

基于线粒体基因构建非小细胞肺癌预后模型 及肿瘤免疫微环境分析

李智¹, 刀承欢¹, 郭思佳²

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300100; 2. 天津中医药大学第二附属医院

摘要: **目的** 本研究旨在构建线粒体相关风险评估模型, 探讨线粒体对非小细胞肺癌生存期的影响, 预测免疫状态, 并评估其潜在价值。 **方法** 分别从 MitoCarta3.0 数据库和癌症基因组图谱 (cancer genome atlas, TCGA) 数据库下载了线粒体和非小细胞肺癌相关数据, 筛选出具有差异表达的线粒体相关基因, 通过 Cox 回归分析构建风险评分模型, 并根据风险评分的中位值将 TCGA 数据库中的非小细胞肺癌患者分为高风险组和低风险组。采用 Kaplan-Meier 分析、受试者工作特征曲线、临床病例特征分析及免疫状态评估来验证预后模型的有效性。 **结果** 在非小细胞肺癌样本中共获得 320 个线粒体相关基因, 通过 COX 分析筛选出的 4 个关键模型基因 (TIMM10、CYP24A1、BCL2L10、ACSM5), 并构建非小细胞肺癌的列线图预测模型。免疫细胞浸润评估发现风险评分与 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞富集呈负相关; 相反, 而静息肥大细胞、癌症相关成纤维细胞及髓系祖细胞富集与风险评分正相关。高风险组患者的总生存期较短, 并伴有更高水平的免疫抑制细胞浸润。IMvigor210 免疫疗法模型验证发现在膀胱癌中高低风险组生存概率存在显著差异。 **结论** 本研究构建了一种线粒体基因风险评分模型, 用于预测非小细胞肺癌的预后。TIMM10、CYP24A1、BCL2L10、ACSM5 有望作为非小细胞肺癌后续研究的潜在靶点。

关键词: 非小细胞肺癌; 线粒体; Cox 模型; 免疫微环境

中图分类号: R734.2 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2025)03-398-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202410233

Construction of a prognostic model for non-small cell lung cancer based on mitochondrial genes and analysis of the tumor immune microenvironment

LI Zhi*, DAO Cheng-huan, GUO Si-jia

*Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300100, China

Abstract: **Objective** To construct a mitochondrial-related risk assessment model to explore the impact of mitochondria on the survival of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), predict immune status, and evaluate its potential value. **Methods** Mitochondrial and NSCLC-related data were downloaded from the MitoCarta3.0 database and The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, respectively. Differentially expressed mitochondrial-related genes were screened, and a risk scoring model was constructed using Cox regression analysis. Based on the median risk score, NSCLC patients in the TCGA database were divided into high-risk and low-risk groups. The validity of the prognostic model was verified using Kaplan-Meier analysis, receiver operating characteristic (ROC) curves, clinical case feature analysis, and immune status assessment. **Results** A total of 320 mitochondrial-related genes were obtained from NSCLC samples. Four key model genes (TIMM10, CYP24A1, BCL2L10, ACSM5) were selected through COX analysis, leading to the construction of a nomogram prediction model for NSCLC. Immune cell infiltration assessment revealed a negative correlation between risk scores and the enrichment of T cells, B cells, and macrophages; conversely, the enrichment of resting mast cells, cancer-associated fibroblasts, and myeloid progenitor cells was positively correlated with risk scores. Patients in the high-risk group had shorter overall survival and exhibited higher levels of immune suppressive cell infiltration. Validation of the IMvigor210 immunotherapy model showed significant differences in survival probabilities between high-risk and low-risk groups in bladder cancer. **Conclusion** This study established a mitochondrial gene risk scoring model for predicting the prognosis of NSCLC. TIMM10, CYP24A1, BCL2L10, and ACSM5 are promising potential targets for further research on NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Mitochondria; Cox model; Immune microenvironment

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81403222, 81874398)

作者简介: 李智 (1999—), 女, 硕士在读, 研究方向: 中西医结合临床

通信作者: 李智, E-mail: hello_lizhi@163.com

据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 所述, 肺癌是全球癌症死亡的主要原因, 对人类健康构成了极其严重的威胁^[1]。肺癌主要分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 两大病理类型, 其中, NSCLC 为最为棘手的恶性肿瘤之一, 常见的包括肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 和肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD)^[1-3]。NSCLC 的发病过程往往隐匿, 预后最差, 在当前的医疗领域中, 手术切除等治疗的效果往往并不理想, 且存在不同程度的副作用和耐药性问题^[4]。

现已有研究表明基于线粒体构建的预后模型对预测 LUAD 患者的预后评估具有较好的准确性和稳定性^[5]。线粒体不仅是细胞能量代谢的核心, 还是有氧呼吸的关键场所, 它参与了癌症生物学的各个方面, 肿瘤的发生过程如 ATP 产生、活性氧 (ROS) 产生等均受线粒体调控^[6-7]。在 NSCLC 中, 血红素合成和摄取增加通过线粒体呼吸产生强烈的 ATP, 从而促进致瘤功能^[8]。此外, 线粒体裂变和融合在肿瘤发生中起关键作用, 使线粒体成为癌症能量重编程方法的前景^[9]。

因此, 考虑到线粒体功能障碍是 NSCLC 发生的危险因素, 确定与 NSCLC 患者预后相关的有效线粒体相关生物标志物则应是值得重点研究的方向。

1 材料与方法

1.1 数据收集和整理 通过访问 TCGA 数据库 (<https://gdc.cancer.gov/>), 获取了一批高质量的数据集, 涵盖了 1 017 例 NSCLC 患者和 108 例正常对照患者的生物信息学数据, 运用 R 软件的“limma”包来执行差异表达分析。此次分析设定了两个关键的阈值^[10]: $P < 0.05$ 表示基因表达变化的统计学显著性; $|\log_2(\text{fold change})| > 1$ 则意味着表达水平的增加大于其预期倍数, 这两个标准被用来鉴定出差表达基因 (differential expressed genes, DEGs), 在 MitoCarta3.0 数据库 (MitoCarta3.0: An Inventory of Mammalian Mitochondrial Proteins and Pathways | Broad Institute) 收集整理出 1 136 个线粒体相关基因^[11]。从 TIMER2.0 数据库资源中获取了 22 个浸润免疫细胞的绝对分数数据 (http://timer.cistrome.org/infiltration_estimate_for_tcga.csv.gz)^[12]。从欧洲基因组 - 表型组档案馆下载 IMVigor210 临床试验的患者数据。随后, 采用 R 软件中的“ClusterProfiler”包对所收集的交集基因进行了 GO 功能分析; 运用京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of genes and Genomes, KEGG) 富集

分析揭示 mRNA 如何影响致癌进程^[13]。

1.2 风险模型的建构与评估 运用单因素 Cox 回归分析来识别出影响生存率的潜在因素, 随后多因素 Cox 回归分析进一步缩小候选基因的范围。通过以下公式计算每位患者的风险评分: $\sum_{i=1}^4 \beta_i * E_i$ 风险评分, β_i 表示风险系数, E_i 为各基因的表达水平。根据风险评分的中位数, 将 NSCLC 患者分为高、低风险组; 使用“survival”和“survminer”包进行 Kaplan-Meier 分析。

1.3 风险评分模型的评估 使用“ggplot2”软件包进行主成分分析 (principal component analysis, PCA), 以可视化不同风险状态下的 NSCLC 患者分离模式^[14]。研究采用了单因素和多因素 Cox 回归分析方法, 获取信息预测患者的预后状况, 并绘制相应的生存曲线。使用“timeROC”R 包绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线以评估模型的灵敏度与特异性^[15]。

1.4 免疫分析 运用“immunedeconv”包, 计算 NSCLC 患者的免疫相关细胞富集分数, 该工具集成了六种最新的免疫细胞浸润评估算法, 包括 TIMER、xCell、MCP-counter、CIBERSORT、EPIC 和 quanTIseq。通过文献检索的方式, 筛选并纳入 47 个与免疫检查点相关的转录本, 并利用“ggplot2”包提取分析这些基因的表达值^[16]。通过 HPA (<https://www.proteinatlas.org/>) 分析 TIMM10、CYP24A1、BCL2L10、ACSM5 在 LUAD 及 LUSC 组织中的表达。

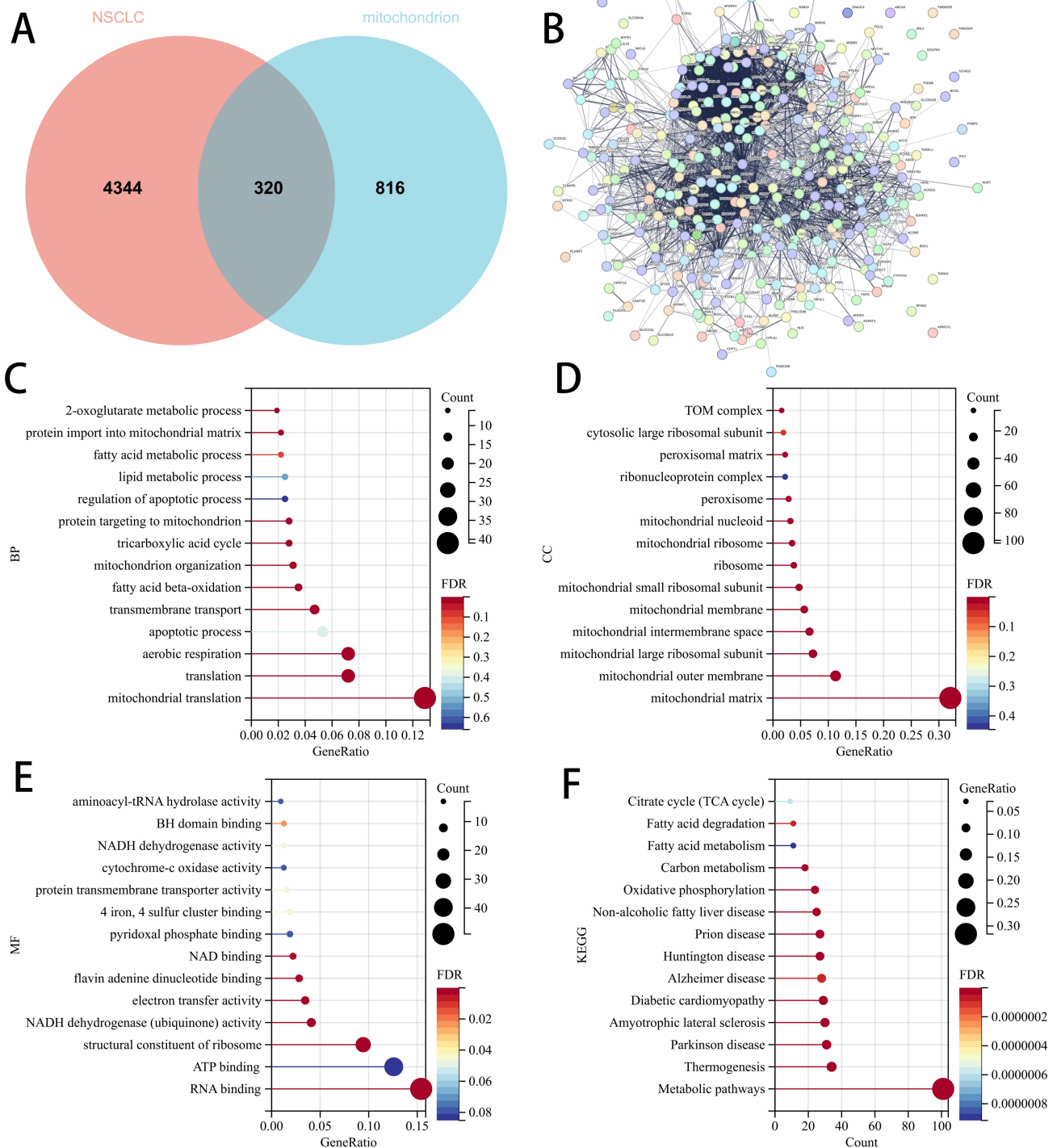
1.5 与 IMVigor210 队列中免疫疗法反应的相关性 为了验证模型的预后价值, 使用了 IMVigor210 模型进行评估。使用 IMVigor210 “CoreBiologies”软件包下载数据, 通过上述风险评分公式计算出 IMVigor210 队列中每位患者的相应风险评分, 并将患者分为高、低风险两组。所有统计分析和图表均在 R 语言 4.3.2 版本中进行, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 DEGs 鉴定和基因集富集分析 对数据集预处理后, 比较 NSCLC 与对照组, 鉴定出 4 664 个 DEGs。其中, 有 1 747 个基因表达水平上调, 2 917 个基因表达水平下调。通过 Venn 图识别出 DEGs 与线粒体相关基因之间存在 320 个交集基因, 见图 1A。通过访问 STRING 数据库 (STRING: functional protein association networks (string-db.org), 获得了 320 个交集基因的蛋白质互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI), 见图 1B。GO 富集分析显示, 这些交集基因参与了线粒体的基本翻译过程、线粒体基质的构建以及 RNA 的结合机制等关键生物学行为, 见图 1C ~ E。

KEGG 富集分析发现交集基因还参与氧化磷酸化、代谢途径、脂肪酸降解和 TCA 循环等复杂的生物过程，

见图 1F。



注:图 A 为 NSCLC 与线粒体相关基因的韦恩图;图 B 为 320 个交集基因的蛋白互作网络;图 C、D、E 为 320 个交集基因的 GO 分析;图 F 为 320 个交集基因的 KEGG 分析。

图 1 NSCLC 与与线粒体相关基因韦恩图与 320 个交集基因蛋白互作网络及富集分析图

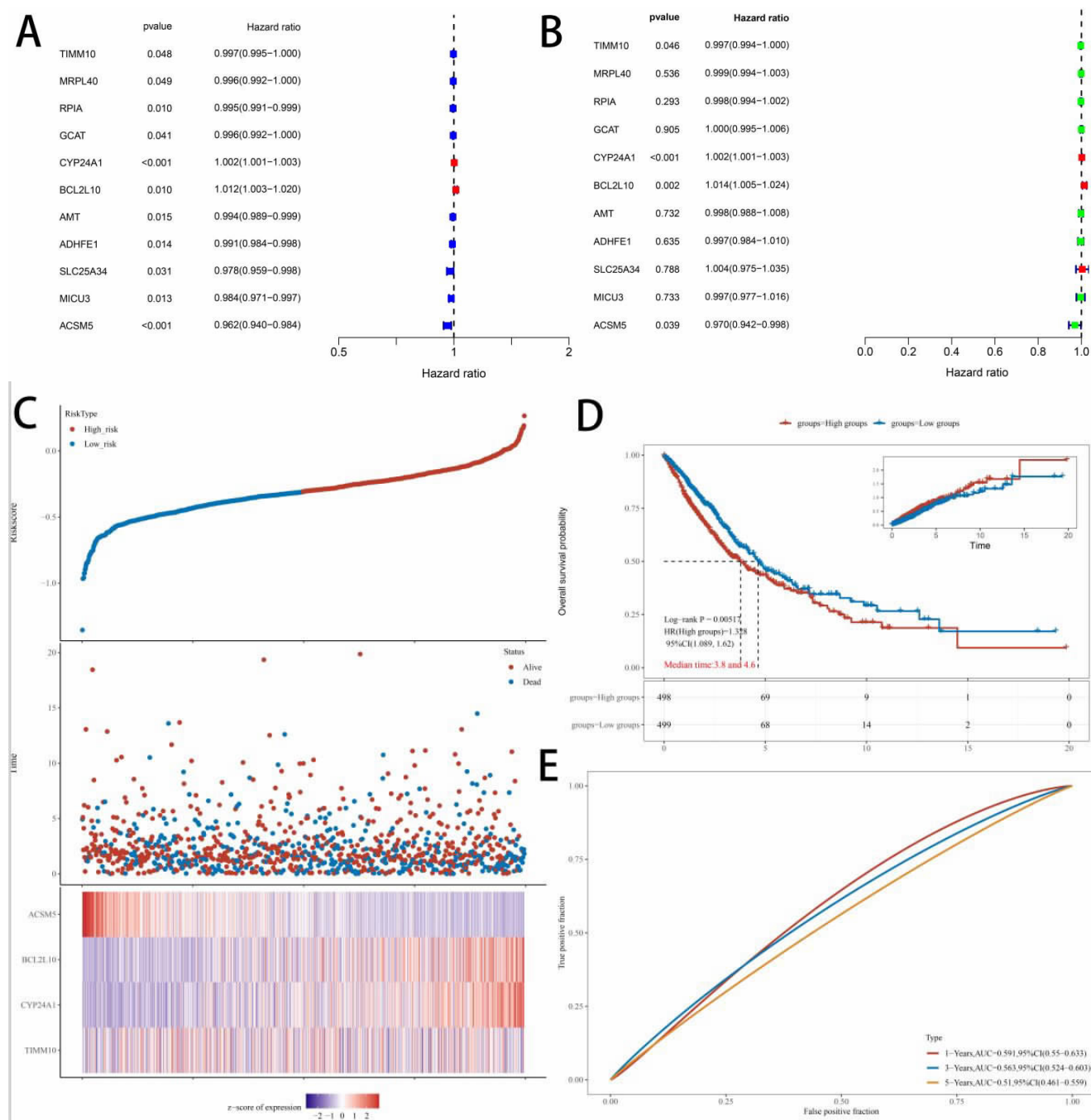
Figure 1 A: The Venn diagram of mitochondrial-related genes in NSCLC; B: The protein interaction network of the 320 intersectional genes; C-E: The GO analysis of the 320 intersectional genes; F: The KEGG analysis of the 320 intersectional genes

2.2 预后模型的构建与评估 采用单因素 Cox 回归分析对交集基因进行筛选,显示共有 11 个基因的 P 值低于 0.05,见图 2A;多因素 Cox 回归分析发现 4 个

模型基因 (*TIMM10*、*CYP24A1*、*BCL2L10*、*ACSM5*)的 P 值低于 0.05,基于四个基因构建了风险评分模型,见图 2B。该模型能够为每位患者计算风险评分,计算

公式为：风险评分 = $(-0.0674) \times \text{TIMM10} + (0.0406) \times \text{CYP24A1} + (0.0672) \times \text{BCL2L10} + (-0.2406) \times \text{ACSM5}$ 。基于中位风险评分的结果，将 NSCLC 患者分为高、低风险组，风险三联图 2C 清晰显示，随着风险评分的降低，NSCLC 患者的死亡率也呈现下降的趋势。对比不同风险评分的 NSCLC 患者总生存率的结果，表明

了高风险患者的生存率低于低风险患者，见图 2D。这一结果进一步验证了该模型在临床实践中的重要价值，作为一种量化工具(5 年时 AUC=0.591)帮助医生快速准确地评估患者群体的风险等级，见图 2E。最后，采用了主成分分析法(PCA)对不同风险评分值的数据进行了可视化分析，结果见图 3A、B。



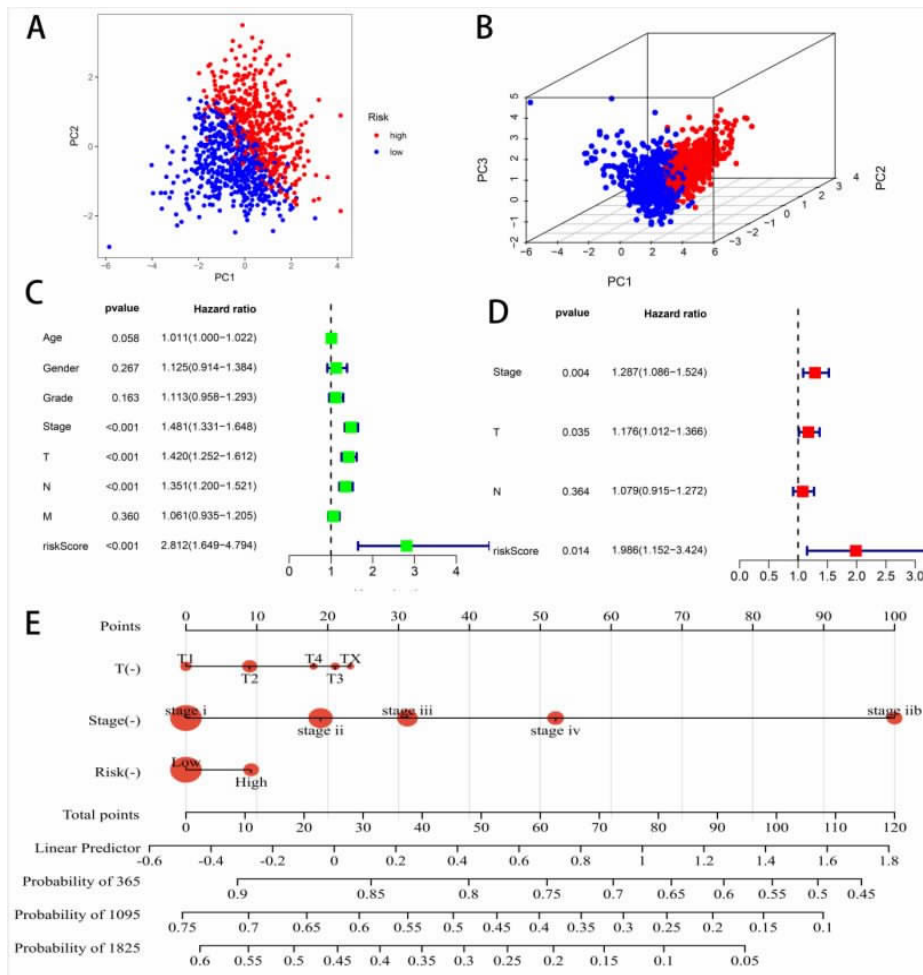
注：图 A、B 为对交集基因单因素和多因素 Cox 分析；图 C 为模型基因、风险评分与生存时间、生存状态的风险三联图；图 D 为风险评分的生存曲线；图 E 为风险评分 1、3、5 年的 ROC 曲线。

图 2 预后模型构建与评估图

Figure 2 Univariate (A) and multivariate (B) Cox analyses of intersectional genes; C: The risk triplot of model genes, risk scores, survival time, and survival status; D: The survival curve of risk scores; E: The ROC curves of risk scores at 1, 3, and 5 years

2.3 临床信息分析与列线图构建 临床数据信息的单因素 Cox 回归结果显示，风险评分相较于其他特

征被识别为显著的危险因素 (HR=2.812, 95% CI: 1.649 ~ 4.794, P<0.001)，见图 3C。多因素 Cox 回归分



注:图 A、B 为高低风险组主成分分析 2D 及 3D 图;图 C、D 为结合临床信息和风险评分的单因素和多因素 Cox 分析;图 E 为基于临床信息和风险评分预测 NSCLC 患者的列线图模型。

图 3 临床信息分析及列线图

Figure 3 A-B:Principal component analysis plots of high and low risk groups 2D (A), 3D (B); C-D:Univariate (C) and multivariate (D) Cox analyses combining clinical information and risk scores; E:Column line plot model for predicting NSCLC patients based on clinical information and risk scores

析进一步确认了风险评分依然是 LUSC 患者的独立预后因素($HR=1.986, 95\%CI: 1.152 \sim 3.424, P=0.014$), 见图 3D。基于上述 Cox 回归分析中筛选出的四个模型基因, 构建了 NSCLC 的列线图预测模型, 见图 3E。

2.4 基于模型基因的肿瘤微环境解剖 使用了“immunedconv”包进行可靠的免疫评分评估, 发现风险评分与 T 细胞、B 细胞以及巨噬细胞富集呈负相关; 相反, 静息肥大细胞、癌症相关成纤维细胞、髓系祖细胞富集与风险评分正相关。对模型基因而言 CYP24A1 与中性粒细胞, ACSM5 与 M2 型巨噬细胞显著正相关, TIMM10 与 B 细胞显著相关, BCL2L10 与 T 细胞显著相关, 见图 4。为了深入理解免疫检查点的功能状态, 我们筛选出 47 个与免疫调节相关的关键基因, 除了 LGALS9 和 TNFRSF14 外, 高风险组免疫检查点基因的表达均高于低风险组, 见图 5A。

2.5 使用 IMvigor210 免疫疗法模型进行验证 为了验证模型基因的预后价值, 通过公式计算了

IMvigor210 队列中每位患者的相应风险评分, IMvigor210 膀胱癌中靶基因表达的高低风险组生存概率存在显著差异, 风险评分也可以用作 IMvigor210 数据集内预后评估的预后指标($P=0.003$), 见图 5B。对于 IMvigor210 膀胱癌, 不同药物对免疫治疗的反应之间靶基因的风险评分不显著($P=0.079$), 见图 5C。在膀胱癌中免疫检查点基因 NRP1 的低表达与较低的风险评分更能获得更好的生存率, 见图 5D。

2.6 NSCLC 中模型基因的表达情况 通过 TCGA 分析发现, 在肿瘤样本中, CYP24A1 对 OS 时间具有显著影响($P=0.02$), 见图 6A ~ D。HPA 分析结果表明, ACSM5 和 TIMM10 在肺腺癌和肺鳞状细胞癌中的表达水平较高, 见图 6E、6H; 相比之下, BCL2L10 在肺腺癌和肺鳞状细胞癌中的表达则较弱, 见图 6F; CYP24A1 在肺鳞状细胞癌中的表达较弱, 而在肺癌中未检测到其表达, 见图 6G。

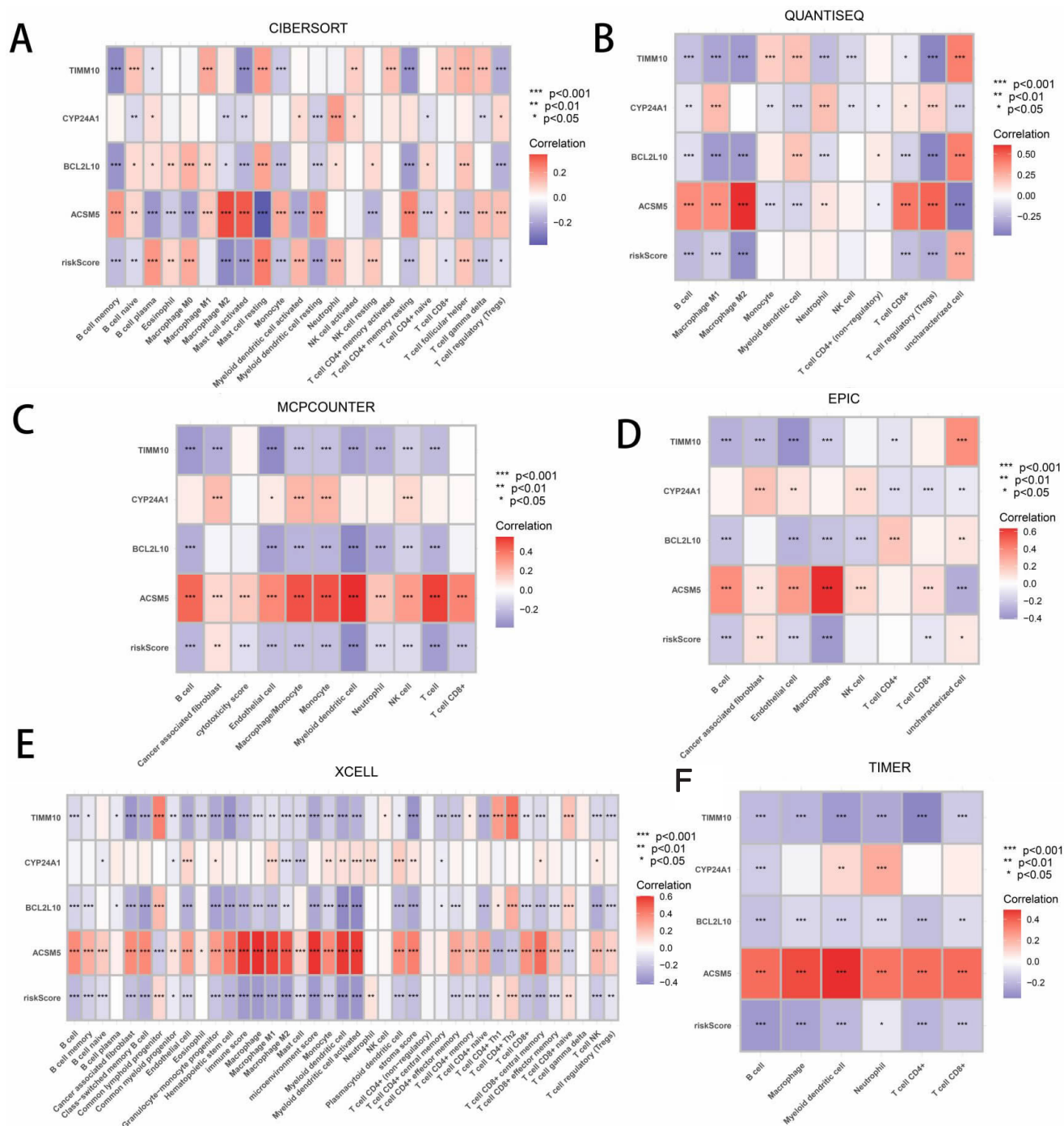


图 4 模型基因、风险评分与免疫评分的相关性热图

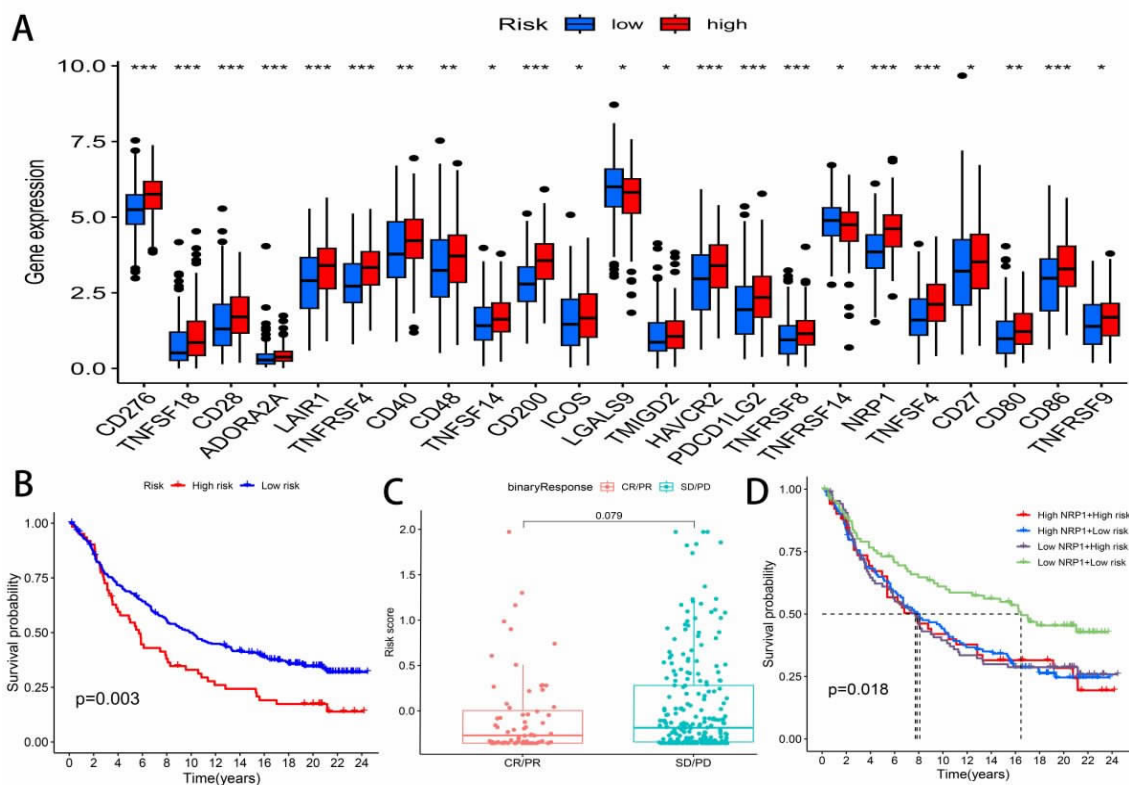
Figure 4 Heatmap of correlation between model genes, risk scores and immunization scores

3 讨论

线粒体结构和功能的改变在各种疾病发生发展过程中起关键作用^[17]。已有研究发现基于线粒体基因集构建的模型基因预后模型与患者的恶性表型、驱动基因突变和免疫浸润密切相关，可为 LUAD 的治疗及预后评估提供潜在依据^[5]。

我们创建了一个包含 4 个线粒体相关基因 (*TIMM10*、*CYP24A1*、*BCL2L10*、*ACSM5*) 的风险预后模型，且计算风险评分后发现高风险患者的生存率显

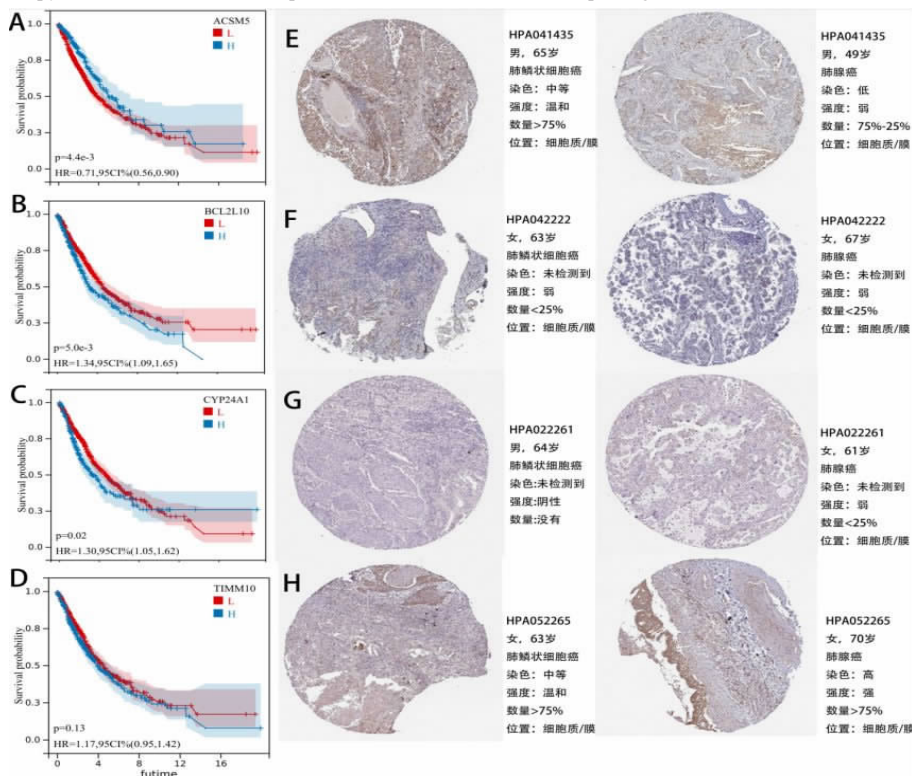
著低于低风险患者。主成分分析结果显示高低风险组样本对应的散点在组内呈现相互聚集的情况，说明组内的重复性比较好，样本数据非常相似，而组间则有较好的区分度。*TIMM10*、*CYP24A1*、*BCL2L10*、*ACSM5*在 IMvigor210 膀胱癌中表达，其中高风险评分获得更高的生存率。*CYP24A1* 定位于线粒体内膜和细胞核中^[18]，与周围正常组织相比，它在诸多癌症中均有高表达^[19]。*BCL2L10* 作为 Bcl2 蛋白家族的一员，参与调控细胞凋亡与自噬的信号通路^[20]，非小细胞肺癌、胃癌等癌症中发现 *BCL2L10* 存在肿瘤特异



注:图 A 为高低风险组免疫检查点基因表达箱线图(红:高风险评分组,蓝:低风险评分组);图 B 为在 IMvigor210 模型中,高低风险组风险评分的生存曲线;图 C 为对免疫治疗不同药物的反应箱线图;图 D 为免疫检查点基因 NRP1 表达水平与风险评分结合的生存曲线。

图 5 基因表达、药物反应箱线图及生存曲线

Figure 5 A: Box line plot of immune checkpoint gene expression in high and low risk groups (red: high risk scoring group, blue: low risk scoring group); B: Survival curves of risk scores for high and low risk groups in the IMvigor210 model; C: Box line plot of responses to different drugs of immunotherapy; D: Survival curves of expression levels of immune checkpoint gene NRP1 in combination with risk scores



注:图 A~D 为 ACSM5、BCL2L10、CYP24A1、TIMM10 的生存曲线;图 E~H 为 HPA 分析 ACSM5、BCL2L10、CYP24A1、TIMM10 在肺鳞状细胞癌(左)和肺腺癌(右)中的表达。

图 6 NSC1C 中模型基因的表达

Figure 6 A-D: Survival curves of ACSM5, BCL2L10, CYP24A1, TIMM10; E-H: HPA analysis of ACSM5, BCL2L10, CYP24A1, TIMM10 expression in lung squamous cell carcinoma (left) and lung adenocarcinoma (right)

性上调^[21]。TIMM10 由该基因编码的线粒体蛋白属于一个进化上高度保守的蛋白家族,这些蛋白质介导疏水性膜蛋白导入和插入线粒体内膜,充当高度不溶性载体蛋白的膜间空间伴侣^[22]。目前,关于 *ACSM5* 在恶性肿瘤中的表达研究尚处于早期阶段,该基因在乳腺癌组织中的表达水平显著低于癌旁正常乳腺组织,且表达水平的降低与生存率下降相关^[23]。

本研究成功构建了一个基于线粒体相关的风险评分模型,提供了 4 个与 NSCLC 预后密切相关的基因,风险评分模型可以有效预测 NSCLC 患者的总体生存期,也可以有效预测患者的免疫状态,为 NSCLC 的分子靶向治疗提供了新的潜在靶点。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA—A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology [J]. *Current Oncology*, 2022, 29(3): 1828–1839.
- [3] Kita N, Tomita N, Takaoka T, et al. Comparison of recurrence patterns between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma after stereotactic body radiotherapy for Early-Stage lung cancer [J]. *Cancers*, 2023, 15(3): 887.
- [4] Min HY, Lee HY. Mechanisms of resistance to chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2021, 44(2): 146–164.
- [5] 胡旭钢,胡艳,胡海燕,等. 基于线粒体代谢相关基因构建和验证肺癌预后模型 [J]. *浙江医学*, 2024, 46(17): 1804–1811, 1905.
Hu XG, Hu Y, Hu HY, et al. Construction and validation of a prognostic model for predicting lung adenocarcinoma based on mitochondrial metabolism related-genes [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2024, 46(17): 1804–1811, 1905. (In Chinese)
- [6] Qi WC, Lu CP, Huang HL, et al. (+)-Umsic acid induces ROS-dependent apoptosis via inhibition of mitochondria respiratory chain complexes and Nrf2 expression in lung squamous cell carcinoma [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(3): 876.
- [7] Metcalfe NB, Olsson M. How telomere dynamics are influenced by the balance between mitochondrial efficiency, reactive Oxygen species production and DNA damage [J]. *Molecular Ecology*, 2022, 31(23): 6040–6052.
- [8] Martínez-Reyes I, Cardona LR, Kong H, et al. Mitochondrial ubiquinol oxidation is necessary for tumour growth [J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 288–292.
- [9] Xiao S, Nai-Dong W, Jin-Xiang Y, et al. ANGPTL4 regulate glutamine metabolism and fatty acid oxidation in nonsmall cell lung cancer cells [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022, 26(7): 1876–1885.
- [10] Smyth GK, Michaud J, Scott HS. Use of within-array replicate spots for assessing differential expression in microarray experiments [J]. *Bioinformatics*, 2005, 21(9): 2067–2075.
- [11] Rath S, Sharma R, Gupta R, et al. MitoCarta3.0: an updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations [J]. *Nucleic Acids Research*, 2021, 49(D1): D1541–D1547.
- [12] Li TW, Fu JX, Zeng ZX, et al. TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells [J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(W1): W509–W514.
- [13] Chen F, Wang Y, Zhang X, et al. Five hub genes contributing to the oncogenesis and trastuzumab-resistance in gastric cancer [J]. *Gene*, 2023, 851: 146942.
- [14] Zou Y, Xie J, Zheng S, et al. Leveraging diverse cell-death patterns to predict the prognosis and drug sensitivity of triple-negative breast cancer patients after surgery [J]. *International Journal of Surgery*, 2022, 107: 106936.
- [15] Blanche P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks [J]. *Medicine Statistics*, 2013, 32(30): 5381–5397.
- [16] Zou YT, Zou X, Zheng SQ, et al. Efficacy and predictive factors of immune checkpoint inhibitors in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2020, 12: 1758835920940928.
- [17] Bele T, Turk T, Krizaj I. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: Limitations and prospects [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(1): 166875.
- [18] Meyer MB, Lee SM, Towne JM, et al. In vivo contribution of Cyp24a1 promoter vitamin D response elements [J]. *Endocrinology*, 2024, 12: bqae134.
- [19] Huang W, Ray P, Ji WB, et al. The cytochrome P450 enzyme CYP24A1 increases proliferation of mutant KRAS-dependent lung adenocarcinoma Independent of its catalytic activity [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2020, 295(18): 5906–5917.
- [20] Duong MQ, Gadet R, Treilleux I, et al. Nrh L11R single nucleotide polymorphism, a new prediction biomarker in breast cancer, impacts endoplasmic reticulum-dependent Ca²⁺ traffic and response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(6): 392.
- [21] Pervushin NV, Kopeina GS, Zhivotovsky B. Bel-B: an "unknown" protein of the Bel-2 family [J]. *Biology Direct*, 2023, 18(1): 69. [22] Zhao L, Gao J, Chen G, et al. Mitochondria dysfunction in airway epithelial cells is associated with type 2-low asthma [J]. *Frontiers in Genetics*, 2023, 14: 1186317.
- [23] Yazdani B, Jazini M, Jabbari N, et al. Altered expression level of ACSM5 in breast cancer: An integrative analysis of tissue biomarkers with diagnostic potential [J]. *Gene Reports*, 2021, 22: 100992.

收稿日期: 2024-10-12