

本文引文格式:王子真,陈鹤,陶香香,等.整合基因组与转录组的AMT基因泛癌生物信息学分析[J].右江民族医学院学报,2026,48(1):56-66.

【论著与临床报道】

## 整合基因组与转录组的AMT基因泛癌生物信息学分析

王子真,陈鹤,陶香香,张瑶,芮雨童,陈冰  
(皖南医学院病理教研室,安徽 芜湖 241002)

**摘要:**目的 通过泛癌分析系统揭示氨基甲基转移酶(aminomethyltransferase, AMT)基因在肿瘤发生发展中的作用,评估其作为肿瘤诊疗中新型分子生物标志物的潜力。方法 基于TCGA、GTEx等公共数据库,整合多组学数据,采用孟德尔随机化分析、差异表达分析、生存分析、功能富集、免疫微环境评估及药物敏感性预测等方法,系统研究AMT在33种肿瘤中的表达模式、突变特征、临床相关性及其与肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)和免疫浸润的关联。结果 AMT在13种肿瘤中低表达,其高表达与肾透明细胞癌(KIRC)等患者的总生存期延长相关( $P < 0.05$ ),且表达水平与肿瘤分期、年龄及性别等临床特征相关( $P < 0.05$ )。分子机制上,AMT表达与TMB、MSI评分呈癌种特异性关联。免疫微环境分析揭示AMT高表达与活化的免疫细胞负相关,而与静息态免疫细胞正相关。功能富集表明AMT参与细胞周期调控、代谢重编程和DNA损伤修复通路。药物敏感性分析筛选出12种与AMT表达正相关的治疗药物( $P < 0.05$ ),并预测氯米芬等4种潜在靶向药物。突变谱分析显示AMT在泛癌中以错义突变为主,主要富集于GCV\_T结构域。蛋白质互作网络发现AMT与叶酸代谢酶(MTHFD2、SHMT2)密切相关,且共表达基因NICN1在10种肿瘤中具有预后价值。结论 AMT在泛癌中具有显著的表达特征与临床预后相关性,具备作为预后标志物和潜在治疗靶点的价值,为癌症精准诊疗提供新策略。

**关键词:**AMT基因;泛癌分析;预后;药敏;生物标志物

中图分类号:R730.5 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2026)01-0056-11  
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.01.010

### Pan-cancer bioinformatics analysis of AMT gene by integrating genomic and transcriptomic data

WANG Zizhen, CHEN He, TAO Xiangxiang, ZHANG Yao, RUI Yutong, CHEN Bing

(Pathology Teaching and Research Section, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To systematically elucidate the role of aminomethyltransferase (AMT) gene in tumorigenesis and progression through pan-cancer analysis and evaluate its potential as a novel molecular biomarker for cancer diagnosis and treatment. **Methods** Data from public databases including TCGA and GTEx were analyzed through multi-omics integration to investigate AMT's expression patterns, mutational characteristics, clinical relevance, and associations with tumor mutation burden (TMB), microsatellite instability (MSI), and immune infiltration across 33 cancer types, using Mendelian randomization, differential expression analysis, survival analysis, functional enrichment, immune microenvironment assessment, and drug sensitivity prediction. **Results** AMT was downregulated in 13 cancers, and its high expression correlated with prolonged overall survival patients with kidney renal clear cell carcinoma (KIRC) and other malignancies ( $P < 0.05$ ). Expression levels were associated with tumor stage, age, and sex ( $P < 0.05$ ). Mechanistically, AMT expression exhibited cancer type-specific correlations with TMB and MSI scores. Immune microenvironment analysis revealed that high AMT expression negatively correlated with activated immune cells but positively correlated with resting immune cells. Functional enrichment indicated AMT's involvement in cell cycle regulation, metabolic reprogramming and DNA damage repair pathways. Drug sensitivity analysis identified 12 therapeutic agents positively associated with AMT expression ( $P < 0.05$ ), predicting four potential targeted drugs

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(202410368022);皖南医学院校级科学研究项目(WK2024XS02)

第一作者:王子真,大学生, E-mail:3110787436@qq.com

通讯作者:陈冰,硕士,教授,研究方向:肿瘤病理学, E-mail:chenbing@wnmc.edu.cn

such as clomiphene. Mutational profiling showed that AMT predominantly harbored missense mutations, particularly enriched in the GCV\_T domain. Protein-protein interaction networks demonstrated AMT's strong association with folate metabolism enzymes (MTHFD2, SHMT2), while co-expressed gene NICN1 exhibited prognostic significance in 10 cancers. **Conclusion** AMT's pan-cancer expression pattern correlates with clinical prognosis, serving as both a prognostic marker and potential therapeutic target, thus providing a new strategy for precision cancer medicine.

**Key words:** AMT gene; pan-cancer analysis; prognosis; drug sensitivity; biomarker

据国际癌症研究机构 2020 年统计数据显示,新增癌症病例约 2 000 万例,死亡病例达 1 000 万例<sup>[1]</sup>,恶性肿瘤已成为 57 个国家的首要死亡原因<sup>[2]</sup>。值得注意的是,中国的癌症流行特征正逐步趋同于发达国家模式<sup>[3]</sup>,寻找新型泛癌生物标志物已成为癌症防治领域的关键突破口<sup>[4]</sup>。因此,加强癌症生物标志物的基础研究及临床转化应用,将成为未来癌症诊疗体系的核心发展方向。氨基甲基转移酶(aminomethyltransferase, AMT),该酶是甘氨酸裂解系统(Glycine Cleavage System, GCS)的核心功能组分<sup>[5]</sup>。研究表明<sup>[6]</sup>,AMT 功能缺陷是非酮症性高甘氨酸血症这一常染色体隐性遗传代谢病的致病机制。中国人群中发现的 AMT 新发突变导致蛋白质截短,与甘氨酸升高和呼吸衰竭相关<sup>[7]</sup>。这些临床表现可能与甘氨酸在血液、脑脊液及中枢神经系统中的异常蓄积有关。鉴于甘氨酸代谢异常在多种恶性肿瘤如多发性骨髓瘤和淋巴瘤中呈现显著关联<sup>[8]</sup>,提示 AMT 可能通过调控甘氨酸代谢参与肿瘤发生与发展。然而,目前尚缺乏对 AMT 在泛癌水平上的系统性研究。为系统解析 AMT 在肿瘤发生发展中的潜在作用,本研究整合癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)、基因型-组织表达计划(Genotype-Tissue Expression project, GTEx)及 UCSC Xena 基因组数据分析平台(UCSC Xena)等多组学数据库,采用生物信息学方法全面评估 AMT 在 33 种肿瘤中的表达模式、预后意义、基因组变异特征、启动子甲基化状态以及与肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)的相关性;通过功能富集与免疫浸润分析揭示其潜在分子机制与免疫微环境调控作用;并进一步构建蛋白质互作网络、筛选相关靶向药物,旨在为 AMT 作为新型癌症生物标志物和治疗靶点提供理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 孟德尔随机化分析 采用 SMR 软件整合 GTEx v8 脾脏组织 eQTL 数据与 FinnGen R12 4 种癌症 GWAS 数据(finngen\_R12\_C3\_PROSTATE\_EXALLC; finngen\_R12\_CD2\_INSITU\_CERVIX\_UTERI\_EXALLC; finngen\_R12\_C3\_BRONCHUS\_LUNG\_EXALLC; finngen\_R12\_C3\_PANCREAS\_EXALLC),基于汇总结果进行孟德尔随机化分析。设定显著性阈值( $P_{SMR} < 0.05$ )并通过 HEIDI 检验

( $P_{HEIDI} > 0.05$ )排除多效性干扰。针对 AMT 基因进行顺式 eQTL 分析,通过散点图展示其表达水平与癌症风险的因果关系。

1.2 AMT 的表达 基于 UCSC Xena 数据库(<https://xena.ucsc.edu/>)获取 TCGA 项目中 33 种肿瘤的基因表达谱数据,采用 Perl 脚本标准化处理提取 AMT 基因的表达量数据。使用 R 进行统计分析,运用 Wilcoxon 秩和检验比较肿瘤与正常组织的表达差异,并利用 ggpubr 包可视化箱线图。同时整合人类蛋白质图谱(Human Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/>)整合 AMT 基因的转录组和蛋白质组表达数据,可视化 AMT 的表达。

1.3 AMT 生存分析 整合临床预后数据,并以 AMT 基因表达中位值为界将患者分为高/低表达组。构建多因素 Cox 比例风险模型评估分组与总生存、疾病相关生存、无病间隔生存和无进展生存指标的相关性,通过 forestplot 包可视化风险比;采用 survival 包进行 Kaplan-Meier 生存分析,通过 survminer 包可视化生存曲线。

1.4 AMT 表达的临床相关性分析 基于临床标准(AJCC 第 8 版 TNM 分期 I~IV 期、WHO 老年定义 65 岁界值)和基础人口学特征,采用 R 语言 limma 包分析 AMT 表达与疾病分期、年龄、性别的相关性,并通过 ggpubr 包进行箱线图可视化。

1.5 AMT 表达与 TMB 和 MSI 的相关性分析 TMB 评分通过统计 TCGA 中每位患者的非同义突变总数并除以 35 Mb 计算得出;基于 UCSC Xena 数据库的基因组变异数据,量化 MSI 评分。分析 AMT 表达与 TMB/MSI 的关联性:采用 Spearman 相关检验评估变量的相关性。

1.6 AMT 表达与肿瘤免疫细胞浸润的相关性分析 基于 R 语言 limma 和 estimate 包定量计算肿瘤微环境中 22 种免疫细胞浸润丰度,采用 Spearman 秩相关检验分析其与 AMT 表达水平的相关性;通过 TISIDB 数据库系统评估 AMT 与三类免疫调节分子(免疫抑制因子、免疫刺激因子、MHC 分子)的相关性。

1.7 AMT 的药物分析 利用 CellMiner(<https://discover.nci.nih.gov/cellminer/home.do>)下载药物敏感性数据和基因表达数据,分析 AMT 表达与药物

敏感性的关联;计算 AMT 表达与药物 IC<sub>50</sub> 值的 Pearson 相关系数,筛选显著相关( $P < 0.05$ ),并通过 ggplot2 包绘制散点图进行可视化。将肾乳头状细胞癌(KIRC)样本按 AMT 表达中位数分为高、低表达组,采用 limma 包进行差异分析,按 logFC 排序得到前 150 个正、负相关基因,通过 cMap 平台(<https://clue.io/>)进行小分子药物预测。利用 Enrichr(<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>)的 DSigDB 数据库对 AMT 进行药物预测分析。对两个平台获得的前 250 候选药物列表进行韦恩交集分析。

1.8 AMT 基因富集分析 基于 GSEA 数据库获取标准 GO 和 KEGG 注释数据集,采用 limma 包进行差异表达分析,通过 org.Hs.eg.db 完成 Entrez ID 转换与基因注释,利用 clusterProfiler 实施 FDR 校正的功能富集分析,并运用 enrichplot 实现 GSEA 富集结果的可视化,分析目标基因集的生物学功能特征。

1.9 多组学数据分析 AMT 在泛癌中的分子变异 基于 cBioPortal 数据库(<https://www.cbioportal.org/>)构建 AMT 基因的泛癌突变谱,定量分析其跨癌种突变频率分布特征,并精确定位关键功能结构域的氨基酸变异位点;应用 UALCAN 平台(<http://ualcan.path.uab.edu>)进行肿瘤组织与正常对照的启动子甲基化水平[TSS200,TSS1500]比较分析。

1.10 AMT 的亚细胞定位与进化保守性分析 进入 HPA 数据库,搜索 AMT 基因进入对应条目,在“SUBCELL”模块下进行免疫荧光定位分析。通过

UCSC 数据库(<https://genome-cancer.ucsc.edu/>)可视化脊椎动物中的 TGS1 基因保守性。

1.11 AMT 相关基因分析 基于 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)采用高置信度阈值( $>0.9$ )筛选核心互作蛋白,对排名前 10 的相互作用蛋白构建 AMT 蛋白互作网络,随后降低置信度阈值到 0.4 得到前 150 互作蛋白的基因。GEPIA2 工具(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)分析 TCGA 数据获得与 AMT 表达相关的前 100 个基因,取两基因集的交集进行相关性分析和泛癌分析。

1.12 统计学分析 本研究使用 SMR 软件(v1.3.1,<https://yanglab.westlake.edu.cn/software/smr/#Overview>)<sup>[9]</sup>进行孟德尔随机化分析,Strawberry Perl(v5.38.2.2)进行数据预处理,运用 R(v4.4.1)完成统计分析与可视化。差异表达采用 Wilcoxon 秩和检验;生存分析运用中位数分组与 Log-rank 检验;临床相关性采用 Kruskal-Wallis 检验;免疫微环境通过 ESTIMATE 算法结合线性回归分析;免疫细胞浸润采用支持向量回归与置换检验;功能富集基于 GSEA 与置换检验。以  $P < 0.05$  为显著性标准。

## 2 结果

2.1 脾脏中的 eQTL 数据分析 SMR 分析共鉴定出 408 个前列腺癌相关基因、223 个宫颈癌相关基因、301 个肺癌相关基因及 203 个胰腺癌相关基因,AMT 为唯一跨癌种关联基因。cis-eQTL 分析表明,AMT 表达水平与 4 种癌症风险均呈负相关(见图 1)。

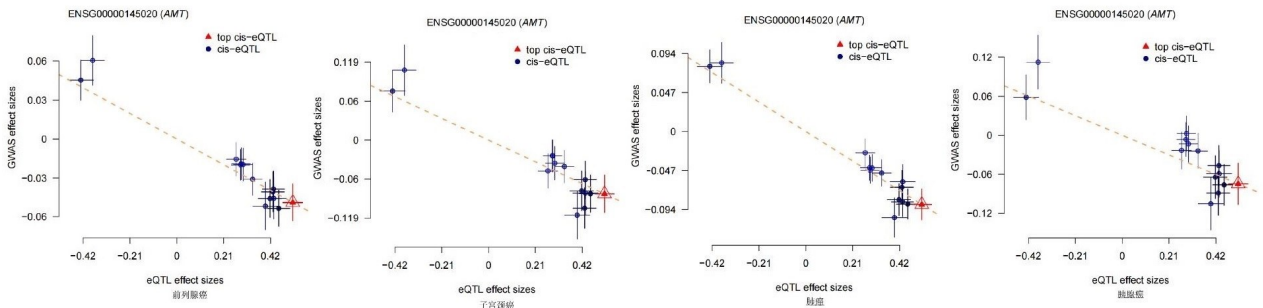
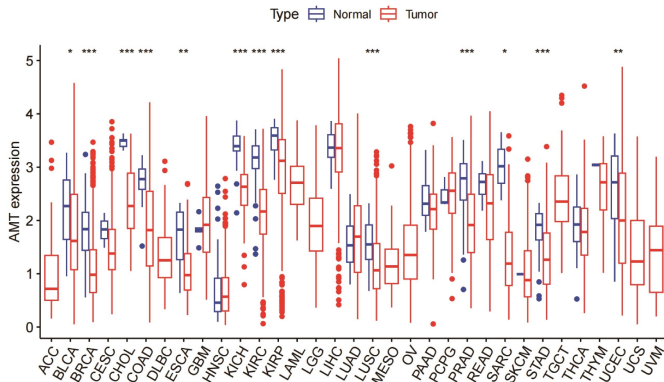


图 1 AMT 基因与 4 种癌症的 SMR 分析的散点图

2.2 AMT 的泛癌差异分析与表达 单基因泛癌差异分析得到的结果发现(见图 2A),AMT 在膀胱尿路上皮癌(BLCA)、乳腺浸润癌(BRCA)、胆管癌(CHOL)、结肠癌(COAD)、食管癌(ESCA)、肾嫌色细胞癌(KICH)、肾透明细胞癌(KIRC)、肾乳头状细胞癌(KIRR)、肺鳞癌(LUSC)、前列腺癌(PRAD)、肉瘤(SARC)、胃癌(STAD)和子宫内膜癌(UCEC)13 种肿瘤中,其表达水平低于正常组织( $P < 0.05$ )。此外基于 HPA 数据库的多组学数据的结果(见图 2B)得到 AMT 的 mRNA 及蛋白质表达呈现器官特异性分布特征。

2.3 AMT 表达与患者预后的相关性 多因素 Cox 回归分析表明,AMT 表达水平是肾细胞癌患者的独立预后因素。在 KIRC 中,AMT 高表达与总生存期延长(见图 3A,  $P < 0.001$ )、疾病特异性生存风险降低(见图 3B,  $P < 0.001$ )及无进展生存期改善(见图 3C,  $P = 0.025$ )显著相关;KIRC 中,AMT 高表达与疾病特异性生存风险降低( $P = 0.011$ )和无进展生存期良好( $P = 0.039$ )具有相关性。此外,在 BLCA、LUAD 等肿瘤中 AMT 高表达的患者较低表达的患者,表现出更长的生存期。在无病间隔生存分析中(见图 3D),AMT 表达与其相关性不显著。

A

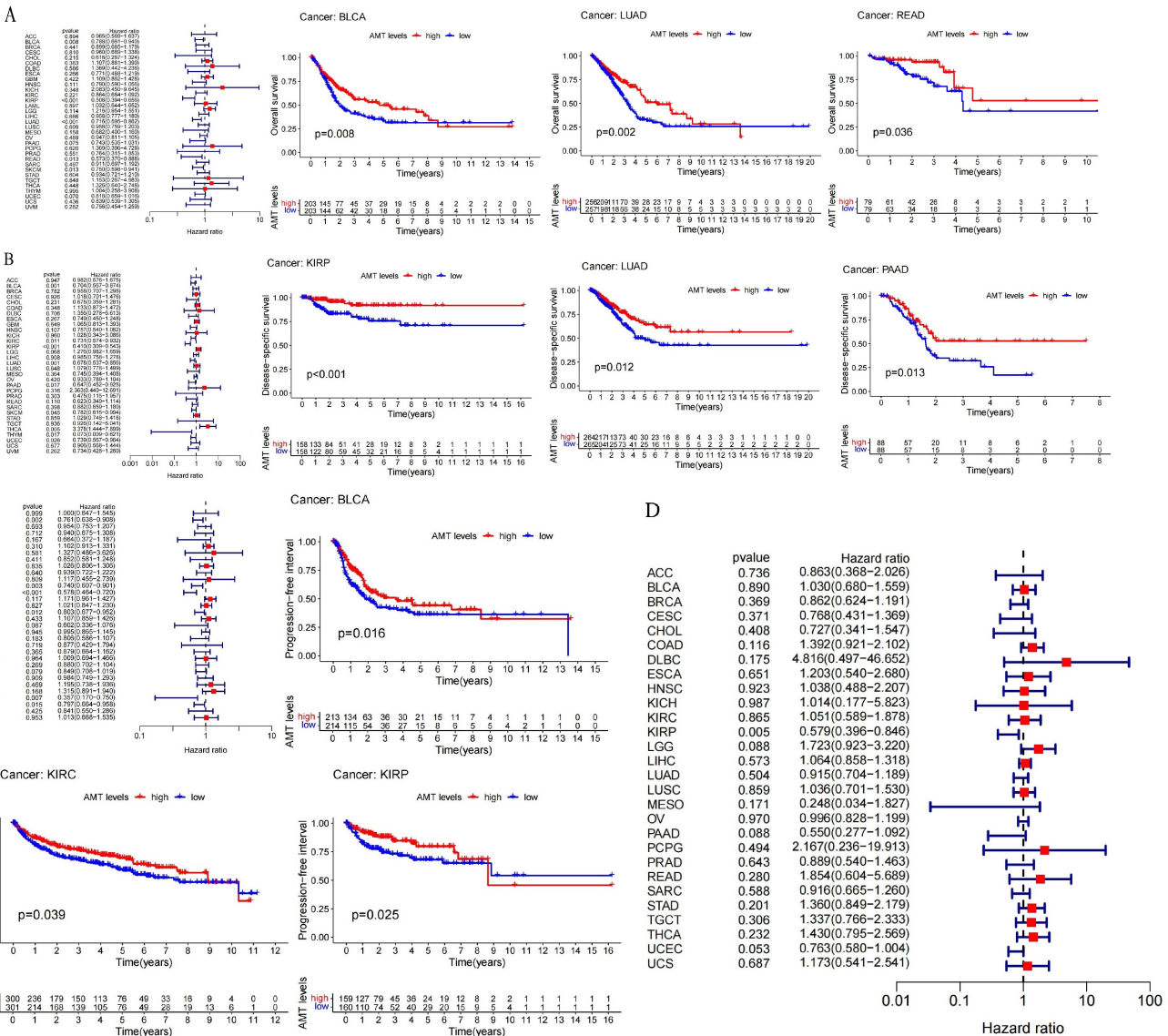


B



注:A为 AMT 在肿瘤组织与正常组织中的表达差异;B为 AMT mRNA 及蛋白在人体各组织器官中的表达谱。

图2 AMT 的泛癌差异分析与表达

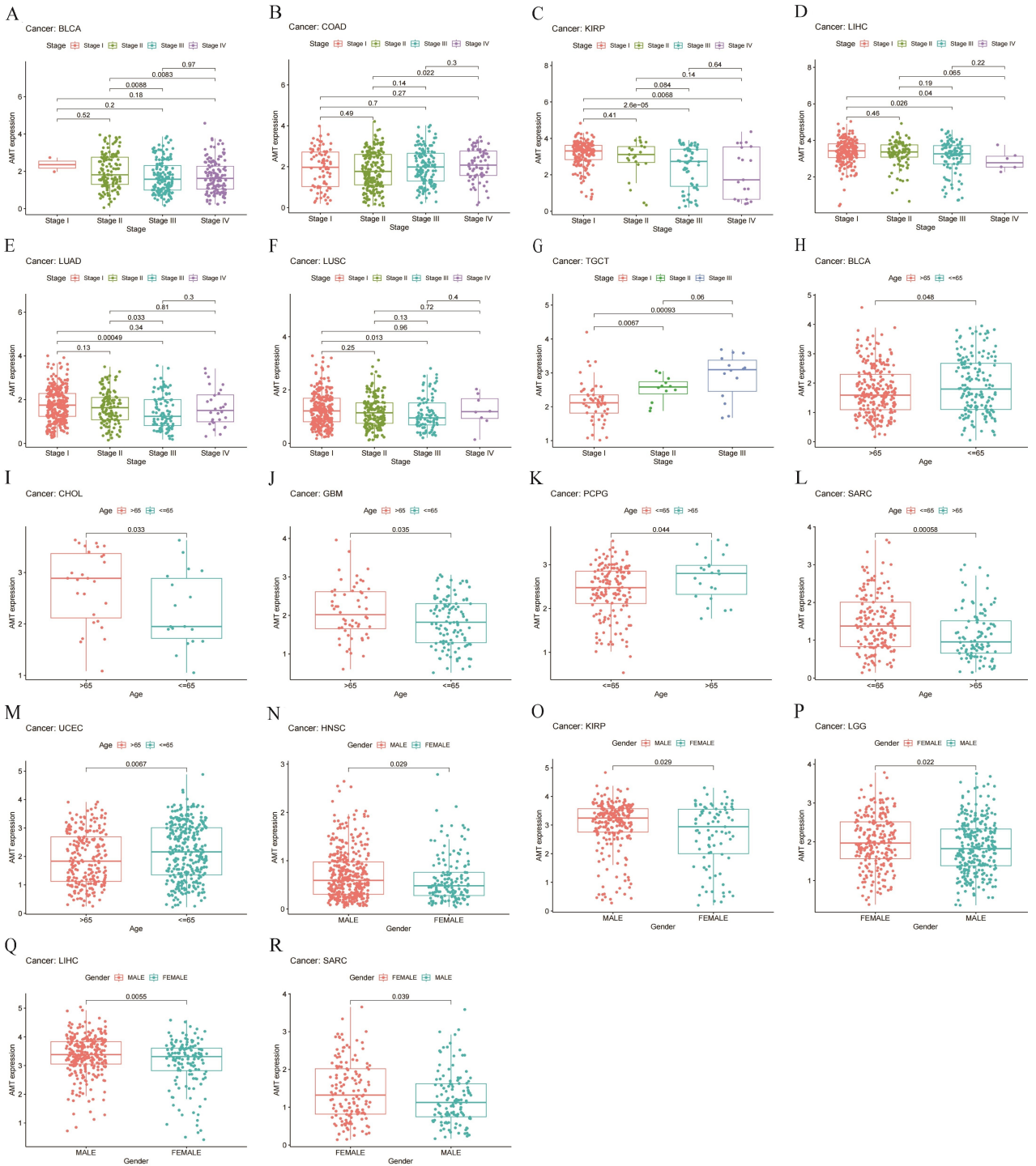


注:A为 AMT 表达与 33 种肿瘤总生存的分析;B为 AMT 表达与 33 种肿瘤疾病特异性生存的分析; C 为 AMT 表达与 33 种肿瘤无进展生存的分析;D 为 AMT 表达与 33 种肿瘤无病间隔生存的分析。

图3 AMT 表达与总生存的相关性

2.4 AMT 表达的临床相关性 临床特征与 AMT 表达的相关性分析显示,肿瘤分期在 BLCA、COAD、KIRP 等 7 种肿瘤中与 AMT 表达水平显著相关(见图 4A~图 4G),主要表现为 I~III 期与 II~IV 期间表达差异 ( $P < 0.05$ )。年龄因素分析发现(见图 4H~图 4M),65 岁以上患者在 BLCA ( $P = 0.048$ )、CHOL ( $P = 0.033$ )、胶质母细胞瘤 (GBM) ( $P = 0.035$ ) 等 6 种

肿瘤中 AMT 表达水平显著升高 ( $P < 0.05$ );性别差异分析表明(见图 4N~图 4R),男性患者在头颈鳞状细胞癌 (HNSC) ( $P = 0.029$ )、KIRP ( $P = 0.029$ )、脑低级别胶质瘤 (LGG) ( $P = 0.022$ )、肝细胞肝癌 (LIHC) ( $P = 0.0055$ ) 和 SARC ( $P = 0.039$ ) 中的 AMT 表达显著高于女性患者 ( $P < 0.05$ )。

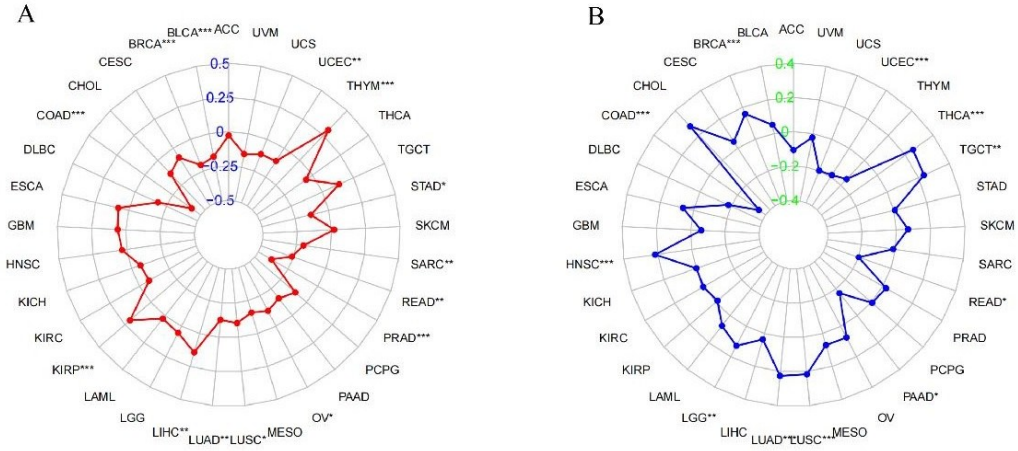


注:A~G 为 AMT 表达与肿瘤分期之间的关系;H~M 为 AMT 表达与患者年龄之间的关系;N~R 为 AMT 表达与患者性别之间的关系。

图 4 AMT 表达与临床表型的相关性

2.5 AMT 表达与 TMB 和 MSI 的相关性 评估 AMT 基因表达水平与 TMB 及 MSI 的相关性得到: AMT 表达与 TMB 评分在 KIRC、LIHC 及胸腺癌 (THYM) 中呈正相关 ( $P < 0.01$ ), 在 BLCA ( $P < 0.001$ )、BRCA ( $P < 0.001$ ) 及 COAD ( $P < 0.001$ ) 等

11 种肿瘤中呈负相关(见图 5A)。同时, AMT 表达与 MSI 评分在 BRCA ( $P < 0.001$ )、HNSC ( $P < 0.001$ ) 及 LGG ( $P < 0.01$ ) 等 7 种肿瘤中呈正相关, 在 COAD、UCEC 及直肠腺癌 (READ)、胰腺癌 (PAAD) 中呈负相关(见图 5B,  $P < 0.05$ )。

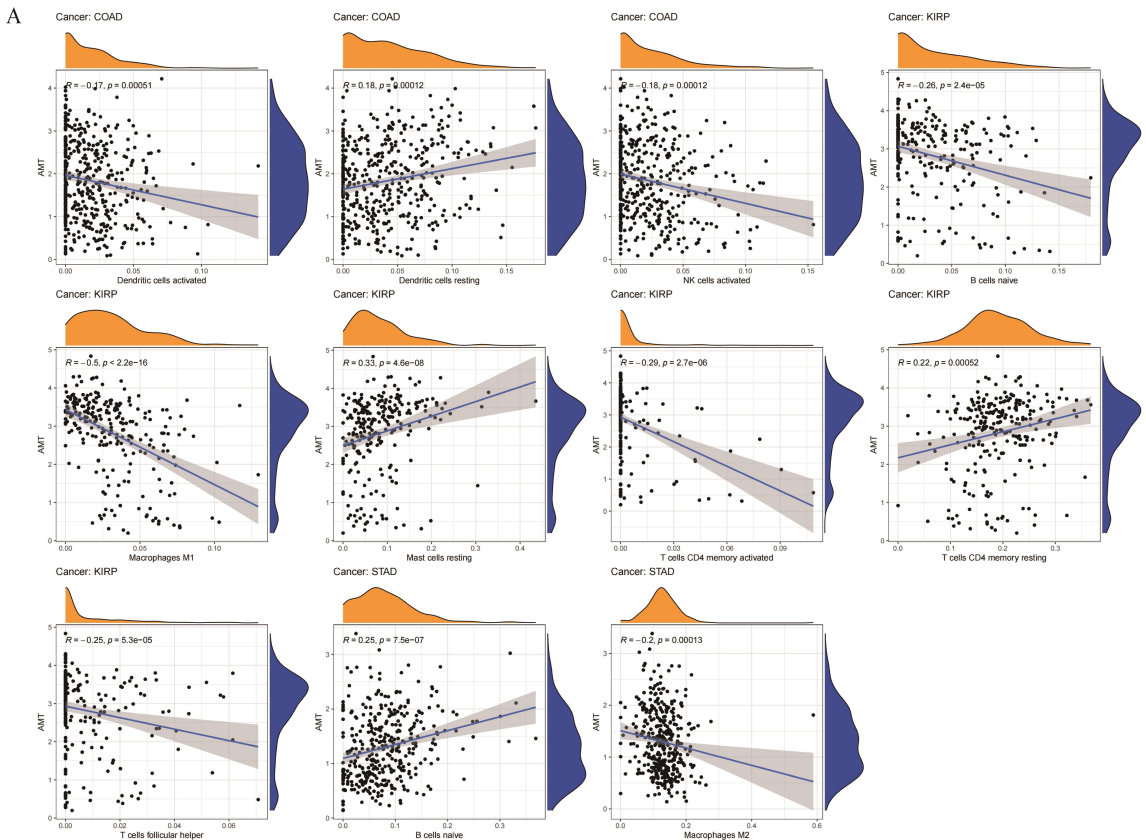


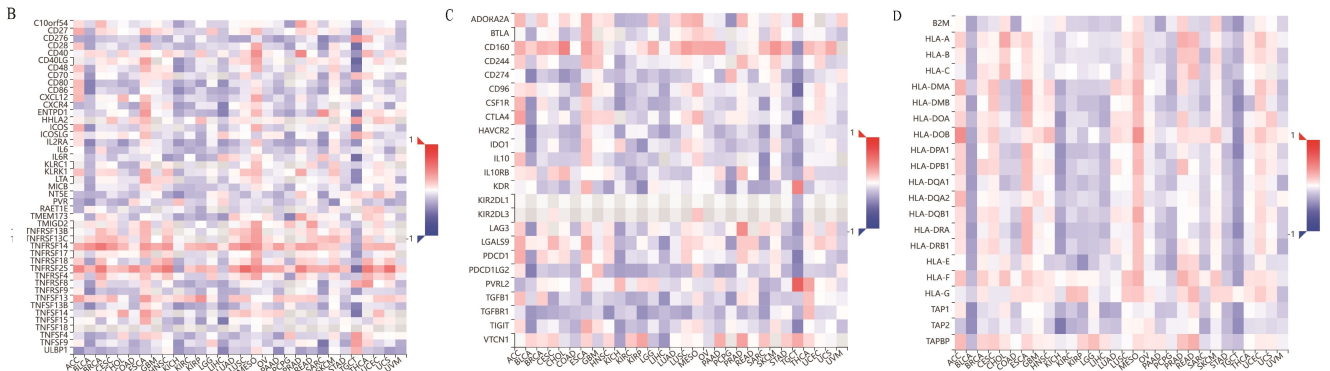
注:A 为 AMT 表达与 TMB 的关系;B 为 AMT 表达与 MSI 的关系。\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 5 AMT 表达与 TMB、MSI 分析

2.6 AMT 表达与肿瘤免疫细胞浸润的相关性 免疫细胞研究显示(见图 6A) AMT 表达在 COAD、KIRC 和 STAD 中与 M1 巨噬细胞、NK 细胞等活化的免疫细胞呈负相关 ( $P < 0.001$ ), 与静息树突细胞、记忆  $CD4^+$  T 细胞等静息态细胞呈正相关 ( $P < 0.001$ )。

免疫相关基因热图表明, AMT 高表达与 TNFRSF18、TNFRSF4 及 TNFSF18 等促炎性检查点基因呈正相关(见图 6B); 与 IDO1 和 PDCD1LG2 等免疫代谢抑制因子呈负相关(见图 6C); 与非经典 MHC 分子表达的关联呈异质性(见图 6D)。



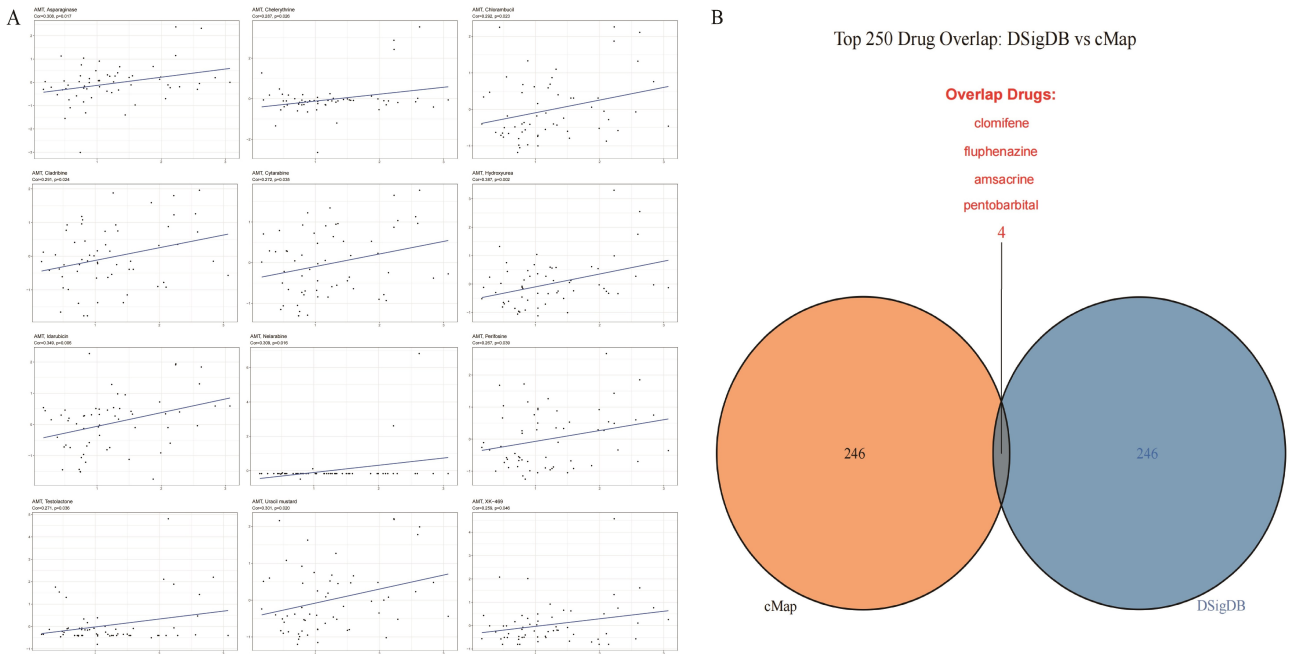


注:A为 AMT 表达与免疫细胞浸润的特征分析;B为 AMT 表达与免疫刺激相关基因的热图; C为 AMT 表达与免疫抑制相关基因的热图;D为 AMT 表达与 MHC 相关基因的热图。

图 6 AMT 表达与免疫组学的相关性

2.7 AMT 的药物分析 药敏相关性分析结果表明(见图 7A),AMT 表达与天冬酰胺酶 ( $P = 0.017$ )、白屈菜红碱 ( $P = 0.026$ )及苯丁酸氮芥 ( $P = 0.023$ )等

12 种化疗药物的敏感性呈正相关。cMap 和 DSigDB 之间有 4 种重叠的预测药物(见图 7B):氯米芬、氟奋乃静、安吲啶和戊巴比妥。

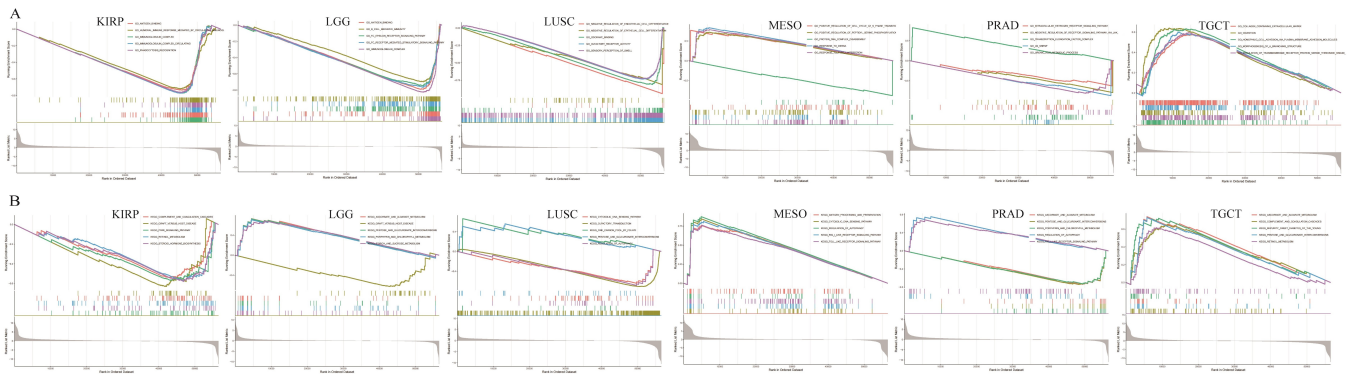


注:A为 AMT 表达与药物敏感性的相关性;B为 DSigDB 与 cMap 结果交集分析的韦恩图。

图 7 AMT 的药物分析

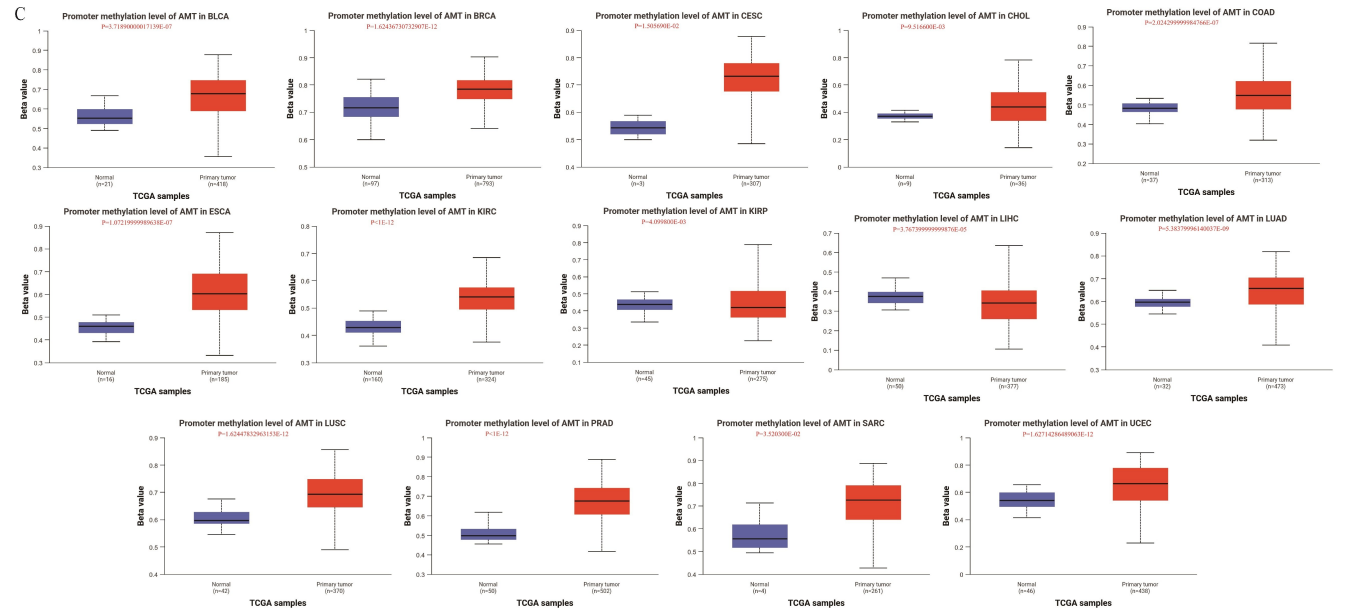
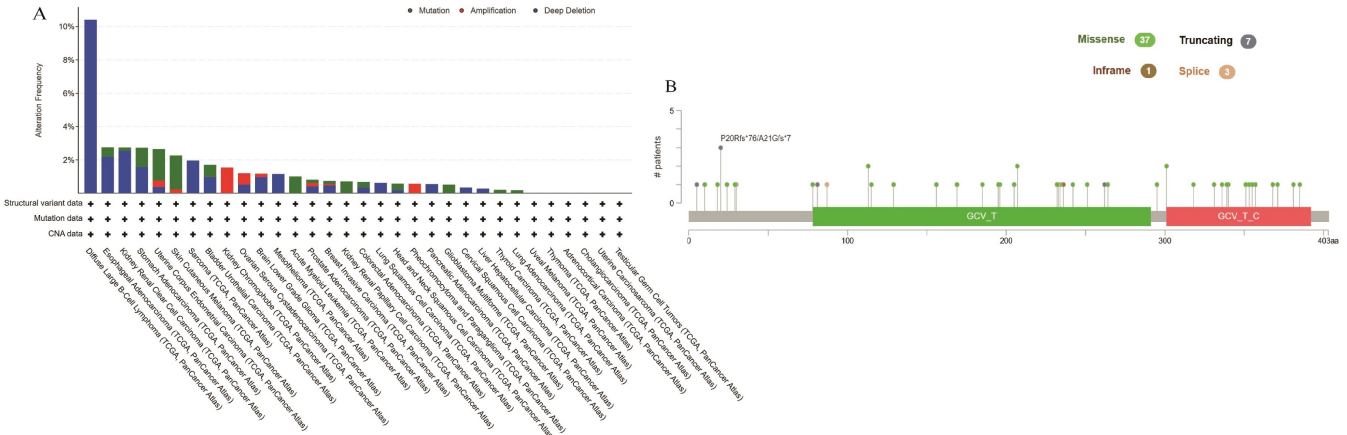
2.8 AMT 基因富集分析 GO 分析结果显示(见图 8A),AMT 在肿瘤组织中显著富集于细胞周期调控、应激响应及代谢重编程等核心生物学过程,具体涉及有丝分裂调控、DNA 复制、缺氧应答、内质网应激、糖酵解和脂肪酸代谢等关键环节。KEGG 通路分析揭示(见图 8B),AMT 关联的核心通路具有肿瘤特异性:在 LUSC 中特异性富集于一碳化合物代谢,在 KIRR 中特异性富集于 PPAR 信号通路;广谱性通路则涵盖细胞周期调控、代谢重塑、免疫响应、氧化应激、细胞凋亡、DNA 损伤修复及信号转导等多个关键生物学过

程。  
 2.9 AMT 基因在泛癌中的变异特征 基于 cBioPortal 平台对 AMT 基因在泛癌中的突变特征进行系统分析,结果显示其主要突变类型包括错义突变和截短突变,剪切位点突变及框内插入缺失亦有分布(见图 9A);蛋白质结构域分析显示 GCV\_T 和 GCV\_T\_C 区域为高频突变热点(见图 9B)。表观组学分析(见图 9C)显示 AMT 启动子在 BLCA、BRCA、宫颈鳞癌(CESC)等 13 种肿瘤中较相应正常组织呈现 ( $P < 0.01$ )高甲基化特征。



注:A为 AMT 的 GO 功能注释;B为 AMT 的 KEGG 通路分析。

图 8 AMT 的富集分析

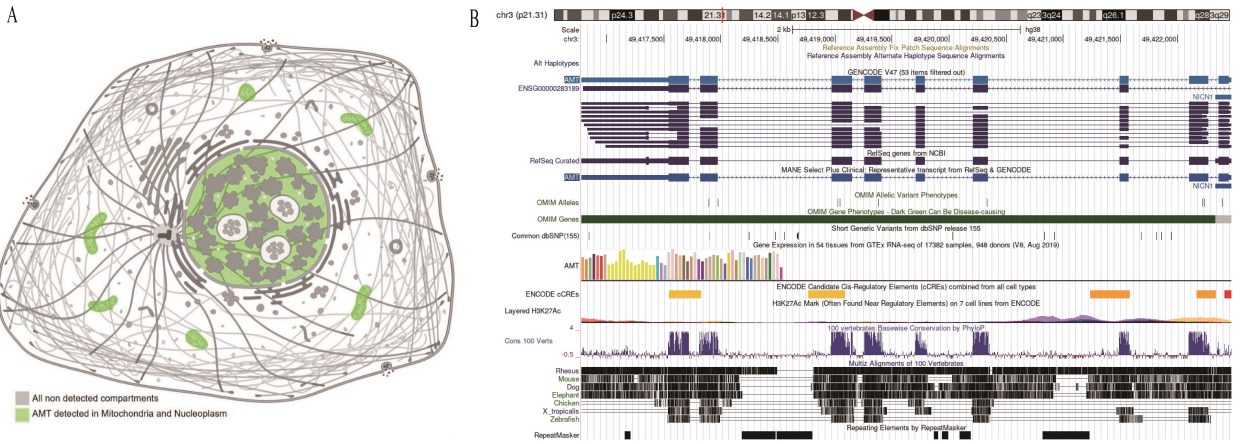


注:A为基于 TCGA 泛癌数据得到的 AMT 突变条形图;B为跨蛋白质结构域的 AMT 突变棒糖图;C为 AMT 在正常组织与肿瘤组织中与启动子甲基化的相关性。

图 9 AMT 基因的变异

2.10 AMT 的亚细胞定位与进化保守性 AMT 蛋白主要定位于线粒体和核质区(见图 10A)。基因组定位分析表明,AMT 基因定位于 3p21.31 位点,系统进

化分析显示其在脊椎动物中具有高度保守的共线性特征及序列同源性(见图 10B)。

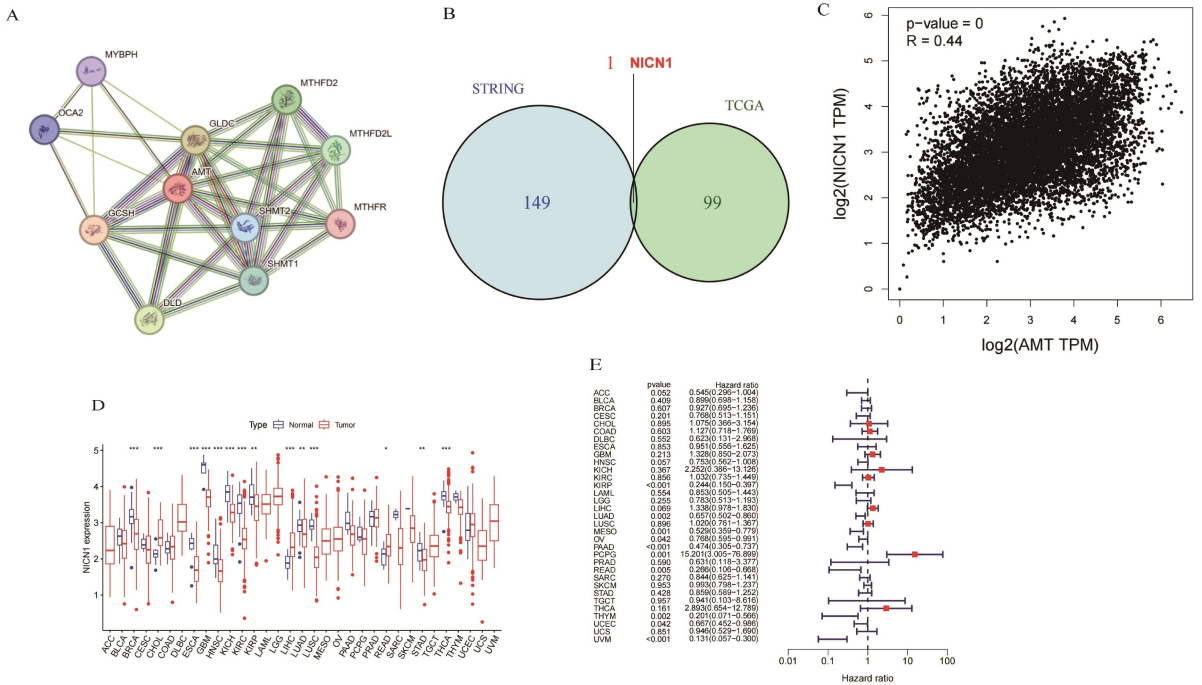


注:A为AMT的亚细胞定位分析;B为AMT在人类染色体上的定位与脊椎动物中的保守分析。

图 10 AMT 的亚细胞定位与进化保守性

2.11 蛋白质-蛋白质相互作用网络 通过 STRING 筛选出与 AMT 相互作用的 10 个关键蛋白(见图 11A): OCA2、MYBPH、GLDC、MTHFD2、MTHFD2L、MTHFR、GCSH、SHMT1、SHMT2 和 DLD。结果显示 AMT 作为核心节点与叶酸代谢关键酶、甘氨酸代谢相关蛋白及氧化应激调节因子形成密集蛋白互作网络。韦恩交集分析得到 NICN1 为共有基因(见

图 11B),其表达与 AMT 的表达呈正相关(见图 11C)。差异表达分析显示,NICN1 在 BRCA、CHOL、ESCA 等 14 种肿瘤中与正常组织表达存在差异(见图 11D);生存分析表明,NICN1 表达与 KIRC、LIHC 和 LUAD 等 10 种肿瘤患者总生存期具有统计学相关性(见图 11E)。



注:A为AMT的蛋白质-蛋白质相互作用网络;B为STRING与GEP1A2相关基因交集分析的韦恩图;C为AMT表达与NICN1表达的相关性分析;D为NICN1基因的泛癌差异分析;E为NICN1在泛癌中的总生存分析。

图 11 AMT 相关基因分析

### 3 讨论

人类 AMT 基因编码的蛋白是 GCS 的 T 蛋白组件,负责催化甘氨酸降解过程中的氨基甲基转移反应,对甘氨酸的彻底分解至关重要。AMT 最早通过分子克隆等方式从人胎盘 cosmid 基因组文库中分离出

来<sup>[10]</sup>,其定位于染色体 3p21.31 区域与本研究的生物信息学分析结果一致。本研究发现,AMT 在包括 BLCA、BRCA、STAD 等 13 种肿瘤中普遍存在低表达,且其表达与 BLCA、KIRC 等多种肿瘤患者的总生存期、疾病特异性生存和无进展生存延长相关,但与无

病间隔生存无统计学关联,提示 AMT 可能通过抑制扩散改善预后。值得注意的是,在肾细胞癌等 7 种肿瘤中,AMT 表达与临床分期呈显著负相关,表现为早期肿瘤中表达较高,随着疾病进展表达逐渐下调。鉴于抑癌基因失活可促进肿瘤细胞的生长和存活<sup>[11]</sup>,AMT 的表达特征符合抑癌基因的典型行为模式。本研究结果提示,AMT 不仅可作为预后生物标志物,更可能通过调控关键代谢通路直接参与肿瘤的发生与发展进程。

既往研究主要集中在 AMT 基因突变导致非酮症性高甘氨酸血症的致病机制<sup>[12]</sup>,对其在肿瘤中的分子变异特征及功能影响了解甚少。本研究通过泛癌多组学分析发现,AMT 在多种肿瘤中存在高频错义突变且启动子区域呈现显著高甲基化状态,其高频错义突变可能直接损害氨基甲基转移酶的催化功能,扰乱甘氨酸代谢稳态。启动子高甲基化在多种疾病尤其是癌症的发生发展中具有重要作用<sup>[13]</sup>,而本研究在 KIRC 等 14 种肿瘤中均观察到 AMT 启动子的高甲基化状态。该表观遗传修饰可通过阻碍转录因子与启动子结合,抑制转录起始过程,从而导致基因表达下调<sup>[14]</sup>,这为 AMT 在多种肿瘤中的普遍低表达提供机制解释。并且,AMT 表达与 TMB/MSI 的关联模式因癌种而异,暗示 AMT 可能在不同肿瘤微环境中以差异化方式参与维持基因组稳定性,可能涉及 DNA 损伤应答、错配修复等关键通路<sup>[15]</sup>。这些发现为 AMT 作为肿瘤治疗潜在靶点提供理论依据。

癌症的发生源于基因表达异常,通过多种信号通路紊乱破坏细胞增殖、分化和凋亡的稳态,并增强肿瘤细胞在免疫微环境中的竞争优势,最终驱动肿瘤形成<sup>[16]</sup>。功能富集分析表明,AMT 显著参与细胞周期调控、一碳代谢、PPAR 信号通路及 DNA 损伤修复等关键生物学过程。蛋白质互作网络分析进一步揭示,AMT 与叶酸代谢关键酶形成紧密的功能模块,提示其通过协调核苷酸合成与表观遗传调控,维持基因组稳定性来抑制肿瘤细胞异常增殖<sup>[17]</sup>。NICN1 是一种蛋白质编码基因,既往研究提示其与 HIV-1 潜伏期相关<sup>[18]</sup>。本研究发现其在多种肿瘤中存在差异表达并与患者生存显著相关,提示 NICN1 可能参与肿瘤的发生与发展。NICN1 与 AMT 表达呈显著正相关,表明二者可能共同参与调控细胞周期或代谢重编程等关键生物学过程,进而影响肿瘤预后。亚细胞定位分析显示 AMT 主要定位于线粒体,与其在 GCS 中的酶功能一致<sup>[19]</sup>,再次预测 AMT 可能通过调控线粒体一碳代谢核心途径参与维持基因组稳定性与细胞代谢稳态过程。值得注意的是,这些代谢通路的调控与免疫微环境存在紧密关联,表明 AMT 可能通过一碳代谢在基因组稳定性与免疫微环境之间起到关键连接作用。具

体而言,AMT 既可经由强化一碳代谢及叶酸依赖的 DNA 修复通路来增强肿瘤细胞的基因组稳定性,又能通过维持一碳代谢稳态以保障谷胱甘肽等免疫相关代谢物的平衡,进而支持免疫细胞功能,塑造抗肿瘤免疫微环境来抑制肿瘤进展<sup>[20]</sup>。免疫相关基因分析进一步支持该机制:AMT 表达与免疫刺激因子呈正相关,而与免疫抑制因子呈负相关。这种表达模式提示 AMT 可能通过双重机制重塑免疫微环境,即一方面上调共刺激分子,另一方面下调免疫检查点分子,从而推动微环境向抗肿瘤状态转化。同时,AMT 与 MHC 分子表达的异质性关联表明其可能参与调控抗原呈递过程,进一步增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫<sup>[21]</sup>。在肾细胞癌的免疫微环境中,AMT 高表达与静息态树突细胞和记忆 CD4<sup>+</sup> T 细胞浸润正相关,而与 M1 巨噬细胞负相关,提示 AMT 可能通过调节免疫细胞的活化状态,抑制过度炎症反应并维持免疫稳态,从而创造不利于肿瘤进展的微环境<sup>[22]</sup>。这些发现系统揭示 AMT 通过代谢-免疫正向调控在肿瘤抑制中的核心作用:一方面作为代谢枢纽维持细胞基因组稳定性和正常代谢功能,另一方面通过协调免疫刺激因子和抑制因子的表达平衡,支持抗肿瘤免疫微环境。

在转化医学方面,药物敏感性分析发现 AMT 表达与多种化疗药物敏感性存在显著关联。特别值得关注的是,在 KIRC 中基于 AMT 差异表达基因进行的小分子药物预测表明,拓扑异构酶抑制剂在多个细胞系中重复出现。从机制层面看,拓扑异构酶抑制剂通过干扰 DNA 复制和修复的关键酶的功能来破坏 DNA 从而抑制癌细胞增殖<sup>[23]</sup>,而 AMT 低表达导致的 DNA 修复缺陷状态与拓扑异构酶抑制剂的作用机制形成协同效应,这为临床用药选择提供重要的分子依据。值得注意的是,系统进化分析显示 AMT 基因在脊椎动物中具有高度保守的共线性特征,这种进化上的高度保守性进一步佐证其在维持基因组稳定性方面发挥着不可替代的核心功能<sup>[24]</sup>,同时也增强其作为治疗靶点的普适性和临床转化价值——针对此类在进化中高度保守的靶点开发的药物,往往具有更好的物种间适用性和更可预测的临床前研究结果<sup>[25]</sup>。通过数据库交叉预测筛选出的氯米芬、氟奋乃静、安吡啉和戊巴比妥等候选药物中,氯米芬和氟奋乃静作为已上市药物,具有完整的临床安全性数据<sup>[26-27]</sup>,极大缩短临床转化周期,为老药新用策略提供优势。这些药物与 AMT 参与的代谢-免疫调控网络可能存在新颖的作用机制,提示其可通过多靶点方式发挥抗肿瘤功效。

本研究整合 TCGA、GTEx 等公共数据库数据,但样本来源、测序平台和批次效应的差异可能影响跨癌种分析的准确性,后续需通过实验验证推动 AMT 的临床应用。综上所述,本研究通过单基因泛癌生信分

析,系统揭示 AMT 在癌症中的表达特征、临床意义及分子机制,不仅为理解甘氨酸代谢在肿瘤中的作用提供新视角,也表明 AMT 作为新型生物标志物和治疗靶点的潜在价值。

#### 参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127(16):3029-3030.
- [3] XIA CF, DONG XS, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5):584-590.
- [4] DONG F. Pan-cancer molecular biomarkers a paradigm shift in diagnostic pathology[J]. *Surg Pathol Clin*, 2021, 14(3):507-516.
- [5] AZIZE NAA, NGAH WZW, OTHMAN Z, et al. Mutation analysis of Glycine decarboxylase, aminomethyltransferase and Glycine cleavage system protein-H genes in 13 unrelated families with Glycine encephalopathy[J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(11):593-597.
- [6] KUSEYRI HÜBSCHMANN O, JULIÁ-PALACIOS N A, OLIVELLA M, et al. Integrative approach to predict severity in nonketotic hyperglycinemia[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92(2):292-303.
- [7] ZHOU B B, HUI L, ZHANG Q H, et al. The mutation analysis of the AMT gene in a Chinese family with nonketotic hyperglycinemia[J]. *Front Genet*, 2022, 13:854712.
- [8] CHEN J, CUI L K, LU S T, et al. Amino acid metabolism in tumor biology and therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1):42.
- [9] ZHU Z H, ZHANG F T, HU H, et al. Integration of summary data from GWAS and eQTL studies predicts complex trait gene targets[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5):481-487.
- [10] NANAOKI K, TAKADA G, TAKAHASHI E, et al. Structure and chromosomal localization of the aminomethyltransferase gene (AMT)[J]. *Genomics*, 1994, 19(1):27-30.
- [11] OLIVEIRA A M, ROSS J S, FLETCHER J A. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers[J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 124 Suppl: S16-S28.
- [12] 王静, 马云霞, 辛玥, 等. AMT 基因突变致非酮性高甘氨酸血症家系的临床表型及遗传学分析一例[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(12):1299-1302.
- [13] MOARII M, BOEVA V, VERT J P, et al. Changes in correlation between promoter methylation and gene expression in cancer[J]. *BMC Genomics*, 2015, 16:873.
- [14] CHIM C S, LIANG R, KWONG Y L. Hypermethylation of gene promoters in hematological neoplasia[J]. *Hematol Oncol*, 2002, 20(4):167-176.
- [15] LIU Y L, WEIGELT B. A tale of two pathways: Review of immune checkpoint inhibitors in DNA mismatch repair-deficient and microsatellite instability-high endometrial cancers[J]. *Cancer*, 2024, 130(10):1733-1746.
- [16] WANG K N, ZHOU K, ZHONG N N, et al. Enhancing cancer therapy: The role of drug delivery systems in STAT3 inhibitor efficacy and safety[J]. *Life Sci*, 2024, 346:122635.
- [17] SHEN C X, ZHOU Y G, ZHAN J, et al. Chromosome instability and tumor lethality suppression in carcinogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 105(6):1327-1341.
- [18] YANG C B, TONG L, XUE J. HIV-1 latency: From acquaintance to confidant[J]. *J Virus Erad*, 2025, 11(2):100597.
- [19] TAN Y L, SOU N L, TANG F Y, et al. Tracing metabolic fate of mitochondrial Glycine Cleavage system derived formate *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8808.
- [20] CHI Y X, MA G Y, LIU Q, et al. Multi-omics analysis reveals glutathione metabolism-related immune suppression and constructs a prognostic model in lung adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1608407.
- [21] 卢文超, 陈妍, 刘茜茜, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比与晚期胃癌预后的关系[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(6):735-741.
- [22] SHEN C R, HOSPITAL C G M, LEE M H, et al. TLR2 signaling promoted tumor development through enhancing inflammation and regulatory T cells to suppress anti-tumor immunity[J]. *J Immunol*, 2020, 204(1\_Supplement):242-248.
- [23] YU X Z, ZHU L L, WANG T, et al. Enhancing the anti-tumor response by combining DNA damage repair inhibitors in the treatment of solid tumors[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2023, 1878(4):188910.
- [24] FENG J X, RIDDLE N C. Epigenetics and genome stability[J]. *Mamm Genome*, 2020, 31(5/6):181-195.
- [25] LV W H, XU Y D, GUO Y Y, et al. The drug target genes show higher evolutionary conservation than non-target genes[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(4):4961-4971.
- [26] GARTHWAITE H, STEWART J, WILKES S. Multiple pregnancy rate in patients undergoing treatment with clomifene citrate for WHO group II ovulatory disorders: a systematic review[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2022, 25(4):618-624.
- [27] ROWLAND D. Should we be prescribing fluphenazine long-acting injectable formulation? [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2025, 27(6):408-414.

收稿日期:2025-09-20;修回日期:2025-10-12

(本文编辑 覃洪含)