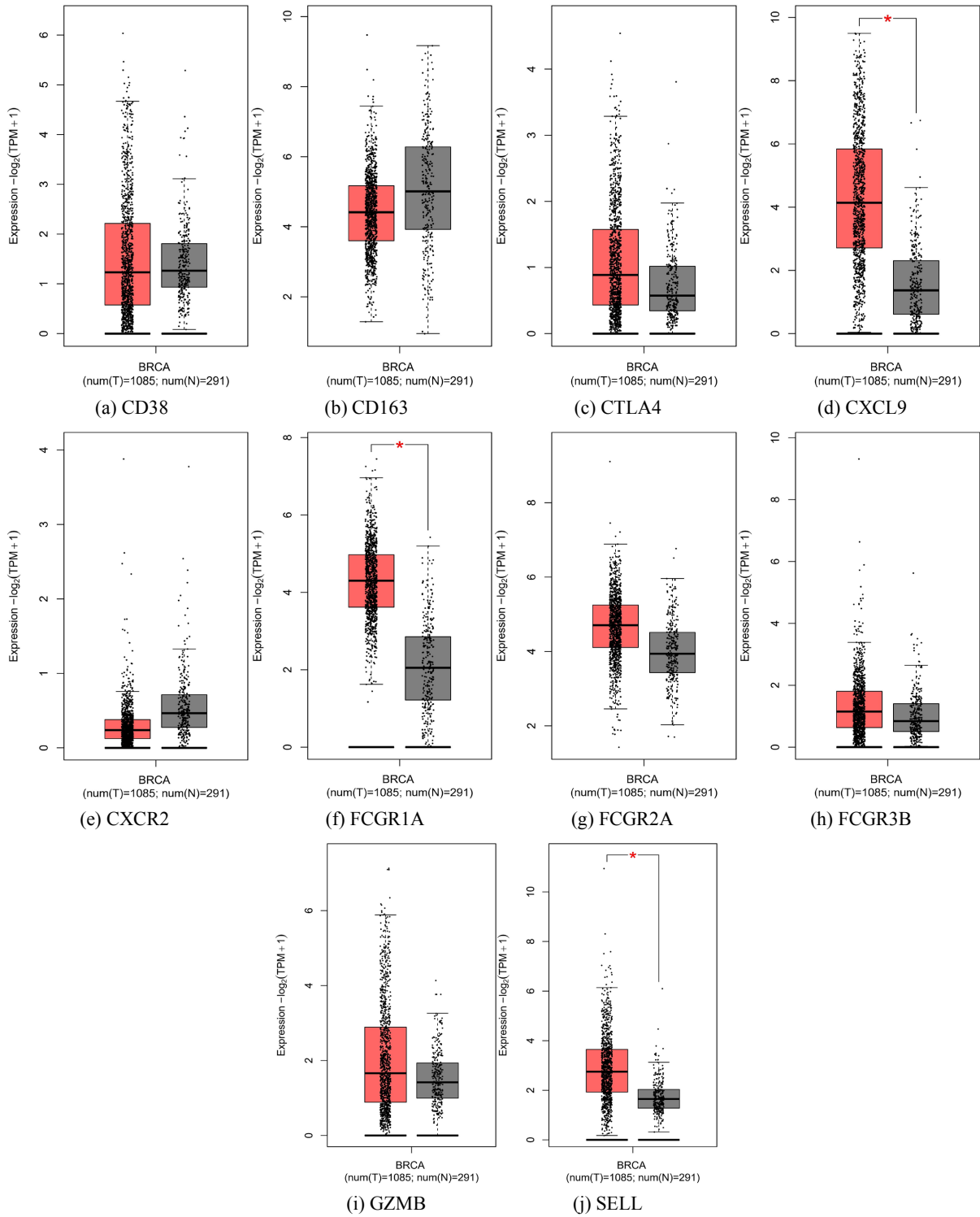


Figure 6. Expression level of hub gene
图 6. Hub 基因表达水平

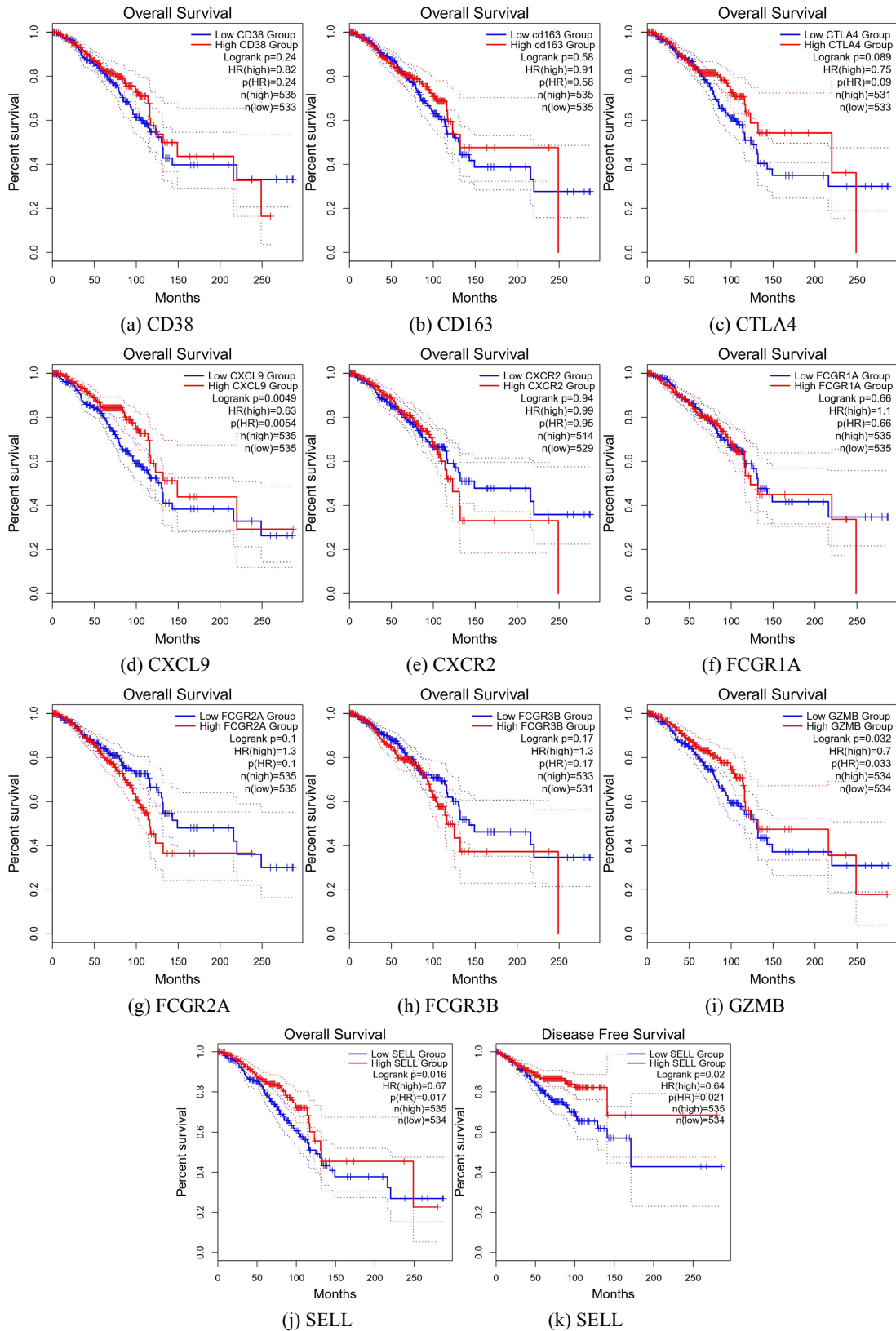


Figure 7. Survival curve of the hub gene
 图 7. Hub 基因的生存曲线

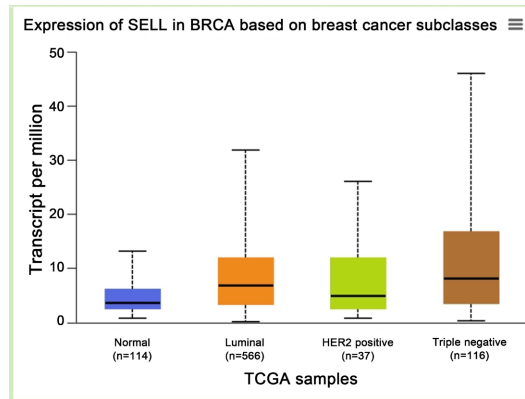


Figure 8. Expression differences of SELL in different breast cancer subtypes and normal breast tissues
图 8. SELL 在不同乳腺癌亚型及正常乳腺组织中的表达差异

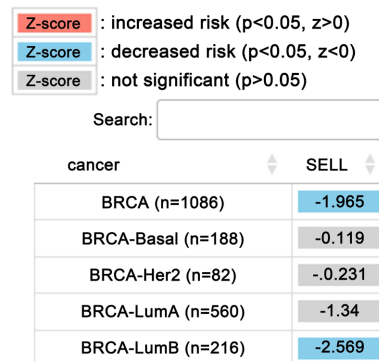


Figure 9. Prognosis of SELL in different breast cancer subtypes
图 9. SELL 在不同乳腺癌亚型的预后

3.6. SELL 与乳腺癌分期情况

通过 GEPIA2 数据库，我们分析了 SELL 在乳腺癌分期中的表达情况，得出 F 值 = 1.3， $\text{Pr}(>F) = 0.268$ ， $\text{Pr}(>F)$ 值大于 0.05，表明不同临床分期(Stage I-Stage IV、Stage X)之间 SELL 表达存在无显著的差异，见图 10。

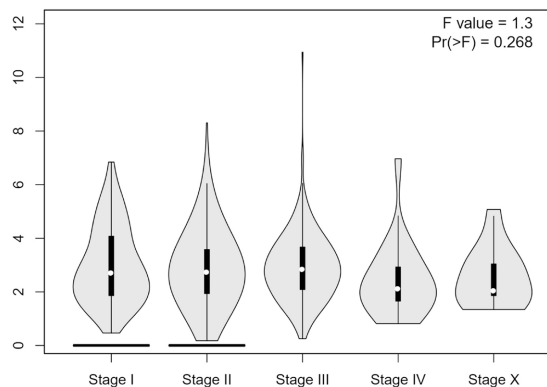


Figure 10. Expression of SELL in different pathological stages of breast cancer
图 10. SELL 在乳腺癌不同病理分期的表达情况

3.7. SELL 在乳腺癌中的表达和突变分析

BioPortal 数据库分析显示, 在 1866 例乳腺癌 BRCA 患者测序病例中, 有 485 例(26%)的 SELL 表达水平发生改变, 见图 11(a), 其中 396 例扩增, 80 例 mRNA 上调, 8 例多重改变, 1 例深度缺失。基因改变频率的统计结果显示, 绝大多数改变类型为 mRNA 的上调和扩增。在乳腺癌患者中, SELL 基因改变与总体生存之间未发现显著相关性($P > 0.05$), 见图 11(b)。

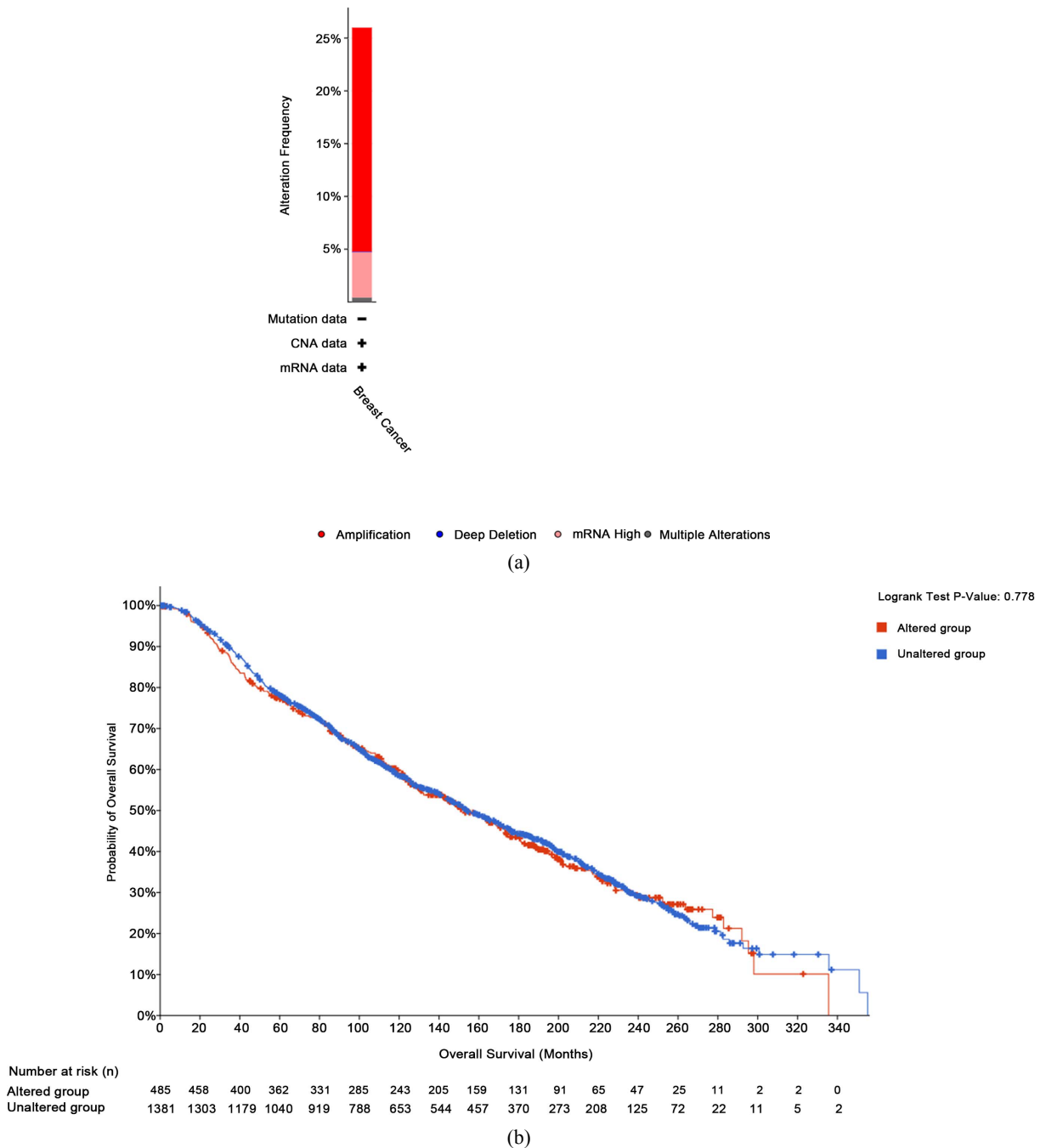


Figure 11. (a) SELL expression mutation; (b) The relationship between gene alterations and survival
图 11. (a) SELL 表达突变; (b) 基因改变与生存关系

3.8. SELL 的免疫组织化学检测

为了探讨 SELL 与肿瘤免疫浸润之间更具体的联系，我们使用 TIMER 数据库探讨了 SELL 表达与乳腺癌的免疫细胞浸润程度之间的关系。在乳腺癌中，SELL 的表达与纯度水平($R = -0.393$ 、 $P = 1.34e-21$)、B 细胞($R = 0.398$ 、 $P = 4.98e-22$)、CD8+T 细胞($R = 0.566$ 、 $P = 6.70e-47$)、CD4+T 细胞($R = 0.553$ 、 $P = 3.39e-44$)、巨噬细胞($R = 0.148$ 、 $P = 5.67e-04$)、中性粒细胞($R = 0.487$ 、 $P = 3.35e-33$)和树突状细胞($R = 0.506$ 、 $P = 3.51e-36$)显著相关，尤其与 CD8+T 细胞最为显著相关，见图 12(a)。提示 SELL 对乳腺癌中免疫浸润水平可能有重要影响。进一步利用 TIMER 数据库生成了 Kaplan-Meier 图，以探索免疫细胞浸润与 Luminal 型乳腺癌之间的关系。我们发现 6 种免疫细胞均与 Luminal 型乳腺癌预后无显著相关($P > 0.05$)，见图 12(b)。该结果提示单纯的免疫细胞浸润对乳腺癌预后作用无明显影响，由于 TIMER 数据库仅提供相关性分析，无法验证因果关系，因此后续可通过实验进一步分析 SELL 高表达亚组中免疫细胞浸润与预后的相关性。

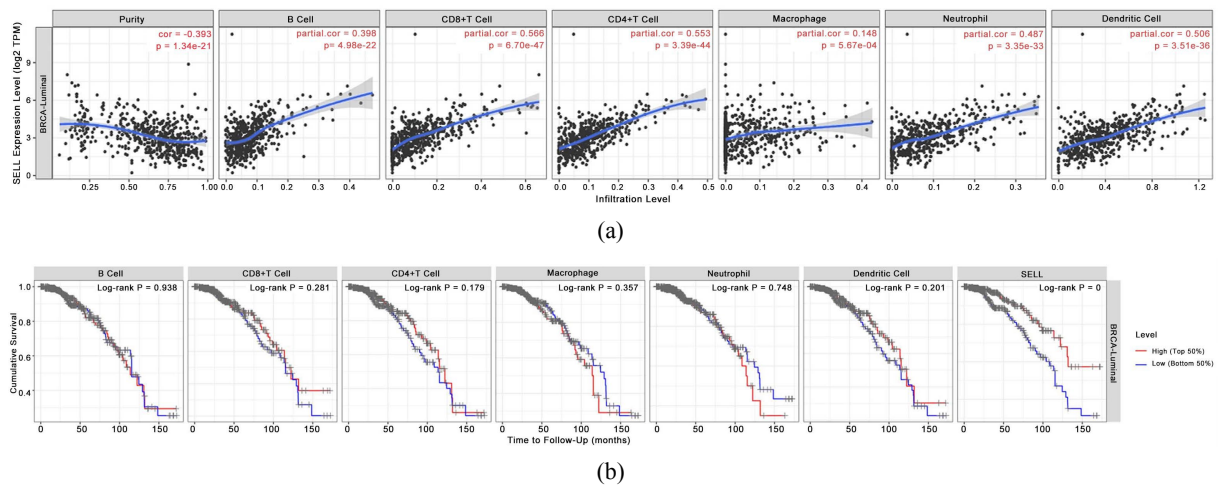
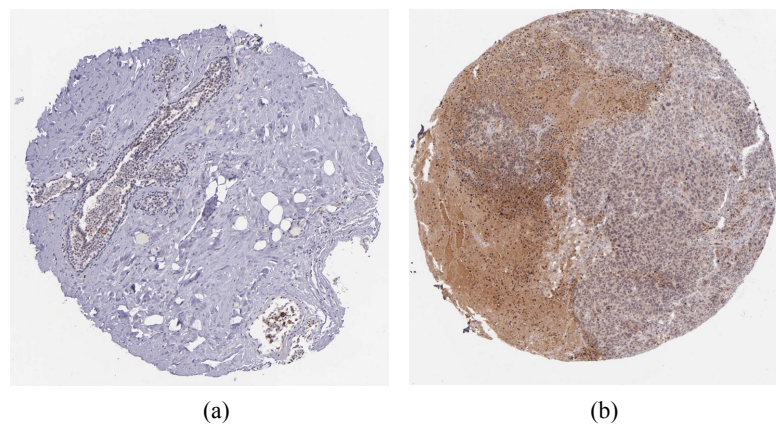


Figure 12. (a) The relationship between SELL expression and immune cells; (b) The relationship between immune cell infiltration and breast cancer
图 12. (a) SELL 表达与免疫细胞间的关系; (b) 免疫细胞浸润与乳腺癌间的关系



注：N：正常组织中 SELL 的蛋白水平(染色：未检测到；强度：阴性；数量：无)。T：肿瘤组织中 SELL 蛋白水平(染色：中等；强度：中等；数量：>75%)。

Figure 13. Protein expression levels of SELL in breast cancer
图 13. SELL 在乳腺癌中的蛋白表达水平

此外, 基于 HPA 数据库, 我们使用免疫组织化学(IHC)检测 SELL (L-selectin)蛋白在乳腺癌组织及其对应组织中的表达。研究表明, 与周围正常组织相比, 肿瘤组织中 SELL 的蛋白水平明显更高, 见图 13。

3.9. SELL 相关靶向药物候选物的识别

利用基于 DSigDB 数据库的 Enrichr 平台对 SELL 基于相关的药物进行预测, 最终提取出前 10 个潜在化合物, 其中得分最高的药物分子是萘丁美酮(nabumetone), 见表 2。从药物机理看这些药物主要分为 1) 非甾体抗炎药物: 包括萘丁美酮(nabumetone)、美洛昔康(meloxicam)、酮洛芬(ketoprofen)等; 2) 局部麻醉药: 罗哌卡因(Ropivacaina)、利多卡因(lidocaine)等; 3) 其他类型药物: 如伊洛前列素(ILOPROST)、依地酸(EDTA)等。

Table 2. The top 10 potential compounds related to the SELL gene
表 2. 与 SELL 基因相关的前 10 个潜在化合物

序号	化合物名称	P 值	校正后 P 值	优势比	综合得分
1	nabumetone CTD 00001691	6.50E-04	0.007499853	19987	146675.88
2	meloxicam CTD 00002644	6.50E-04	0.007499853	19987	146675.88
3	Ropivacaina [Spanish] CTD 00001768	7.00E-04	0.007499853	19986	145187.41
4	ILOPROST CTD 00007112	7.00E-04	0.007499853	19986	145187.41
5	EDTA CTD 00005888	8.50E-04	0.007499853	19983	141285.77
6	griseofulvin CTD 00006055	0.001099976	0.007499853	19978	136099.47
7	ketoprofen CTD 00006192	0.001249973	0.007499853	19975	133525.54
8	phenylbutazone CTD 00006518	0.001349972	0.007499853	19973	131975.02
9	lidocaine CTD 00006207	0.00144997	0.007499853	19971	130534.69
10	mefenamic acid CTD 00006256	0.001599968	0.007499853	19968	128549.42

4. 讨论

术中放疗(IORT)在 Luminal 型乳腺癌保乳手术中的应用价值已得到临床认可, 其核心在于术中单次高剂量辐射可有效降低局部复发率[7][8]。但放疗介导的肿瘤免疫微环境重塑, 既是疗效的重要保障, 也是炎症相关副作用的主要诱因[9]。Luminal 型乳腺癌约占全部乳腺癌的 60%以上, 以 HR 阳性、HER2 阴性为主要特征, 其肿瘤微环境多表现为免疫沙漠型——免疫细胞浸润稀疏且以抑制性细胞为主[10], 抗肿瘤免疫应答不足, 成为制约 IORT 疗效提升的关键瓶颈。

IORT 对乳腺癌免疫微环境的调控, 本质上是一个辐射诱导炎症信号激活与免疫细胞募集、活化的动态平衡过程[11]。对 GSE253650 数据集的分析显示, IORT 组与非 IORT 组相比共筛选出 729 个差异表达基因, 其中上调基因 443 个, 下调基因 286 个。GO 和 KEGG 富集分析显示, 这些基因显著富集于细胞因子-细胞因子受体相互作用、IL-17 信号通路等经典免疫炎症通路, 同时在免疫细胞黏附、免疫受体活性等生物过程中高度富集, 提示 IORT 可能通过激活炎症和免疫相关通路, 重塑 Luminal 型乳腺癌的免疫微环境, 使传统上被视为免疫沙漠型的 Luminal 型乳腺癌可能向主动免疫原性转变。

SELL 是介导免疫细胞与血管内皮细胞初始黏附的核心分子[12]-[14], 也可能是 IORT 调控免疫细胞募集、打破“免疫沙漠”表型的潜在靶点。本研究发现, SELL 在 IORT 组中显著上调, 且在 Luminal 型

乳腺癌肿瘤组织中呈中等水平表达,而在正常乳腺上皮细胞中表达极低;生存分析显示,SELL 高表达与 Luminal 型乳腺癌患者良好预后显著相关[15],并且是 Luminal B 型乳腺癌的预后保护因素。进一步分析表面,SELL 的表达水平与 CD8+T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞的浸润水平呈正相关,其中与 CD8+T 细胞的相关性最强。上述结果提示,SELL 可能是 IORT 调控 Luminal 型乳腺癌免疫微环境的关键靶点,IORT 可能通过激活炎症通路,上调免疫细胞表面 SELL 的表达,促进免疫细胞向肿瘤微环境募集,从而改善 Luminal 型乳腺癌的免疫抑制状态,增强 IORT 的抗肿瘤效应。最新研究为这一推测提供了机制旁证:在放疗治疗的宫颈癌患者中,肿瘤内皮细胞中 P-选择素(SELP)高表达与患者良好生存显著相关,且 SELP 高表达组表现出免疫相关通路富集、CD8+T 细胞浸润增加,提示放疗可能通过调控选择素家族分子促进效应免疫细胞募集[16]。结合本研究结果,我们推测 IORT 诱导的辐射应激可能通过激活相关炎症通路,上调 SELL 的表达,进而促进 CD8+T 细胞、树突细胞、巨噬细胞等效应免疫细胞向肿瘤微环境募集。

基于 DSigDB 数据库的药物预测显示,筛选出的 10 个 SELL 靶向候选药物以非甾体抗炎药为主,其中萘丁美酮综合得分最高。已有研究证实,IORT 诱导的炎症微环境中,环氧合酶-2(COX-2)/前列腺素 E2 通路可上调 SELL 等黏附分子的表达,进而促进免疫细胞募集;而萘丁美酮作为选择性 COX-2 抑制剂[17],可能通过抑制该通路下调 SELL 表达,从而调控 IORT 后免疫细胞的募集效率,在改善免疫抑制状态的同时避免过度炎症反应。此外,罗哌卡因、利多卡因等局部麻醉药的入选,也与“局麻药可通过抑制神经源性炎症,降低黏附分子表达”的研究结论相符[18]。上述结果提示,靶向 SELL 可能是改善 Luminal 型乳腺癌“免疫沙漠”表型、缓解 IORT 后炎症副作用的潜在策略[19]。

本研究存在一定局限性。首先,所有分析均基于公共数据库,缺乏体内外实验对 SELL 功能的直接验证,而且核心分析仅仅基于一个数据集进行,样本量较小,分析结果容易受到个体差异与随机误差的影响,可能导致差异基因筛选的稳定性差及假阳性风险升高,导致研究结论的普适性受到一定的限制;其次,IORT 的具体剂量、照射范围等临床参数未在数据集中体现,无法评估其对 SELL 表达的影响。未来研究需纳入更大样本量的数据集进行分析,并且构建 Luminal 型乳腺癌 IORT 细胞模型和动物模型,通过 SELL 敲低/过表达实验明确其在免疫细胞募集及肿瘤生长中的作用,并结合萘丁美酮等候选药物验证其调控免疫微环境的潜力。

综上所述,本研究通过生物信息学分析提示,SELL 可能是 IORT 调控 Luminal 型乳腺癌免疫微环境的关键分子之一。IORT 可能通过激活炎症、免疫通路上调 SELL 表达[9],介导效应免疫细胞向肿瘤微环境募集[20],从而改善免疫抑制状态、重塑抗肿瘤免疫应答;靶向 SELL 的候选药物可能通过调控这一过程,在维持抗肿瘤免疫的同时缓解放疗诱导的炎症副作用。该研究从分子层面初步提示了 IORT 重塑 Luminal 型乳腺癌免疫微环境的潜在机制,为优化 IORT 治疗方案、开发靶向免疫调控的辅助治疗策略提供了新的理论依据。

参考文献

- [1] Smolarz, B., Nowak, A.Z. and Romanowicz, H. (2022) Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*, **14**, Article No. 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- [2] Gluz, O. (2020) Luminal Breast Cancer: The Head of Janus in Breast Oncology. *Breast Care*, **15**, 325-326. <https://doi.org/10.1159/000509891>
- [3] 张致涵, 范宜璇, 龚秀莹, 等. 基于生物信息学的三阴性乳腺癌关键基因筛选及生物学途径分析[J]. 山东第二医科大学学报, 2025, 47(6): 401-410.
- [4] Arai, T., Matsumoto, K., Maegawa, M. and Nishio, K. (2011) What Can and Cannot Be Done Using a Microarray Analysis? Treatment Stratification and Clinical Applications in Oncology. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **34**, 1789-1793. <https://doi.org/10.1248/bpb.34.1789>

- [5] National Institutes of Health (2024) GSE253650: Intraoperative Radiation Therapy Induces Cellular and Molecular Changes in the Breast Tumor Bed. *Gene Expression Omnibus*.
- [6] 宋艾红, 李学刚, 陈灯杰, 等. 保乳根治术联合术中放疗治疗乳腺癌的应用研究[J]. *癌症进展*, 2018, 16(11): 1375-1378.
- [7] Nafissi, N., Mohammadlou, M., Akbari, M.E., Mahdavi, S.R., Sheikh, M., Borji, M., *et al.* (2022) The Impact of Intraoperative Radiotherapy on Breast Cancer: Focus on the Levels of Angiogenic Factors. *World Journal of Surgical Oncology*, **20**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02653-8>
- [8] Vaidya, J.S., Wenz, F., Bulsara, M., Tobias, J.S., Joseph, D.J., Keshtgar, M., *et al.* (2014) Risk-Adapted Targeted Intraoperative Radiotherapy versus Whole-Breast Radiotherapy for Breast Cancer: 5-Year Results for Local Control and Overall Survival from the TARGIT-A Randomised Trial. *The Lancet*, **383**, 603-613. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61950-9)
- [9] Orozco, J.I.J., Valdez, B.J., Matsuba, C., Simanonok, M.P., Ensenyat-Mendez, M., Ramiscal, J.A.B., *et al.* (2024) Biological Effects of Intraoperative Radiation Therapy: Histopathological Changes and Immunomodulation in Breast Cancer Patients. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1373497. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1373497>
- [10] Ishikawa, E., Watanabe, T., Kihara, T., Kuroiwa, M., Komatsu, M., Urano, S., *et al.* (2025) The Cytokine Profile Correlates with Less Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Luminal A Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **209**, 291-302. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07492-7>
- [11] Ramdas, Y., Meyer, P.W. and Worsley, C. (2025) Immunological and Clinical Impacts of Targeted Intraoperative Radiotherapy in Breast Cancer: A Narrative Review. *Cureus*, **17**, e94270. <https://doi.org/10.7759/cureus.94270>
- [12] Ribatti, D. (2024) The Crossroad between Tumor and Endothelial Cells. *Clinical and Experimental Medicine*, **24**, Article No. 227. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01490-1>
- [13] Borsig, L. (2018) Selectins in Cancer Immunity. *Glycobiology*, **28**, 648-655. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwx105>
- [14] Ivetic, A., Hoskins Green, H.L. and Hart, S.J. (2019) L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 1068. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01068>
- [15] Kumari, S., Arora, M., Singh, J., Chauhan, S.S., Kumar, S. and Chopra, A. (2021) L-Selectin Expression Is Associated with Inflammatory Microenvironment and Favourable Prognosis in Breast Cancer. *3 Biotech*, **11**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02549-y>
- [16] Huang, Q., Yang, W., Wang, F., Huang, R., Wang, Q., Li, X., *et al.* (2025) SELP+ TEC:CD8+ T Cell Crosstalk Associates with Improved Radiotherapy Efficacy in Cervical Cancer. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02244-7>
- [17] Reichman, J., Cohen, S., Goldfarb, M., Shina, A., Rosen, S., Brezis, M., *et al.* (2001) Renal Effects of Nabumetone, a COX-2 Antagonist: Impairment of Function in Isolated Perfused Rat Kidneys Contrasts with Preserved Renal Function *in Vivo*. *Nephron Experimental Nephrology*, **9**, 387-396. <https://doi.org/10.1159/000052637>
- [18] Fan, C., Xiong, F., Zhang, S., Gong, Z., Liao, Q., Li, G., *et al.* (2024) Role of Adhesion Molecules in Cancer and Targeted Therapy. *Science China Life Sciences*, **67**, 940-957. <https://doi.org/10.1007/s11427-023-2417-3>
- [19] Burgess, M., Gill, D., Singhanian, R., Cheung, C., Chambers, L., Renyolds, B.A., *et al.* (2013) CD62L as a Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Cancer Research*, **19**, 5675-5685. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-1037>
- [20] Kwiatkowska, K., Rhone, P., Koziorska, P., Formanowicz, D. and Ruskowska-Ciastek, B. (2023) Complex Analysis of Endothelial Markers as Potential Prognostic Indicators in Luminal Invasive Breast Carcinoma Patients: Outcomes of a Six-Year Observational Study. *Biomedicines*, **11**, Article 2246. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082246>