

BCAT1调控乳腺癌代谢重编程的分子机制研究进展

马 旭^{1*}, 杨喜明²

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院烧伤整形手外科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年8月23日; 录用日期: 2026年9月16日; 发布日期: 2026年9月23日

摘 要

支链氨基酸转氨酶(BCAT1)是支链氨基酸(BCAA)代谢的关键限速酶,近年来被发现广泛参与多种恶性肿瘤的代谢重编程。本文系统综述了BCAT1在乳腺癌,尤其是三阴性乳腺癌(TNBC)和HER2阳性亚型中的异常高表达及其临床相关性,并重点阐述了BCAT1调控乳腺癌代谢重编程的核心分子机制,包括激活mTOR信号通路、双向调控糖酵解与线粒体氧化磷酸化、以及通过表观遗传修饰影响能量代谢。进一步,本文构建了BCAT1介导的“代谢-表观-信号”多维功能调控网络,涵盖其与Twist/Foxc1、SOX2、Wnt/Myc及c-Myc等关键信号轴和转录因子的交互作用。本文新设立章节深入讨论了BCAT1在不同癌种及乳腺癌亚型中潜在的双重功能矛盾,并从酶活性定位、氧化还原状态、 α -酮戊二酸(α -KG)桥接及细胞情境依赖性角度提出解释,同时整合了其通过CXXC基序维持有丝分裂保真度的非代谢功能与代谢重编程之间的潜在联系,提出“代谢-基因组稳定”功能转换假说。在转化研究层面,BCAT1展现出作为预后生物标志物和治疗靶点的潜力,基于BCAT1-mTOR轴的联合治疗策略(如联合mTOR抑制剂、铁死亡诱导剂或免疫检查点阻断剂)为克服乳腺癌治疗抵抗提供了新思路。最后,本文讨论了当前研究中存在的亚型功能异质性、代谢与免疫微环境互作机制不清以及临床转化差距等挑战,并提出未来应聚焦于单细胞代谢异质性、表观遗传调控网络解析及双靶点联合治疗开发等方向。本综述为深入理解BCAT1在乳腺癌中的多功能调控作用及精准诊疗策略的制定提供了理论依据。

关键词

BCAT1, 乳腺癌, 代谢重编程, 支链氨基酸, mTOR信号通路, 三阴性乳腺癌, 治疗靶点

Research Progress on the Molecular Mechanisms of BCAT1-Regulated Metabolic Reprogramming in Breast Cancer

Xu Ma^{1*}, Ximing Yang²

*通讯作者。

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi²Department of Burn, Plastic and Hand Surgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: August 23, 2026; accepted: September 16, 2026; published: September 23, 2026

Abstract

Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1), a key rate-limiting enzyme in branched-chain amino acid (BCAA) metabolism, has recently been recognized as a critical player in metabolic reprogramming across various malignancies. This review systematically summarizes the aberrantly elevated expression of BCAT1 in breast cancer, particularly in triple-negative breast cancer (TNBC) and HER2-positive subtypes, along with its clinical relevance. We focus on the core molecular mechanisms by which BCAT1 regulates metabolic reprogramming in breast cancer, including activation of the mTOR signaling pathway, bidirectional regulation of glycolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation, and epigenetic modification-mediated modulation of energy metabolism. Furthermore, we propose a multidimensional “metabolism-epigenetics-signaling” regulatory network mediated by BCAT1, highlighting its crosstalk with key signaling axes and transcription factors such as Twist/Foxc1, SOX2, Wnt/Myc, and c-Myc. In particular, this review establishes a dedicated section to deeply discuss the potential dual or contradictory functions of BCAT1 across different cancer types and breast cancer subtypes, offering possible explanations from perspectives including enzyme activity localization, redox status, α -ketoglutarate (α -KG) bridging, and cellular context dependency. Meanwhile, it integrates the non-metabolic function of BCAT1 in maintaining mitotic fidelity through its CXXC motif with its metabolic reprogramming role, proposing a “metabolism-genome stability” functional switch hypothesis. From a translational perspective, BCAT1 shows potential as a prognostic biomarker and therapeutic target. Combination strategies targeting the BCAT1-mTOR axis (e.g., combined with mTOR inhibitors, ferroptosis inducers, or immune checkpoint blockers) offer new avenues to overcome therapeutic resistance in breast cancer. Finally, we discuss current challenges, including subtype-specific functional heterogeneity, unclear interplay between metabolism and the immune microenvironment, and gaps in clinical translation. Future directions should focus on single-cell metabolic heterogeneity, systematic dissection of the epigenetic regulatory network, and development of dual-target combination therapies. This review provides a theoretical foundation for understanding the multifaceted roles of BCAT1 in breast cancer and for developing precision diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords

BCAT1, Breast Cancer, Metabolic Reprogramming, Branched-Chain Amino Acids, mTOR Signaling Pathway, Triple-Negative Breast Cancer, Therapeutic Target

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

1.1. 乳腺癌代谢重编程的临床意义

乳腺癌作为一种高度异质性的恶性肿瘤,其发生、发展及治疗抵抗过程与细胞代谢状态的深刻重塑密切相关。近年来大量研究表明,乳腺癌细胞通过重编程葡萄糖、脂质和氨基酸等核心营养物质的代谢

通路, 以满足快速增殖、侵袭转移及免疫逃逸的能量与生物合成需求[1]。同时, 脂质代谢重编程不仅支持膜结构构建与信号传导, 还与化疗耐药密切相关[2]。因此, 深入解析乳腺癌代谢重编程的分子机制, 不仅有助于揭示疾病进展的内在驱动力, 也为开发新型诊断标志物和治疗策略提供理论基础。

1.2. BCAT1 在支链氨基酸代谢中的核心地位

支链氨基酸(BCAA)代谢异常已被证实广泛参与多种恶性肿瘤的发生发展, 而支链氨基酸转氨酶(BCAT1)作为催化 BCAA 可逆转氨反应的关键限速酶, 在此过程中占据核心调控地位。不仅通过促进 BCAA 分解生成相应的 α -酮酸(如 α -酮异己酸), 还可影响细胞内 α -酮戊二酸(α -KG)水平, 进而调控表观遗传修饰与基因表达[3]。表明, BCAT1 不仅是 BCAA 代谢的核心执行者, 更是一个整合代谢、表观遗传与细胞周期调控的多功能节点分子。

1.3. 科学价值与创新视角

尽管已有研究初步揭示了 BCAT1 在肺癌、胶质瘤及白血病中的促癌作用[4], 在乳腺癌耐药模型中, 残留病灶表现出增强的线粒体代谢依赖性与代谢异质性, 提示 BCAT1 可能参与调控代谢灵活性以支持治疗抵抗[5]。本文将从启动子甲基化调控、非编码 RNA 交互、信号通路交叉激活及免疫微环境互作等角度, 提出“代谢-表观-信号”三位一体的整合调控模型, 并重点回应两个尚未被充分整合的核心问题: 一是 BCAT1 在不同癌种和乳腺癌亚型中可能存在的功能异质性与矛盾, 系统探讨其扮演促癌或抑癌角色的潜在情境与机制; 二是 BCAT1 的非代谢功能, 为未来开发基于 BCAT1 的精准诊疗策略提供更立体的理论支撑与创新思路。

2. BCAT1 在乳腺癌中的表达特征与临床关联

2.1. ER α 阴性/HER2 阳性及 TNBC 亚型的特异性表达

近年来多项研究揭示了 BCAT1 在乳腺癌不同分子亚型中的差异性表达模式, 尤其在雌激素受体 α (ER α)阴性、HER2 阳性以及三阴性乳腺癌(TNBC)中呈现显著高表达。该研究进一步表明, 抑制 BCAT1 可有效减少 BCAA 合成, 降低 SHOC2 表达, 并诱导 TNBC 细胞凋亡, 提示其在 TNBC 中具有明确的致癌功能, 并与不良临床特征密切相关[6]。

2.2. 组织与血浆 BCAA 水平的临床相关性

BCAT1 通过增强 BCAA 的分解代谢, 显著影响细胞内 BCAA 及其代谢中间产物(如支链 α -酮酸)的稳态[7] BCAT1 缺失可导致细胞迁移能力下降, 而外源性补充支链 α -酮酸可部分恢复该表型, 说明 BCAA 代谢产物在肿瘤生物学行为中发挥关键作用。

2.3. 启动子低甲基化与表达调控机制

BCAT1 在多种恶性肿瘤中的异常高表达常与其启动子区域的表观遗传调控失常有关。尽管在所提供的语料中未直接描述乳腺癌中 BCAT1 启动子甲基化状态的数据, 但其他癌种的研究提供了重要线索[8]。这一机制提示 BCAT1 本身可作为表观遗传调控的效应器, 同时也可能受到上游表观修饰的调控。

3. BCAT1 调控代谢重编程的核心分子机制

3.1. mTOR 信号通路的特异性激活机制

支链氨基酸(BCAA)代谢重编程在乳腺癌中可通过激活 mTORC 信号通路驱动肿瘤进展和治疗抵抗,

而 BCAT1 作为 BCAA 代谢的关键酶, 在此过程中发挥核心作用[9]。在胰腺导管腺癌中, BCAT1 通过催化亮氨酸分解生成 α -酮异己酸, 进而激活 mTOR 信号通路, 提示该机制可能具有跨癌种保守性[10]。此外, mTOR 信号通路作为 PI3K/Akt 通路的下游效应器, 在整合营养、能量与生长因子信号中起枢纽作用, 其异常活化广泛参与乳腺癌的代谢重编程、干细胞维持及治疗耐药[11]。在三阴性乳腺癌(TNBC)中, BCAT1 通过调控 BCAA 代谢促进 SHOC2-RAS-ERK 信号通路激活[12], 而 RAS/ERK 与 PI3K/Akt/mTOR 通路存在广泛交叉对话, 可能协同放大 mTOR 信号输出。

3.2. 能量代谢重编程的双向调控

BCAT1 不仅通过 mTOR 通路影响合成代谢, 还在能量代谢层面实现对糖酵解与线粒体氧化磷酸化的双向调控。在非小细胞肺癌中, BCAT1 表达上调可重编程 BCAA 代谢, 促进 α -酮戊二酸(α -KG)依赖性组蛋白 H3K27 去甲基化, 进而激活糖酵解相关基因转录, 显著增强糖酵解通量[13]。另一方面, BCAT1 对线粒体功能亦具调控作用。在胶质瘤中, BCAT1 低表达可诱导广泛的代谢重编程并抑制肿瘤生长[14], 提示其高表达状态可能维持线粒体代谢稳态。BCAT1 可能通过调节 BCAA 衍生的碳骨架进入三羧酸(TCA)循环, 为线粒体提供补充底物, 从而在糖酵解受限时维持能量供应。综上, BCAT1 通过代谢产物介导的信号传导与表观遗传修饰, 在乳腺癌中实现对能量代谢的双向调控: 一方面增强糖酵解以满足快速增殖需求, 另一方面保障线粒体代谢灵活性以应对营养波动, 从而全面支持肿瘤细胞的代谢适应性与生存优势[15]。

4. 多维度功能调控网络

4.1. 迁移调控: Twist/Foxc1 信号轴

尽管已有研究指出 BCAT1 在多种肿瘤中促进迁移和转移, 例如在肺癌中 BCAT1 高表达与患者较差生存预后相关, 并可通过 shRNA 敲低显著减少癌细胞迁移及体内转移[16]。值得探讨的纽带是代谢中间产物 α -KG。BCAT1 高表达消耗 α -KG, 可能导致 H3K27me3 去甲基化, 激活包括 Twist 在内的 EMT 转录因子。此外, BCAT1 的非代谢功能——通过 CXXC 基序维持有丝分裂保真度——若受损, 基因组不稳定性累积也可能间接激活 EMT 程序, 将“基因组稳定”与“侵袭转移”联系起来。因此, BCAT1 与 Twist/Foxc1 信号轴之间的潜在关联仍需进一步实验验证。

4.2. 增殖调控: SOX2 直接调控机制

研究表明, BCAT1 可通过代谢重编程间接影响干性相关转录因子的表达。在肺癌模型中, BCAT1 高表达导致 α -酮戊二酸(α -KG)耗竭, 进而促进 SOX2 的表达, 增强肿瘤细胞的干性和转移潜能[17]。BCAT1 可能通过类似机制调控 SOX2 表达, 从而驱动肿瘤增殖。

4.3. Wnt/Myc 信号通路的交叉激活

在三阴性乳腺癌(TNBC)中, 已有研究揭示 Wnt/ β -catenin 信号通路可通过 c-MYC 激活糖酵解关键酶醛缩酶 C 的转录, 诱导代谢重编程并促进肿瘤生长与免疫逃逸[18]。BCAT1 在 TNBC 中已被证实可通过调控 BCAA 代谢影响 SHOC2-RAS-ERK 信号通路, 进而促进肿瘤进展, 而 RAS-ERK 通路亦可与 Wnt/Myc 形成正向调控网络。因此, BCAT1 可能通过代谢产物介导的信号传导间接激活 Wnt/Myc 通路。

4.4. c-Myc 的正反馈调控环路

c-Myc 是癌症代谢重编程的核心转录因子, 可调控包括糖酵解、谷氨酰胺代谢及线粒体生物合成在内的多个代谢通路。在膀胱癌中, TACC3 通过稳定 c-Myc 并增强其对糖酵解基因的转录活性, 形成 E2F3-

TACC3-c-Myc 正反馈环路[19]。尽管当前语料未明确报道 BCAT1 与 c-Myc 之间的直接调控关系, 但 BCAT1 通过消耗 α -KG 可影响组蛋白和 DNA 去甲基化酶的活性, 从而改变染色质状态并可能激活 c-Myc 靶基因。此外, BCAT1 激活的 mTORC1 通路亦可促进 c-Myc 蛋白合成与稳定性[20]。反过来, c-Myc 本身可上调多种氨基酸转运体和代谢酶的表达, 可能进一步增强 BCAA 摄取与 BCAT1 活性, 从而构成潜在的正反馈调控环路。然而, 该环路在乳腺癌中的具体分子细节仍有待系统验证。

4.5. BCAT1 在不同癌种与乳腺癌亚型中的功能双重性及其潜在机制探讨

尽管 BCAT1 在多数报道中呈现促癌功能, 其不同组织背景和分子亚型中的角色并非绝对一致, 甚至可能存在矛盾功能。深入探讨这种功能异质性, 对于准确理解 BCAT1 的生物学角色及开发精准干预策略至关重要。从跨癌种视角看, 在非小细胞肺癌中, BCAT1 高表达通过消耗 α -KG 促进 H3K27 去甲基化, 激活糖酵解并驱动 EGFR-TKI 耐药, 呈现明确的促癌角色; 在 CLL 中, BCAT1 高表达通过激活 mTOR 加速疾病进展。BCAT1 消耗 α -KG 虽可抑制 α -KG 依赖性双加氧酶(如 TET2、KDM), 促进 H3K27me3 和 DNA 高甲基化, 理论上也可能抑制某些促癌基因, 或激活逆转座子导致病毒拟态效应, 引发免疫清除, 呈现条件性抑癌。

从乳腺癌亚型内视角看, 目前 BCAT1 的促癌证据集中于 TNBC 和 HER2 阳性亚型, 尤其在 TNBC 中, BCAT1 通过促进 BCAA 合成激活 SHOC2-RAS-ERK 信号通路, 驱动肿瘤进展[21]。在 Luminal 型中, 若 BCAT1 也高表达, 其是否依然通过激活 mTOR/SHOC2-RAS-ERK 轴促癌抑或因其代谢产物分流到 TCA 循环, 反而增强了线粒体呼吸并产生 ROS, 在 p53 野生型背景下诱导衰老。此时, BCAT1 的 CXXC 基序状态可能成为功能切换的变阻器: 在氧化应激较低的微环境中, BCAT1 主要发挥代谢酶功能, 促进增殖; 而在高氧化应激下, 其 CXXC 基序的催化半胱氨酸可能被氧化修饰, 关闭转氨酶活性, 转而专一行使有丝分裂保障功能。这种“代谢-基因组稳定”功能切换模式可能决定了 BCAT1 在不同亚型或治疗压力下的净效应。

5. 诊断与治疗转化研究

5.1. 作为预后生物标志物的潜力

BCAT1 在多种恶性肿瘤中被证实与不良预后密切相关, 其表达水平可作为潜在的预后生物标志物。但在三阴性乳腺癌(TNBC)中, BCAT1 已被确认为 EB 的直接靶点, 其表达与肿瘤细胞凋亡抑制及侵袭性表型密切相关[22]。

5.2. 现有靶向治疗策略的协同效应

现有研究表明, BCAT1 介导的代谢重编程可通过激活 mTOR 信号通路影响乳腺癌对靶向治疗的敏感性。在 ErbB2 阳性乳腺癌模型中, 脂肪酸氧化抑制联合抗-ErbB2 单克隆抗体可显著增强肿瘤抑制效果并促进抗肿瘤免疫微环境形成, 提示代谢干预可增强现有靶向药物疗效。值得注意的是, BCAT1 通过催化 BCAA 分解代谢激活 mTOR 通路, 而 mTOR 通路异常活化已被证实与依维莫司等 mTOR 抑制剂的耐药性相关, 尤其在 MYC 高表达的转移性乳腺癌患者中表现更为明显[23]。因此, 将 BCAT1 抑制与现有靶向治疗联用, 可能通过阻断上游代谢驱动信号, 克服下游通路耐药。在制定联合策略时, 需将 BCAT1 的非代谢功能纳入考量。例如, 若长期抑制 BCAT1 降低了其保障有丝分裂保真度的功能, 可能反而增加肿瘤细胞的染色体不稳定性, 驱动耐药或转移。因此, 监测 BCAT1 CXXC 基序的氧化还原状态以及评估联合治疗的时序和剂量, 对于规避潜在风险至关重要。

5.3. 基于 mTOR 通路干预的新方案设计

一方面直接抑制 BCAT1 活性以减少 BCAA 分解代谢产物对 mTOR 的激活; 另一方面联合使用 mTOR 通路抑制剂以阻断下游信号传导。目前, BCAT1 抑制剂如卡托普利已在胃癌模型中显示出抑制 RhoC 活性及腹膜转移的效果[24], 而加巴喷丁在急性髓系白血病模型中亦能有效抑制 BCAT1 并诱导分化, 这些药物可作为乳腺癌联合治疗的候选。未来应开发更具选择性的 BCAT1 小分子抑制剂, 并在患者来源异种移植(PDX)模型或类器官平台中评估其与 mTOR 抑制剂协同抗肿瘤效应。

6. 当前争议与挑战

6.1. 不同乳腺癌亚型中的功能异质性

乳腺癌具有显著的分子亚型异质性, 包括激素受体阳性(HR+)、HER2 阳性及三阴性乳腺癌(TNBC)等, 不同亚型在代谢特征上表现出明显差异。此外, 基于多组学分析的研究显示, 基底细胞富集糖酵解通路, 而管腔祖细胞则更依赖氧化磷酸化, 提示乳腺癌亚型可能保留其起源细胞的代谢特征。这种代谢表型的异质性也体现在治疗反应上: 在 TNBC 中, 耐药的 MDA-MB-231 肿瘤在治疗后表现出非葡萄糖驱动的线粒体代谢增强及更高的肿瘤内代谢异质性, 而敏感的 HCC-1806 肿瘤则主要依赖葡萄糖摄取, 代谢变化较小[25]。

6.2. 代谢调控与免疫微环境的交互影响

乳腺癌细胞的代谢重编程不仅影响自身增殖与存活, 还深刻重塑肿瘤免疫微环境。研究表明, 癌细胞通过竞争性摄取葡萄糖、释放免疫抑制性代谢物(如乳酸、腺苷)以及改变氨基酸可用性, 抑制 T 细胞功能并促进调节性 T 细胞(Treg)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的极化。此外, BCAA 作为 mTORC1 激活的关键信号分子, 其局部浓度变化可能影响树突状细胞抗原呈递及 T 细胞活化效率。

6.3. 动物模型与临床数据的转化差距

尽管多项临床前研究利用小鼠异种移植模型揭示了 BCAT1 在乳腺癌中的促瘤作用, 例如在 TNBC 中抑制 BCAT1 可诱导细胞凋亡并削弱肿瘤进展[26], 但这些发现向临床转化仍面临显著挑战。现有动物模型难以模拟人体内 BCAT1 功能的情境依赖性转换。免疫健全模型或可部分反映代谢竞争, 但精确模拟人类肿瘤中 BCAT1 从“代谢驱动”到“基因组维稳”的功能切换, 需要开发可实时报告 CXXC 氧化状态的报告基因系统或条件性点突变小鼠模型, 这是弥合转化鸿沟的新挑战。因此, 如何构建更贴近人类疾病进程的免疫活性动物模型, 并结合纵向代谢组学与多组学数据, 是弥合基础研究与临床应用之间鸿沟的关键所在。

7. 未来研究方向

7.1. 单细胞水平代谢异质性研究

乳腺癌在不同亚型及治疗响应状态下表现出显著的代谢异质性。例如, 在三阴性乳腺癌(TNBC)中, 耐药的 MDA-MB-231 肿瘤在治疗后残留和复发阶段展现出非葡萄糖驱动的线粒体代谢增强及更高的肿瘤内代谢异质性, 而敏感的 HCC-1806 肿瘤则主要依赖葡萄糖代谢且代谢特征变化较小[27]。这一现象提示, 代谢重编程并非均一过程, 而是存在高度动态和空间异质性的调控网络。尤其应关注 BCAT1 在维持“代谢-基因组稳定”双功能之间的异质性。利用单细胞多组学同时捕获 BCAT1 活性、代谢物谱及染色体分离错误频率, 可揭示是否存在功能特化的细胞亚群。

7.2. 表观遗传调控网络的系统解析

在非小细胞肺癌中, PTGFRN 通过促进 STAT3 与 BCAT1 启动子结合上调其表达, 而胶质瘤中 CHIP 介导的 K48 连接泛素化则导致 BCAT1 蛋白降解。这些发现表明, BCAT1 的调控涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰、RNA 修饰及蛋白质翻译后修饰等多个层面。未来应构建整合 ChIP-seq、ATAC-seq、m6A-seq 及泛素化蛋白质组的多维表观遗传图谱, 系统解析 BCAT1 在乳腺癌不同分子亚型中的调控网络, 特别是其启动子低甲基化状态与转录因子结合位点的动态变化。

7.3. 双靶点联合治疗策略开发

鉴于 BCAT1 通过激活 mTOR 信号通路促进肿瘤进展, 并与其他代谢节点如 SLC7A11、GLUT1 等形成协同调控轴[28], 单一靶向 BCAT1 可能难以克服肿瘤的代谢冗余与代偿机制。对于主要依赖其维稳功能的肿瘤, BCAT1 抑制剂联用有丝分裂关卡抑制剂或 Aurora kinase B 抑制剂可能更有效, 而单纯 mTOR 抑制剂无效。未来需在类器官、人源化小鼠模型及临床前试验中系统评估此类组合的疗效与毒性窗口。

8. 总结与核心结论

综上所述, BCAT1 作为支链氨基酸(BCAA)代谢的关键限速酶, 在乳腺癌特别是三阴性乳腺癌(TNBC)和 HER2 阳性亚型中呈现特异性高表达, 并与不良预后密切相关。其异常表达不仅驱动 BCAA 代谢重编程, 还通过多种分子机制广泛参与乳腺癌的增殖、迁移、干性维持及治疗抵抗过程。在信号通路层面, BCAT1 可通过激活 mTOR 通路促进肿瘤细胞生长[29], 并在 TNBC 中通过上调 SHOC2 进而活化 RAS-ERK 信号轴驱动肿瘤进展。此外, BCAT1 还能通过耗竭 α -酮戊二酸调控表观遗传修饰, 如促进 H3K27 去甲基化以激活糖酵解相关基因表达, 从而协同增强能量代谢重编程[30]。BCAT1 的非代谢功能——通过 CXXC 氧化还原基序保障有丝分裂过程中染色体正确分离——与其经典代谢功能并非孤立运行。本文提出, 二者可能通过 α -KG、ROS 及氧化还原感知构成功能切换界面: 在适宜生长环境下, 代谢功能主导以驱动增殖; 而在代谢应激或高氧化环境下, 非代谢功能强化以维持基因组稳定, 这为理解 BCAT1 在不同癌种及乳腺癌亚型中的功能双重性提供了统一框架。

在临床转化层面, BCAT1 展现出作为预后生物标志物和治疗靶点的双重潜力。然而, 当前研究仍面临若干挑战: BCAT1 在不同乳腺癌亚型中的功能异质性尚未完全阐明; 其代谢调控与免疫微环境的交互作用, 如对 T 细胞功能或巨噬细胞极化的影响, 仍需深入探索; 动物模型与临床患者之间的代谢表型转化差距亦限制了靶向策略的精准应用[31]。未来的精准诊疗必须超越“一刀切”地视 BCAT1 为纯促癌靶点的观点, 应基于其不同亚型、不同治疗阶段中的主要功能模式, 设计分情景的联合治疗策略。

参考文献

- [1] Langelaar, T., de Visser, K.E. and Burrello, C. (2026) *In Situ* Imaging of Pulmonary Invariant Natural Killer T Cells in Precision Cut Lung Slices. In: *Methods in Cell Biology*, Elsevier, 1-16. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2025.10.014>
- [2] Han, J., Yang, Z. and Zhao, H. (2026) Lung Cancer Immunotherapy in 2025: Where We Stand and What Comes Next? *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1728163. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1728163>
- [3] Liang, S., Wang, H., Tian, H., Xu, Z., Wu, M., Hua, D., *et al.* (2023) The Prognostic Biological Markers of Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspective. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1249980. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1249980>
- [4] Dong, C., Zhu, D., Zhang, J., Li, B., Zhao, J., Gan, S., *et al.* (2026) SPSB1 Inhibition Induces Cancer Immune Evasion by Modulating the KLF6/PD-L1 Axis in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Biochemical Pharmacology*, **250**, Article 118017. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2026.118017>
- [5] Maggie Liu, S.Y., Huang, J., Deng, J., Xu, C., Yan, H., Yang, M., *et al.* (2024) PD-L1 Expression Guidance on Sintilimab versus Pembrolizumab with or without Platinum-Doublet Chemotherapy in Untreated Patients with Advanced Non-

- Small Cell Lung Cancer (CTONG1901): A Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Science Bulletin*, **69**, 535-543. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.12.046>
- [6] Lee, S.M., Schulz, C., Prabhaskar, K., Kowalski, D., Szczesna, A., Han, B., *et al.* (2023) First-Line Atezolizumab Monotherapy versus Single-Agent Chemotherapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Ineligible for Treatment with a Platinum-Containing Regimen (IPSOS): A Phase 3, Global, Multicentre, Open-Label, Randomised Controlled Study. *The Lancet*, **402**, 451-463. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00774-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00774-2)
 - [7] Sen, T., Rodriguez, B.L., Chen, L., Corte, C.M.D., Morikawa, N., Fujimoto, J., *et al.* (2019) Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-Cell Activation in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 646-661. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1020>
 - [8] Chang, C.Y., Chang, S.C., Wei, Y.F., *et al.* (2024) Exploring the Evolution of T Cell Function and Diversity across Different Stages of Non-Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **14**, 1243-1257. <https://doi.org/10.62347/aryh6451>
 - [9] Wang, X., Lu, L., Hong, X., Wu, L., Yang, C., Wang, Y., *et al.* (2024) Cell-Intrinsic PD-L1 Ablation Sustains Effector CD8⁺ T Cell Responses and Promotes Antitumor T Cell Therapy. *Cell Reports*, **43**, Article 113712. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113712>
 - [10] Jiang, Y., Yang, Y., Wu, L., Wang, J., Wu, Y., Wang, X., *et al.* (2026) Peripheral PD-1⁺CD8⁺ T-Cell TCR Dynamics during Radiation Therapy Predict Survival in Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **126**, 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2026.04.009>
 - [11] Palermo, B., Franzese, O., Frisullo, G., D'Ambrosio, L., Panetta, M., Campo, G., *et al.* (2023) CD28/PD1 Co-Expression: Dual Impact on CD8⁺ T Cells in Peripheral Blood and Tumor Tissue, and Its Significance in NSCLC Patients' Survival and ICB Response. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **42**, 287. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02846-3>
 - [12] Zhang, B., Zeng, J., Zhang, H., Zhu, S., Wang, H., He, J., *et al.* (2022) Characteristics of the Immune Microenvironment and Their Clinical Significance in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK-Rearranged Mutation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 974581. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.974581>
 - [13] Yang, C., Mandelkow, T., Bady, E., Raedler, J.B., Simon, R., Sauter, G., *et al.* (2023) Nonredundant Upregulation of CD112R (PVRIG) and PD-1 on Cytotoxic T Lymphocytes Located in T Cell Nests of Colorectal Cancer. *Modern Pathology*, **36**, Article 100089. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100089>
 - [14] Kanzaki, H., Ishino, T., Ogasawara, S., Tsuchiya, T., Fujiya, M., Sawada, M., *et al.* (2025) The Efficacy of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Advanced Hepatocellular Carcinoma in Relation to Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *JHEP Reports*, **7**, Article 101614. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101614>
 - [15] Muijlwijk, T., Nijenhuis, D.N.L.M., Ganzevles, S.H., Brink, A., Ke, C., Fass, J.N., *et al.* (2024) Comparative Analysis of Immune Infiltrates in Head and Neck Cancers across Anatomical Sites. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e007573. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007573>
 - [16] Sun, D., Tan, L., Chen, Y., Yuan, Q., Jiang, K., Liu, Y., *et al.* (2024) CXCL5 Impedes CD8⁺ T Cell Immunity by Up-regulating PD-L1 Expression in Lung Cancer via PXN/AKT Signaling Phosphorylation and Neutrophil Chemotaxis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03122-8>
 - [17] Jeong, H., Koh, J., Kim, S., Song, S.G., Lee, S.H., Jeon, Y., *et al.* (2024) Epithelial-Mesenchymal Transition Induced by Tumor Cell-Intrinsic PD-L1 Signaling Predicts a Poor Response to Immune Checkpoint Inhibitors in PD-L1-High Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **131**, 23-36. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02698-4>
 - [18] Jeong, H., Koh, J., Kim, S., Yim, J., Song, S.G., Kim, H., *et al.* (2025) Cell-Intrinsic PD-L1 Signaling Drives Immunosuppression by Myeloid-Derived Suppressor Cells through IL-6/Jak/Stat3 in PD-L1-High Lung Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **13**, e010612. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-010612>
 - [19] Liang, L., Zong, Y., Huang, J., Chen, Y., Xu, N., Yan, P., *et al.* (2026) Lactylation Stabilizes PD-L1 to Promote Tumor Immune Evasion and Cell Growth. *Cell Death & Disease*, **17**, Article No. 335. <https://doi.org/10.1038/s41419-026-08589-1>
 - [20] Pan, J., Qiao, Y., Chen, C., Zang, H., Zhang, X., Qi, F., *et al.* (2021) USP5 Facilitates Non-Small Cell Lung Cancer Progression through Stabilization of PD-1. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1051. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04356-6>
 - [21] Li, F., Li, C., Cai, X., Xie, Z., Zhou, L., Cheng, B., *et al.* (2021) The Association between CD8⁺ Tumor-Infiltrating Lymphocytes and the Clinical Outcome of Cancer Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *eClinicalMedicine*, **41**, Article 101134. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101134>
 - [22] Roller, A., Davydov, I.I., Schwalie, P.C., Serrano-Serrano, M.L., Heller, A., Staedler, N., *et al.* (2024) Tumor-Agnostic Transcriptome-Based Classifier Identifies Spatial Infiltration Patterns of CD8⁺T Cells in the Tumor Microenvironment

- and Predicts Clinical Outcome in Early-Phase and Late-Phase Clinical Trials. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e008185. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008185>
- [23] Chow, A., Uddin, F.Z., Liu, M., Dobrin, A., Nabat, B.Y., Mangarin, L., *et al.* (2023) The Ectonucleotidase CD39 Identifies Tumor-Reactive CD8⁺ T Cells Predictive of Immune Checkpoint Blockade Efficacy in Human Lung Cancer. *Immunity*, **56**, 93-106.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.12.001>
- [24] Aulasevich, N., Haist, M., Försch, S., Weidenthaler-Barth, B. and Mailänder, V. (2022) The Role of the Immune Phenotype in Tumor Progression and Prognosis of Patients with Mycosis Fungoides: A Quantitative Immunohistology Whole Slide Approach. *Cells*, **11**, Article 3570. <https://doi.org/10.3390/cells11223570>
- [25] Ntostoglou, K., Christodouloupoulos, G., Stoker, K., Descarpentrie, J., Xagara, A., Chatzidaki, D., *et al.* (2026) Immunophenotyping TCF1-Expressing TILs: Spatial Profiling and Prognostic Value in Operable Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **17**, Article 1731337. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1731337>
- [26] Yang, L., Yang, H., Zhao, M., Yuan, H., Geng, J., Yan, Y., *et al.* (2025) Stage-Dependent Spatial Distribution and Prognostic Value of CD8⁺ Tissue-Resident Memory T Cells in NSCLC. *npj Precision Oncology*, **9**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00831-x>
- [27] Federico, L., McGrail, D.J., Bentebibel, S.E., Haymaker, C., Ravelli, A., *et al.* (2022) Distinct Tumor-Infiltrating Lymphocyte Landscapes Are Associated with Clinical Outcomes in Localized Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **33**, 42-56. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.021>
- [28] Huang, Q., Wu, X., Wang, Z., Chen, X., Wang, L., Lu, Y., *et al.* (2022) The Primordial Differentiation of Tumor-Specific Memory CD8⁺ T Cells as Bona Fide Responders to PD-1/PD-L1 Blockade in Draining Lymph Nodes. *Cell*, **185**, 4049-4066.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.020>
- [29] Castiglioni, A., Yang, Y., Williams, K., Gogineni, A., Lane, R.S., Wang, A.W., *et al.* (2023) Combined PD-L1/TGF β Blockade Allows Expansion and Differentiation of Stem Cell-Like CD8 T Cells in Immune Excluded Tumors. *Nature Communications*, **14**, Article No. 4703. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40398-4>
- [30] Horton, B.L., Morgan, D.M., Momin, N., Zagorulya, M., Torres-Mejia, E., Bhandarkar, V., *et al.* (2021) Lack of CD8⁺ T Cell Effector Differentiation during Priming Mediates Checkpoint Blockade Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Science Immunology*, **6**, eabi8800. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi8800>
- [31] Yang, G., Cai, S., Hu, M., Li, C., Yang, L., Zhang, W., *et al.* (2023) Functional Status and Spatial Architecture of Tumor-Infiltrating CD8⁺ T Cells Are Associated with Lymph Node Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 320. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04154-y>