

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-015

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

基于生物信息数据分析 *C12ORF49* 在乳腺癌中的表达及其意义

马强, 李慧娟, 吕运成

(桂林医学院—邵阳学院附属第一医院医学硕士专业学位研究生联合培养基地, 邵阳 422000)

摘要 **目的** 通过在线数据库分析 12 号染色体开放阅读框 49 (*C12ORF49*) 在乳腺癌中的表达情况、临床意义及互作蛋白功能, 为乳腺癌防治和预后预测提供新思路。**方法** 使用 Oncomine 数据库及人类蛋白质图谱 (HPA) 数据库分析 *C12ORF49* 基因和蛋白在乳腺癌不同组织中的表达差异性, 然后应用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 *C12ORF49* 表达水平与不同病理特征乳腺癌患者预后的相关性, 最后利用 STRING 数据库绘制 *C12ORF49* 互相作用蛋白网络图, 并通过 KOBAS 生物分析平台进行 KEGG 功能富集分析。**结果** 乳腺癌中 *C12ORF49* 的表达高于正常组织, 乳腺癌 *C12ORF49* mRNA 高表达患者的总生存时间 (OS) 及无远处转移生存时间 (DMFS) 更短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); *C12ORF49* 可预测 luminal B 型乳腺癌患者的不良 DMFS 预后 ($P < 0.05$); *C12ORF49* 对乳腺癌不良 DMFS 预后的影响可能独立于乳腺癌受体表达状态。*C12ORF49* 可能通过 NF- κ B 信号通路、TCR 信号通路、血小板激活等生理过程 ($P < 0.01$, Corrected- $P < 0.01$), 促进乳腺癌进展。**结论** *C12ORF49* 在乳腺癌组织中表达上调, 其高表达水平对预测乳腺癌患者不良预后具有重要意义, 需进一步深入研究。

关键词: 12 号染色体开放阅读框 49; 乳腺癌; 生物信息学

中图分类号: R737.9

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)02-0103-08

Expression and significance of *C12ORF49* in breast cancer based on Bioinformatic data

MA Qiang, LI Huijuan, LYU Yuncheng

(The medical Postgraduate Co-training Base of Guilin Medical University-the First
Affiliated Hospital of Shaoyang College, Shaoyang 422000, China)

Abstract **Objective** To analyze the expression, clinical significance and interacting protein function of chromosome 12 open reading frame 49 (*C12ORF49*) in breast cancer through online databases, and to provide a new approach for the prevention, treatment and prognosis of breast cancer. **Methods** The Oncomine database and the Human Protein Atlas (HPA) database were used to analyze the differential expression of *C12ORF49* gene and protein in breast cancer, and the Kaplan-Meier Plotter database was applied to analyze the correlation between *C12ORF49*

基金项目: 湖南省自然科学基金科教联合项目 (2022JJ50194); 湖南省教育厅科学研究项目 (21C0597); 邵阳市科技局科技创新指导性项目 (2021042ZD); 邵阳学院附属第一医院横向科研合作项目 (2020HX04)。

第一作者: 马强, 硕士, 主任医师, 研究方向为恶性肿瘤的发病机理与临床防治。

通信作者: 吕运成, 112019066@glmc.edu.cn。

expression levels and the prognosis of breast cancer patients with different pathological features, and finally the STRING database was employed to map the *C12ORF49*-related reciprocal protein network and KEGG functional enrichment analysis was performed in KOBAS bioanalysis platform to predict its biological function. **Results** *C12ORF49* expression was higher in breast cancer tissues than that in normal tissues. Overall survival time(OS) and distant metastasis-free survival time(DMFS) were shorter in the breast cancer patients with high *C12ORF49* mRNA expression than that in the breast cancer patients with low *C12ORF49* mRNA expression, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); *C12ORF49* predicted poor DMFS prognosis in patients with Luminal B breast cancer ($P < 0.05$). The effect of *C12ORF49* on poor DMFS prognosis of breast cancer was probably independent of the expression profile of breast cancer receptor. These physiological processes such as NF- κ B signaling pathway, TCR signaling pathway and platelet activation were associated with *C12ORF49*-boosted breast cancer ($P < 0.01$, Corrected- $P < 0.01$), promoted the progress of breast cancer. **Conclusion** *C12ORF49* is upregulated in breast cancer tissues, and is important for the prognosis of breast cancer patients, which is worth the further study.

Keywords: chromosome 12 open reading frame 49; breast cancer; Bioinformatics

乳腺癌位居全球癌症发病率和女性癌症死因首位,严重威胁人民生命健康^[1]。国内 3%~10%的新发乳腺癌诊断时已为晚期,30%的早期患者发展为晚期乳腺癌,同时晚期乳腺癌的 5 年生存率仅 20%,中位总生存时间仅 2~3 年^[2]。因此,积极探索乳腺癌发生发展的分子机制,寻找新的致病靶点与治疗靶标,对疾病防治有重要价值。

12 号染色体开放阅读框 49(chromosome 12 open reading frame 49, *C12ORF49*)是一种新确认脂质代谢稳态调节因子,可调控肿瘤细胞脂代谢,具备成为肿瘤治疗干预靶点的潜力^[3]。然而,*C12ORF49* 在乳腺癌中的表达情况和临床意义尚不清楚。本研究通过生物信息学的分析方法,利用多个公共数据库进行深入挖掘,探索乳腺癌中 *C12ORF49* 的表达差异和潜在临床意义,为 *C12ORF49* 的进一步研究提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 GEPIA 数据库分析

GEPIA 数据是由北京大学张泽明团队开发的基于 TCGA 和 GTEx 数据库中的肿瘤和正常样本进行基因表达分析的生物信息学数据挖掘平台^[4]。本研究在 Expression DIY 目录下的 Expression on Box Plots 中设置以下检索条件。① gene: *C12ORF49*; ② Log2FC: 0.89; ③ p-value: 0.001; ④ Datasets Selection: BRCA; ⑤ Log Scale: Yes, Jitter Size data: 0.4; ⑥ Matched Normal data: Matched TCGA normal

and GTEx data。据此得到 *C12ORF49* 在乳腺癌组织及乳腺正常组织中的表达情况。

1.2 HPA 数据库分析

HPA 提供数万种蛋白质在人类不同良恶性组织和器官的表达情况^[5]。用 Tissue Atlas 和 Pathology Atlas 分别查看 *C12ORF49* 在乳腺正常组织和乳腺癌组织中的免疫组化图像。

1.3 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析

Kaplan-Meier Plotter 数据库可评估数万个基因表达对 21 种癌症类型预后的影响^[6]。通过该数据库进行在线生存分析,以判断 *C12ORF49* 能否作为判断乳腺癌患者预后的分子标志物。设置筛选条件如下。①基因: *C12ORF49*(218867_s_at); ②生存指标:总生存期(overall survival, OS)、无远处转移生存时间(distance metastasis free survival, DMFS)。

1.4 STRING 数据库分析

STRING 数据库是一个基于公共数据库和文献信息的蛋白质相互作用(互作)网络数据库^[7]。通过该数据库寻找可能与 *C12ORF49* 发生互作的蛋白质,构建 *C12ORF49* 的互作蛋白网络 PPI,并对其中关键蛋白的功能或作用进行分析和分类。

1.5 KOBAS 数据库分析

KOBAS 数据库是由北京大学魏文丽课题组开发的基因/蛋白质功能注释和功能富集数据库^[8]。本研究在 Enrichment 目录下的 Gene-list Enrichment 中设置以下检索条件。①Input type:录入 *C12ORF49*

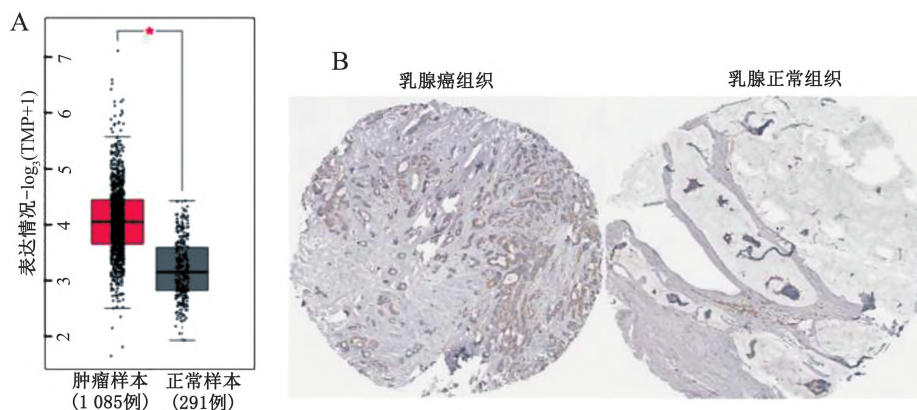
相关互作蛋白;②PATHWAY:KEGG Pathway (K);
 ③Run;(4)P-Value<0.001 Corrected P-Value<0.01;
 ⑤Visualization。据此得到 *CI2ORF49* 及其互作蛋白的 KEGG 功能富集。

2 结果

2.1 *CI2ORF49* 在乳腺癌组织中表达上调

利用 GEPIA 数据库进行分析,结果显示,与乳

腺正常组织相比,*CI2ORF49* mRNA 在乳腺癌组织中表达显著上调,差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (图 1A);进一步通过 HPA 数据库对乳腺癌组织和乳腺正常组织中的 *CI2ORF49* mRNA 表达进行对比,结果显示,与乳腺正常组织相比,*CI2ORF49* 蛋白在乳腺癌组织中表达明显增加(图 1B)。



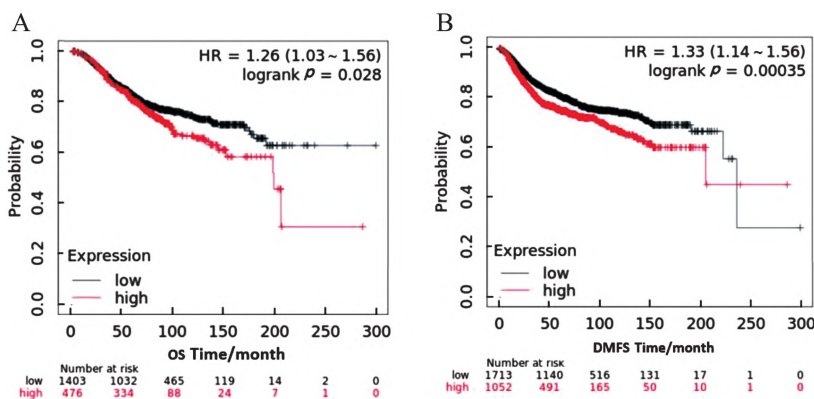
注:A. *CI2ORF49* mRNA 在乳腺癌组织及正常组织中表达情况(GEPIA 数据库);B. 免疫组化染色检测乳腺癌组织中及正常组织中 *CI2ORF49* 表达情况(HPA 数据库)。

图 1 *CI2ORF49* 在乳腺癌组织及乳腺正常组织中的表达情况

2.2 *CI2ORF49* 高表达水平可预测乳腺癌患者不良预后

为确定 *CI2ORF49* 能否成为乳腺癌患者预后的分子标志物,利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析

CI2ORF49 mRNA 的表达水平与乳腺癌患者生存期的关系,结果显示,*CI2ORF49* 高表达患者的 OS 显著缩短($HR = 1.26, P = 0.028$) (图 2A), DMFS 亦明显缩短($HR = 1.33, P = 3.50 \times 10^{-4}$) (图 2B)。



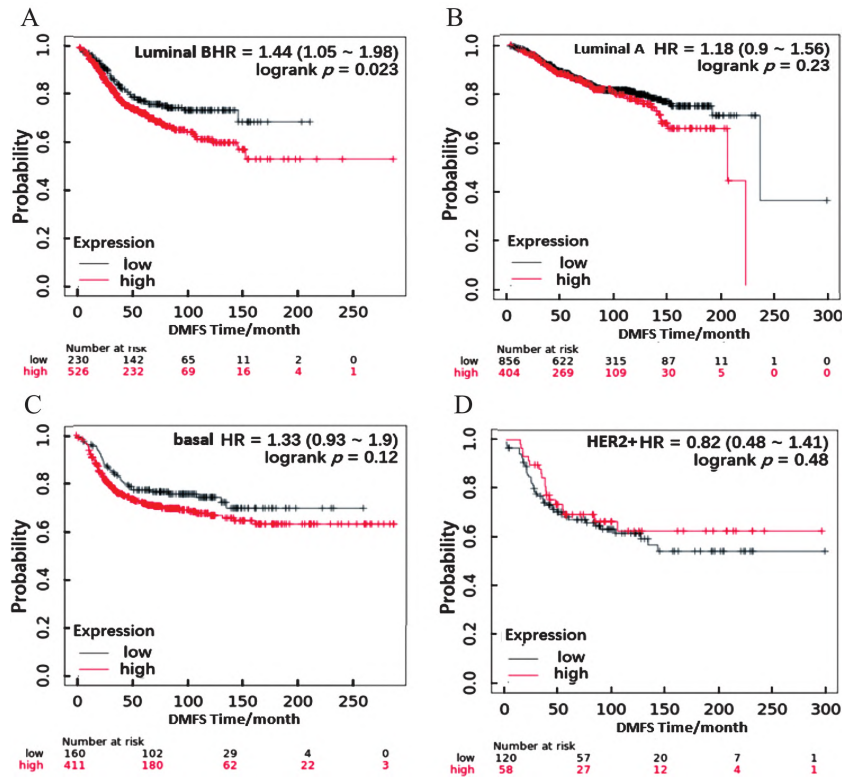
注:A. *CI2ORF49* 高表达乳腺癌患者 OS 显著缩短($P < 0.05$);B. *CI2ORF49* 高表达乳腺癌患者 DMFS 显著缩短($P < 0.001$) (Kaplan-Meier Plotter 数据库)。

图 2 *CI2ORF49* 表达水平与乳腺癌预后的关联

2.3 *C12ORF49* 可预测 luminal B 型乳腺癌患者不良 DMFS 预后

利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 *C12ORF49* mRNA 表达对不同临床亚型乳腺癌患者 DMFS 的影响,结果显示,在 luminal B 型乳腺癌患者中,*C12ORF49*

高表达患者的 DMFS 显著缩短 ($HR = 1.44, P = 0.023$) (图 3A);而在 luminal A 型、HER2 过表达型及 basal 型乳腺癌患者中,*C12ORF49* 的表达水平与疾病预后无明显关联 ($P > 0.05$) (图 3B、3C、3D)。



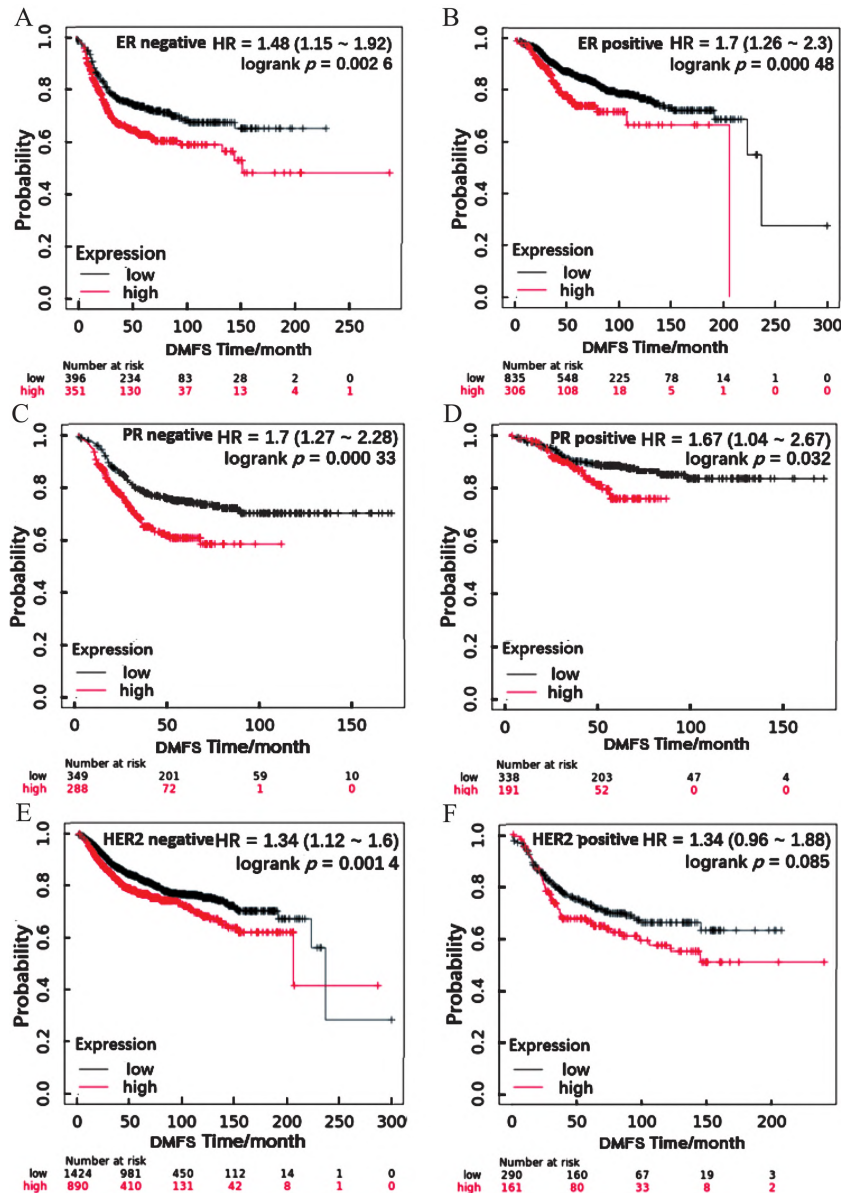
注:A. *C12ORF49* 高表达组 luminal B 型乳腺癌患者 DMFS 显著缩短 ($P < 0.05$); B. *C12ORF49* 高表达组 luminal A 型乳腺癌患者 DMFS 缩短 ($P > 0.05$); C. *C12ORF49* 高表达组 basal 型乳腺癌患者 DMFS 延长 ($P > 0.05$); D. *C12ORF49* 高表达组 HER2 过表达型乳腺癌患者 DMFS 缩短 ($P > 0.05$) (Kaplan-Meier Plotter 数据库)。

图 3 *C12ORF49* 表达水平与不同亚型乳腺癌 DMFS 的关联

2.4 *C12ORF49* 对乳腺癌 DMFS 的影响可能独立于乳腺癌受体表达状态

进一步利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析各种受体表达状态下 *C12ORF49* 对乳腺癌 DMFS 预后的影响,结果显示,在雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 及人表皮

生长因子受体 2 (human epidermal, HER2) 表达阴性及阳性,即 3 种受体共计 6 种表达状态中,高表达 *C12ORF49* 与前 5 种情况时乳腺癌不良 DMFS 预后显著关联 ($P < 0.05$) (图 4A、4B、4C、4D、4E),与 HER2 受体阳性患者不良 DMFS 预后关联不显著 ($P = 0.085$) (图 4F)。



注:A. *C12ORF49* 高表达 ER 阴性乳腺癌患者 DMFS 显著缩短 ($P < 0.001$); B. *C12ORF49* 高表达 ER 阳性乳腺癌患者 DMFS 显著缩短 ($P < 0.001$); C. *C12ORF49* 高表达 PR 阴性乳腺癌患者 DMFS 显著缩短 ($P < 0.001$); D. *C12ORF49* 高表达 PR 阳性乳腺癌患者 DMFS 显著缩短 ($P < 0.05$); E. *C12ORF49* 高表达 HER2 阴性乳腺癌患者 DMFS 显著缩短 ($P < 0.01$); F. *C12ORF49* 高表达 HER2 阳性乳腺癌患者 DMFS 缩短 ($P > 0.05$) (Kaplan-Meier Plotter 数据库)。

图 4 *C12ORF49* 表达水平与乳腺癌受体表达状态的关联情况

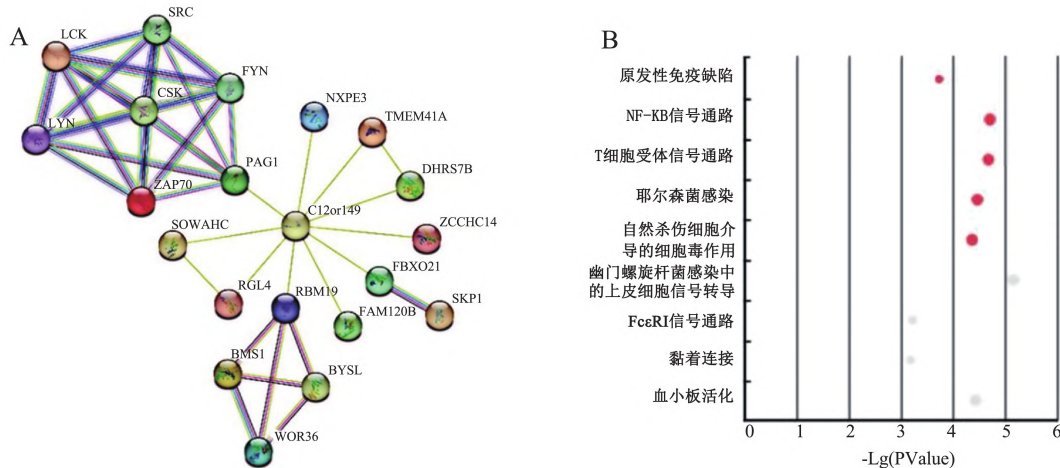
2.5 *C12ORF49* 互作网络及功能富集分析

通过 STRING 数据库分析并绘制蛋白互作网络 PPI 图, 结果提示, *C12ORF49* 可能与 PAG1、DHR57B、TMEM41A、ZCCHC14、NXPE3、RGL4、RBM19、LYN、FAM120B、SOWAHC、FBXO21、WDR36、LCK、BYSL、BMS1、CSK、ZAP70、SRC、FYN、SKP1 等 20 个蛋白存在互作(图 5A)。

在 GEPIA 数据库查阅上述基因功能注释发现, PAG1、ZAP70 及 LCK 能够参与 T 细胞功能调节过程, RGL4 与 BMS1 的功能主要涉及调节核糖体生物发生, SKP1 和 FBXO21 与蛋白质降解过程有关, SRC 及 FYN 可调控细胞生长, LYN 能够干预肥大细胞功能调节, 而 WDR36 影响细胞周期进程、信号转导、细胞凋亡和基因调控等多种细胞过程; 其余基因功能未知。

采用在线 KOBAS 生物信息分析平台对上述 *CI2ORF49* 互作蛋白进行了 KEGG 富集分析(图 5B),结果显示,上述蛋白的功能涉及多种细胞功能调节过程,如:血小板活化,自然杀伤细胞介导的细胞毒性,病理生理过程(细菌感染、黏着连接、原发性

免疫缺陷),信号通路(癌症中 PD-L1 的表达和 PD-1 检查点通路、NF-κB 信号通路、TCR 信号通路与 FcεRI 信号通路)(表 1) ($P < 0.001$, Corrected- $P < 0.01$)。



注:A. *CI2ORF49* 及其互作蛋白网络 PPI 图 (STRING 数据库); B. *CI2ORF49* 功能 KEGG 富集分析 (KOBAS 数据库); C1 表示表达上调, C2 表示表达下调。

图 5 *CI2ORF49* 互作蛋白网络图及功能富集分析

表 1 *CI2ORF49* 互作蛋白功能富集分析

术语	数据库	编号	数量	总计	P	P_{adj}
幽门螺旋杆菌感染中的上皮细胞信号转导	KEGGPATHWAY	hsa05120	3	70	6.87×10^{-6}	4.67×10^{-4}
NF-κB 信号通路	KEGGPATHWAY	hsa04064	3	100	1.93×10^{-5}	4.78×10^{-4}
T 细胞受体信号通路	KEGGPATHWAY	hsa04660	3	103	2.11×10^{-5}	4.78×10^{-4}
耶尔森菌感染	KEGGPATHWAY	hsa05135	3	121	3.37×10^{-5}	4.81×10^{-4}
血小板活化	KEGGPATHWAY	hsa04611	3	124	3.62×10^{-5}	4.81×10^{-4}
自然杀伤细胞介导的细胞毒作用	KEGGPATHWAY	hsa04650	3	131	4.25×10^{-5}	4.81×10^{-4}
原发性免疫缺陷	KEGGPATHWAY	hsa05340	2	37	1.81×10^{-4}	1.75×10^{-3}
FcεRI 信号通路	KEGGPATHWAY	hsa04664	2	68	5.83×10^{-4}	4.92×10^{-3}
黏着连接	KEGGPATHWAY	hsa04520	2	72	6.51×10^{-4}	4.92×10^{-3}
癌症中 PD-L1 的表达和 PD-1 检查点通路	KEGGPATHWAY	hsa05235	2	89	9.82×10^{-4}	6.48×10^{-3}

3 讨论

CI2ORF49 是一种高尔基糖基化膜蛋白,又名 POST1、SPRING1、LUR1,由位于 12 号染色体的

CI2ORF49 基因编码产生^[9]。它定位于高尔基体,可通过固醇调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs) 调控外源性脂肪酸

摄取和内源性胆固醇合成,是一种新近确认的脂质代谢调节因子^[3,9-10]。鉴于它在上述脂质代谢中存在重要作用,*C12ORF49* 被推测具备成为恶性肿瘤治疗干预靶点的潜力。新近研究结果^[11]表明,*C12ORF49* 不仅可作为结直肠癌的生物标志物,还有可能成为结直肠癌的有效治疗靶点;然而,它在人类乳腺癌中的表达及作用尚未确定,能否成为乳腺癌的生物靶标和治疗靶点亦不可知。

本研究对多个大样本癌症公共数据库的数据进行检索分析,结果显示,*C12ORF49* 在乳腺癌组织中的表达上调,而且其高表达水平与乳腺癌患者的不良 OS、DMFS 显著正相关。Cox 回归分析结果进一步显示,*C12ORF49* 可较好地预测 luminal B 型乳腺癌患者的不良 DMFS,同时 *C12ORF49* 对乳腺癌不良 DMFS 的影响可能独立于乳腺癌受体的表达状态。总之,上述结果提示,*C12ORF49* 可能深入参与乳腺癌发生、发展的疾病过程,具备作为乳腺癌预后预测生物学标志物价值。

利用 STRING 数据库对 *C12ORF49* 进行互作蛋白分析,结果表明,T 细胞功能调节蛋白 PAG1 可促进乳腺癌肿瘤进展和化疗耐药^[12],调控蛋白 SRC 能通过调节细胞分化、运动、侵袭及增殖等生理过程促进乳腺癌的进展^[13],酪氨酸蛋白激酶 LYN 可驱动侵袭性三阴乳腺癌迁移与侵袭^[14]。另外,对 CSK、BYSL、DHRS7B、TMEM41A、ZCCHC14 等功能未知基因进行文献搜索,结果显示,低表达的 CSK 可导致 ER⁺乳腺癌内分泌治疗耐药及肿瘤增长^[15];BYSL 转录水平的增加能预测乳腺癌患者更短的生存时间^[16]。DHRS7B 基因可参与葡萄糖刺激胰岛素分泌的生理过程,或能通过激活多条途径,进而驱动侵略性乳腺癌生物学行为^[17-18]。TMEM41A 缺失能上调 E-cadherin 和下调 N-cadherin,而后两者与乳腺癌的发生、浸润转移均存在密切相关^[19-20]。ZCCHC14 可激活 MAPK-P38 通路,而该通路失调与乳腺癌不良预后和治疗耐药相关的免疫沉默表型有关^[21-22]。

进一步对 *C12ORF49* 功能进行 KEGG 富集分析,结果显示,*C12ORF49* 很可能参与多种细胞功能调节、生物过程、信号通路的调控。其中血小板激活过程、自然杀伤细胞介导细胞毒性、黏着连接发生均与乳腺癌疾病存在密切联系^[23-25],而癌症中 PD-L1

的表达和 PD-1 检查点通路、NF- κ B 信号通路、TCR 信号通路、Fc ϵ RI 信号通路也均是乳腺癌疾病防治的重要干预途径^[26-29]。据此推测,*C12ORF49* 在乳腺癌的发生发展中扮演重要的角色,很有可能成为乳腺癌疾病治疗的干预靶点。

4 结束语

本研究利用生物信息学分析方法探讨了乳腺癌中 *C12ORF49* 的表达情况与乳腺癌疾病预后的关联,预测了 *C12ORF49* 的互作蛋白及功能富集,结果提示,*C12ORF49* 可影响乳腺癌的增殖、侵袭等疾病进程,并与疾病不良预后显著关联。*C12ORF49* 有望成为乳腺癌的新型分子标志物和治疗靶点,为乳腺癌的预防、诊治和预后提供新思路和新方向。但本研究暂未在临床样本中得到验证,同时由于乳腺癌遗传背景和病理学的复杂性,其临床样本应充分覆盖不同种族、年龄及肿瘤不同发展阶段,这些问题仍需进一步研究阐明^[30]。

参考文献

- [1] 刘军兰.乳腺癌首次成为全球最常见的癌症[J].中华乳腺病杂志(电子版),2020,14(6):389.
- [2] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会.中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(10):781-797.
- [3] AREGGER M, LAWSON K A, BILLMANN M, et al. Systematic mapping of genetic interactions for de novo fatty acid synthesis identifies *C12ORF49* as a regulator of lipid metabolism[J]. Nat Metab,2020,2(6):499-513.
- [4] TANG Z F, LI C W, KANG B X, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. Nucleic Acids Res,2017,45(W1):W98-W102.
- [5] UHLÉN M, FAGERBERG L, HALLSTRÖM B M, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome[J]. Science,2015,347(6220):1260419.
- [6] GY ÖRFFY B. Discovery and ranking of the most robust prognostic biomarkers in serous ovarian cancer[J]. Geroscience,2023,45(3):1889-1898.
- [7] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded

- gene/measurement sets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1):D605-D612.
- [8] BU D C, LUO H T, HUO P P, et al. KOBAS-i: intelligent prioritization and exploratory visualization of biological functions for gene enrichment analysis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(W1):W317-W325.
- [9] BAYRAKTAR E C, LA K, KARPMAN K, et al. Metabolic coessentiality mapping identifies *CI2ORF49* as a regulator of SREBP processing and cholesterol metabolism [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(6):487-498.
- [10] XIAO J, XIONG Y N, YANG L T, et al. POST1/*CI2ORF49* regulates the SREBP pathway by promoting site-1 protease maturation[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(4):279-296.
- [11] TAO Y M, LUO J, ZHU H Y, et al. Chromosome 12 open reading frame 49 promotes tumor growth and predicts poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(4):1306-1315.
- [12] LU Y S, YANG Y P, LIU Y, et al. Upregulation of PAG1/Cbp contributes to adipose-derived mesenchymal stem cells promoted tumor progression and chemoresistance in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(3/4):719-727.
- [13] 蒋国君,刘亚明,姚言雪,等. SRC 激酶在人乳腺癌细胞对阿霉素耐药及侵袭转移中的作用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(5):700-705.
- [14] TORNILLO G, KNOWLSON C, KENDRICK H, et al. Dual mechanisms of LYN kinase dysregulation drive aggressive behavior in breast cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(13):3674-3692.
- [15] XIAO T F, LI W, WANG X Q, et al. Estrogen-regulated feedback loop limits the efficacy of estrogen receptor-targeted breast cancer therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(31):7869-7878.
- [16] AZZATO E M, DRIVER K E, LESUEUR F, et al. Effects of common germline genetic variation in cell cycle control genes on breast cancer survival: results from a population-based cohort [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(3):R47.
- [17] CHU K Y, MELLET N, THAI L M, et al. Short-term inhibition of autophagy benefits pancreatic β -cells by augmenting ether lipids and peroxisomal function, and by countering depletion of n-3 polyunsaturated fatty acids after fat-feeding [J]. *Mol Metab*, 2020, 40:101023.
- [18] YEE L D, MORTIMER J E, NATARAJAN R, et al. Metabolic health, insulin, and breast cancer: why oncologists should care about insulin [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11:58.
- [19] LIN B, XUE Y M, QI C, et al. Expression of transmembrane protein 41A is associated with metastasis via the modulation of E-cadherin in radically resected gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3):2963-2972.
- [20] 方红燕,郑璐亚,江国斌,等. E-cadherin 及 N-cadherin 在乳腺癌中表达的相关性及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(9):2129-2131.
- [21] SHI X Y, HAN X, CAO Y, et al. ZCCHC14 regulates proliferation and invasion of non-small cell lung cancer through the MAPK-P38 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3):1406-1414.
- [22] LU H Y, GUO Y, GUPTA G, et al. Mitogen-activated protein kinase (MAPK): new insights in breast cancer [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2019, 38(1):51-59.
- [23] ZARÀ M, CANOBBIO I, VISCONTE C, et al. Molecular mechanisms of platelet activation and aggregation induced by breast cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2018, 48:45-53.
- [24] 刘鲁宁,陈雪梅,马恩奇,等. 人 CD137 抗体促进 NK 细胞对乳腺癌细胞特异性杀伤作用的体外研究 [J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(6):346-353.
- [25] BISCHOFF P, KORNHUBER M, DUNST S, et al. Estrogens determine adherens junction organization and E-cadherin clustering in breast cancer cells via amphiregulin [J]. *iScience*, 2020, 23(11):101683.
- [26] SCHÜTZ F, STEFANOVIĆ S, MAYER L, et al. PD-1/PD-L1 pathway in breast cancer [J]. *Oncol Res Treat*, 2017, 40(5):294-297.
- [27] 岳丽玲,刘溪,张微,等. 原钙黏蛋白 10 通过 NF- κ B/cyclin D1 信号通路抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(9):1595-1601.
- [28] LI Q S, LIU M Y, WU M, et al. PLAC1-specific TCR-engineered T cells mediate antigen-specific antitumor effects in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):5924-5932.
- [29] KIM Y Y, HUR G, LEE S W, et al. AGK2 ameliorates mast cell-mediated allergic airway inflammation and fibrosis by inhibiting Fc ϵ RI/TGF- β signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159:105027.

[收稿日期:2023-10-18]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:李佳睿]