

## 论著·基础研究

## 四次跨膜蛋白1在乳腺癌中的表达及其促进乳腺癌进展的作用机制

曹源, 王红霞, 朱瀛<sup>#</sup>, 李军建<sup>#</sup>

上海交通大学医学院附属第一人民医院肿瘤中心, 上海 201600

**[摘要]** **目的**·探究四次跨膜蛋白1 (tetraspanin 1, TSPAN1) 在乳腺癌中的表达, 及其对乳腺癌细胞迁移、侵袭能力的影响。**方法**·使用免疫组织化学染色 (immunohistochemistry staining, IHC) 检测 106 例乳腺癌患者的癌组织及癌旁组织中的 TSPAN1 的表达, 并分析其与患者临床特征的相关性。利用癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库分析 *TSPAN1* mRNA 在乳腺癌及癌旁组织中的表达, 及其与患者临床特征的相关性。在乳腺癌细胞 MDA-MB-231、SUM159PT 中下调 *TSPAN1* 后, 通过细胞划痕实验、细胞侵袭实验检测 *TSPAN1* 对上述细胞迁移、侵袭的影响, 并采用蛋白质印迹法 (Western blotting) 检测细胞上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白 (E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白) 的表达。**结果**·IHC 的结果显示, TSPAN1 在乳腺癌组织中的表达高于癌旁组织 ( $P=0.000$ ), 且其表达水平与肿瘤的总 TNM 分期、M 分期、N 分期和病理学分级显著相关 (均  $P<0.05$ )。对来自 TCGA 数据库的转录组测序数据分析的结果显示, *TSPAN1* mRNA 在乳腺癌组织中的表达高于癌旁组织 ( $P=0.000$ ), 其在 TNM III~IV 期的乳腺癌组织中的表达高于 TNM I~II 期 ( $P=0.007$ )。与转染 Control siRNA 相比, 转染 *TSPAN1* siRNA 的 MDA-MB-231 和 SUM159PT 细胞的迁移、侵袭能力均有所下降, E-钙黏蛋白的表达增加、N-钙黏蛋白及波形蛋白的表达减少 (均  $P<0.05$ )。**结论**·TSPAN1 在乳腺癌组织中表达较高, 可促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭。

**[关键词]** 乳腺癌; 四次跨膜蛋白1; 上皮-间质转化**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.03.004 **[中图分类号]** R737.9 **[文献标志码]** A

## Expression of tetraspanin 1 in breast cancer and its mechanism in promoting the progression of breast cancer

CAO Yuan, WANG Hongxia, ZHU Ying<sup>#</sup>, LI Junjian<sup>#</sup>

Department of Oncology Center, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201600, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate the expression of tetraspanin 1 (TSPAN1) in breast cancer and its effect on the migration and invasion of breast cancer cells. **Methods**·Immunohistochemistry staining (IHC) was used to detect the expression of TSPAN1 in breast cancer tissues and para-tumor tissues from 106 clinical patients, and to analyze its correlation with the clinical characteristics of patients. The Cancer Genome Atlas (TCGA) database was used to analyze the expression of *TSPAN1* mRNA in breast cancer tissues and para-tumor tissues, and its correlation with the clinical characteristics of patients. After down-regulation of *TSPAN1* in breast cancer cells MDA-MB-231 and SUM159PT, the effects of *TSPAN1* on migration and invasion of cells were detected by wound healing assay and transwell assay, and the expression of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins (E-cadherin, N-cadherin and vimentin) were detected by Western blotting. **Results**·IHC results showed that the expression of TSPAN1 in breast cancer tissues was higher than that in para-tumor tissues ( $P=0.000$ ), and the expression of TSPAN1 in total TNM stages, M stages, N stages and pathological grades of breast cancer tissues showed statistically significant differences (all  $P<0.05$ ). The results of transcriptome sequencing data from TCGA database showed that the expression of *TSPAN1* mRNA in breast cancer tissues was higher than that in para-tumor tissues ( $P=0.000$ ), and its expression in TNM III–IV stages was higher than that in TNM I–II stages ( $P=0.007$ ). After down-regulation of *TSPAN1*, the migration and invasion ability of MDA-MB-231 and SUM159PT cells were decreased, the expression of E-cadherin was increased and the expressions of N-cadherin and vimentin were decreased (all  $P<0.05$ ). **Conclusion**·TSPAN1 is highly expressed in breast cancer tissues, which can promote the migration and invasion of breast cancer cells.

**[Key words]** breast cancer; tetraspanin 1 (TSPAN1); epithelial-mesenchymal transition (EMT)**[基金项目]** 上海市自然科学基金 (22ZR1450000)。**[作者简介]** 曹源 (1998—), 男, 硕士生; 电子信箱: cyshu365@163.com。**[通信作者]** 朱瀛, 电子信箱: zhuy1974@yeah.net。李军建, 电子信箱: lijunjian1000@hotmail.com。<sup>#</sup>为共同通信作者。**[Funding Information]** Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1450000)。**[Corresponding Author]** ZHU Ying, E-mail: zhuy1974@yeah.net。LI Junjian, E-mail: lijunjian1000@hotmail.com。<sup>#</sup>Co-corresponding authors.

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,在女性高发的恶性肿瘤中其死亡率居第二位,严重威胁着女性的生命和健康<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>显示,乳腺癌的转移和复发是患者死亡的主要原因,其具体机制尚未被明确。本课题组的前期研究<sup>[3-5]</sup>发现,四次跨膜蛋白(tetraspanin, TSPAN)家族在乳腺癌的转移、耐药和干性维持中发挥了重要作用。TSPAN家族由33个成员组成(TSPAN1~33),其结构含有4个高度保守的疏水跨膜结构域。相关研究<sup>[6]</sup>显示,TSPAN家族蛋白可与整合素、主要组织相容性抗原、T细胞受体、生长因子受体等跨膜蛋白组成超模体结构TEM(tetraspanin-enriched microdomain),将胞外信号传导至胞内,以调节乳腺癌细胞的恶性表型;同时,该家族蛋白还可通过外泌体调节乳腺癌细胞与肿瘤微环境的相互作用,以促进乳腺癌的进展。

有研究表明,TSPAN1可在肝癌<sup>[7]</sup>、胰腺癌<sup>[8]</sup>、结直肠癌<sup>[9]</sup>和卵巢癌<sup>[10]</sup>等多种癌细胞中高表达,促进恶性肿瘤的发生和发展。然而,鲜少有关其在乳腺癌中的研究报道。Wu等<sup>[11]</sup>的研究虽以乳腺癌细胞为对象,但细胞类型相对单一,所获临床数据亦较少,尚不能充分揭示TSPAN1在乳腺癌发生发展中的作用。基于此,本研究结合生物信息学分析,检测TSPAN1在乳腺癌组织中的表达,并通过体外功能实验探究TSPAN1在乳腺癌细胞迁移、侵袭中的作用,从而为TSPAN1作为乳腺癌的治疗靶点提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 标本收集与临床资料获取

选择2020年1月—2021年12月的上海交通大学医学院附属第一人民医院的106例乳腺癌手术患者为研究对象,获取其癌组织及癌旁组织,并经石蜡包埋制成组织芯片。收集乳腺癌患者的临床特征信息,包括总TNM分期、M分期、N分期和病理学分级。

### 1.2 数据收集及分析

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中下载乳腺癌组织和癌旁组织的转录组测序数据,采用R4.0.1软件对组织中TSPAN1

mRNA表达水平的差异进行分析;下载乳腺癌患者的临床特征信息(包括肿瘤总TNM分期和N分期),分析TSPAN1 mRNA的表达与该临床特征信息的相关性。

### 1.3 细胞、主要试剂及仪器

**1.3.1 细胞** 人Luminal A型乳腺癌细胞系MCF-7,人三阴性乳腺癌细胞系SUM149PT、SUM159PT、MDA-MB-468、MDA-MB-231,以及人表皮生长因子受体2过表达型乳腺癌细胞系SK-BR-3均购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。

**1.3.2 主要试剂** 免疫组化试剂盒(碧云天生物技术有限公司),DMEM培养基、青-链霉素混合双抗(Gibco,美国),转染试剂Lipofectamine 3000(Thermo Fisher Scientific,美国),TSPAN1 siRNA及阴性对照siRNA(广州瑞博生物公司),兔源TSPAN1抗体、鼠源 $\beta$ -actin抗体、兔源波形蛋白(vimentin)抗体、兔源E-钙黏蛋白(E-cadherin)抗体(Proteintech,美国),鼠源N-钙黏蛋白(N-cadherin)抗体(Cell Signaling Technology,美国),Transwell小室(Corning,美国)。

**1.3.3 主要仪器** 生物安全柜和细胞恒温培养箱(Thermo Fisher Scientific,美国),光学显微镜(Nikon,日本),水浴锅(拓赫机电有限公司),摇床振荡器(普瑞博仪器有限公司),离心机(Eppendorf,德国)。

### 1.4 实验方法

**1.4.1 组织芯片中TSPAN1表达量检测及其与乳腺癌患者临床特征相关性分析** 采用免疫组织化学染色(immunohistochemistry staining, IHC)检测组织芯片中TSPAN1的表达,即将石蜡包埋的组织经染色、脱水、封片后于光学显微镜下观察组织染色的情况。其中,一抗为TSPAN1抗体(工作浓度为1:800),对应二抗的工作浓度为1:1 000。

分别由2位实验人员采用双盲阅片的方式,对上述组织染色情况进行评分。于镜下随机选取每例组织的5个视野,按如下规则进行评分:①阳性细胞占比: $\leq 5\%$ 记为0分,6%~25%记为1分,26%~50%记为2分,51%~75%记为3分,>75%记为4分;该占比百分数仅取整数。②染色强度:淡黄色记为1分,棕黄色记为2分,棕褐色记为3分。③将阳性细胞占

比得分与染色强度得分相乘，记为免疫组化的总评分。

而后，对TSPAN1表达与乳腺癌患者的临床特征进行相关性分析。

**1.4.2 细胞培养** 于37℃、5%CO<sub>2</sub>恒温培养箱中，使用含10%胎牛血清和1%青-链霉素混合双抗的DMEM培养基分别培养MCF-7、SUM149PT、SUM159PT、MDA-MB-468、MDA-MB-231、SK-BR-3细胞，当其生长融合至70%~80%时使用胰酶消化并传代。

**1.4.3 TSPAN1表达筛选** 使用含1%蛋白酶抑制剂

的细胞裂解液分别提取上述6种野生型细胞的总蛋白，采用蛋白质印迹法（Western blotting）检测TSPAN1的表达，并选取TSPAN1表达较高的2种细胞进行后续细胞实验。其中，使用的一抗为TSPAN1抗体，其工作浓度为1:1 000，对应的荧光二抗的工作浓度为1:5 000。

**1.4.4 细胞转染** 分别使用Control siRNA、TSPAN1 siRNA转染“1.4.3”部分获得的2种细胞。转染8 h后换液，继续培养48 h后提取上述4种细胞的总蛋白开展后续相关功能实验。转染实验的siRNA序列见表1。

表1 siRNA序列

Tab 1 Sequences of siRNA

siRNA	Forward (5'→3')	Reverse (5'→3')
Control siRNA	UUCUCCGAACGUGUCACGUTT	ACGUGACACGUUCGGAGAATT
TSPAN1 siRNA 1	CGUUUCGUCAAAGAGAAUATT	UAUUCUCUUUGACGAAACGTT
TSPAN1 siRNA 2	GGCUCACGACCAAAAAGUATT	UACUUUUUGGUCGUGAGCCTT

**1.4.5 转染效率验证及EMT相关蛋白表达检测** 获取“1.4.4”部分中4种已转染细胞的总蛋白，采用Western blotting分别检测TSPAN1和EMT相关蛋白（E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白）的表达，以验证转染效率以及下调TSPAN1对EMT相关蛋白表达的影响。其中，使用的一抗为TSPAN1抗体、E-钙黏蛋白抗体、N-钙黏蛋白抗体、波形蛋白抗体，其工作浓度分别为1:1 000、1:2 000、1:800、1:1 500，对应的荧光二抗的工作浓度均为1:5 000。

**1.4.6 细胞迁移能力检测** 采用细胞划痕实验检测“1.4.4”部分获得的已转染细胞的迁移能力。待上述细胞生长融合至90%时，使用枪头刮划细胞产生划痕，更换无血清DMEM培养基后继续培养24 h，并于显微镜下拍照，观察细胞划痕的愈合率。

**1.4.7 细胞侵袭能力检测** 采用细胞侵袭实验检测“1.4.4”部分获得的已转染细胞的侵袭能力。在预先铺好基质胶的Transwell小室中分别加入2×10<sup>5</sup>个上述细胞，下室中加入500 μL 10%胎牛血清的DMEM培养基。24 h后取出小室，使用甲醇室温固定细胞15 min，结晶紫染色30 min，再用棉签擦去小室膜上侧的细胞并于显微镜下拍照，随机取3个视野进行细胞计数。

1.5 统计学方法

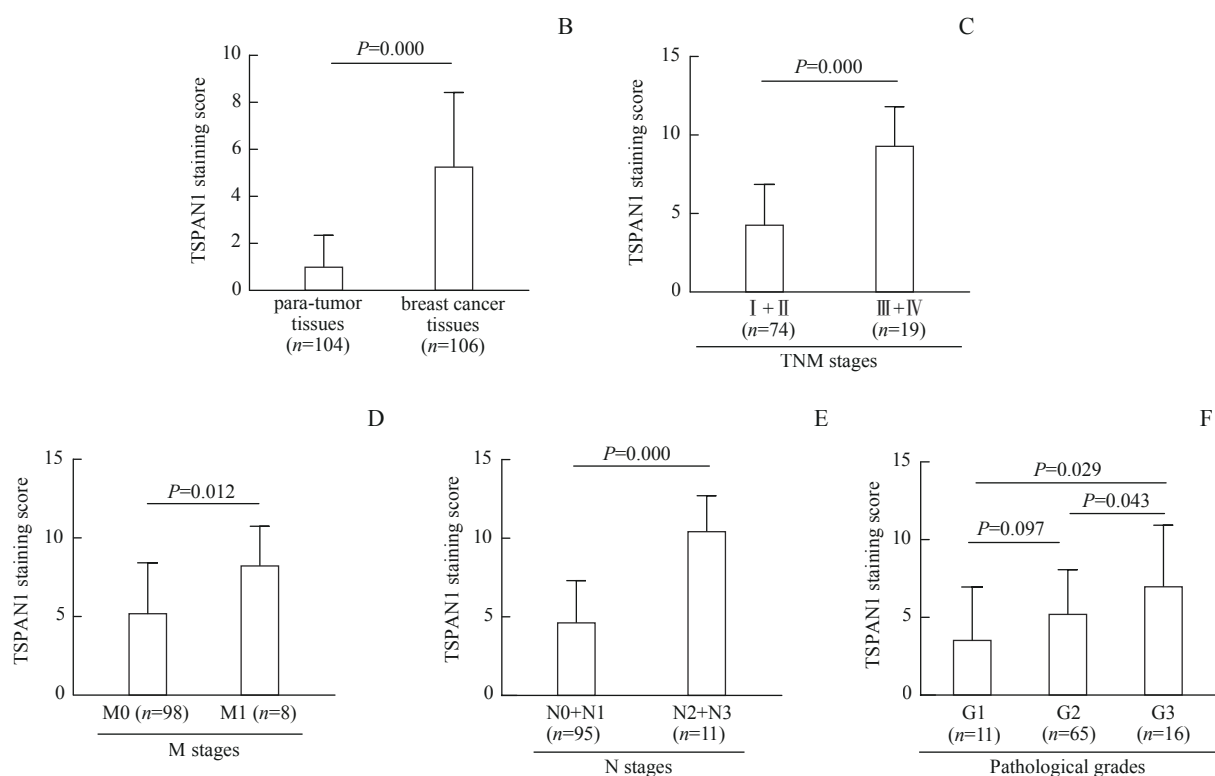
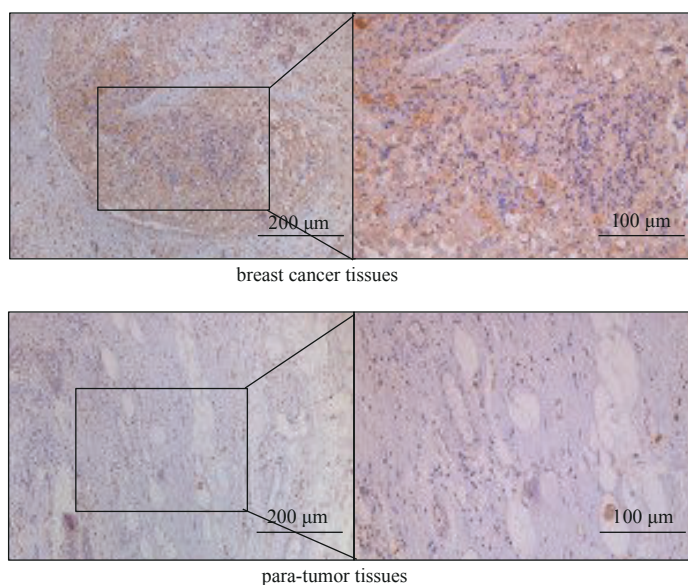
采用GraphPad Prism 8.0软件进行作图，并运用SPSS 26.0软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用t检验进行2组间比较，使用单因素方差分析（one-way ANOVA）进行多组间比较；不符合正态分布的定量资料以M（Q<sub>1</sub>，Q<sub>3</sub>）表示，使用Mann-Whitney U检验进行2组间比较。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TSPAN1在乳腺癌组织及癌旁组织的表达及其与患者临床特征的相关性

采用IHC对组织芯片中TSPAN1的表达进行分析，结果（图1A、B）显示TSPAN1在癌组织中的表达高于癌旁组织（P=0.000）。随后，对TSPAN1的表达与患者的不同临床特征的相关性进行分析，结果（图1C~F）显示，TSPAN1在较高TNM分期（即Ⅲ~Ⅳ期）的乳腺癌组织中的表达高于较低TNM分期（即Ⅰ~Ⅱ期），在M1期的乳腺癌组织中的表达高于M0期，在较高N分期（即N2~N3期）的乳腺癌组织中的表达高于较低N分期（即N0~N1期），在病理学分级G3级的乳腺癌组织中的表达高于G1、G2级（均P<0.05）。

A



**Note:** A. Detection of TSPAN1 expression in breast cancer tissues and para-tumor tissues by IHC. B. Statistical analysis of TSPAN1 expression in breast cancer tissues and para-tumor tissues. C. Statistical analysis of TSPAN1 expression in breast cancer tissues of TNM stages. D. Statistical analysis of TSPAN1 expression in breast cancer tissues of M stages. E. Statistical analysis of TSPAN1 expression in breast cancer tissues of N stages. F. Statistical analysis of TSPAN1 expression in breast cancer tissues of different pathological grades. Due to missing data of some cases, the total case number in fig C and F is less than 106 cases.

**图1** TSPAN1在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达及其与患者临床特征的关系

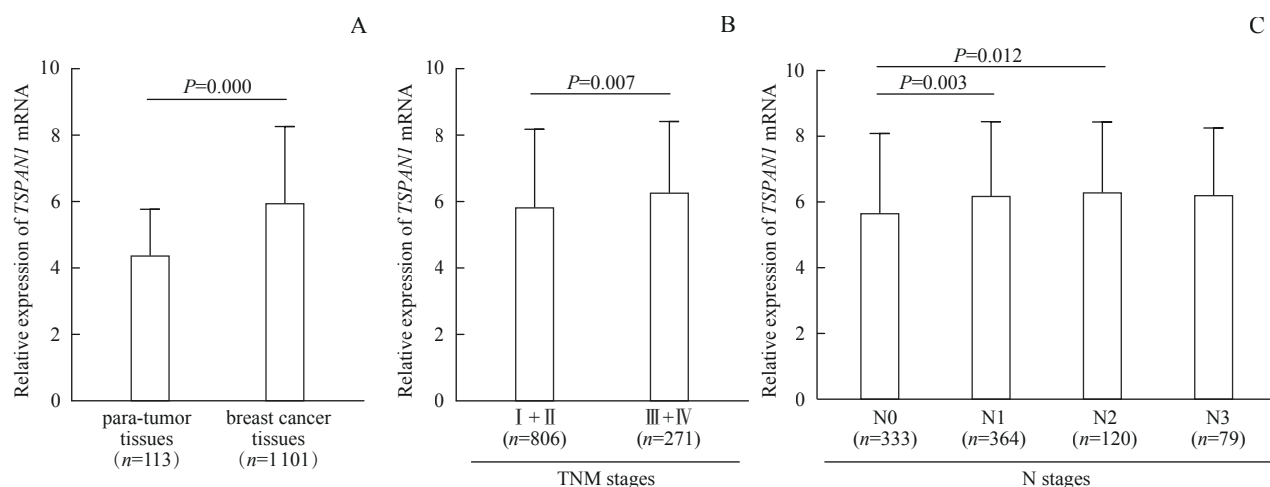
**Fig 1** Expression of TSPAN1 in breast cancer tissues and para-tumor tissues and its relationship with clinical characteristics of patients

**2.2 TCGA数据库中TSPAN1 mRNA在乳腺癌组织及癌旁组织的表达及其与患者临床特征的相关性**  
对来自TCGA数据库的转录组测序数据进行分

析, 结果(图2A)显示, TSPAN1 mRNA在乳腺癌组织中的表达高于癌旁组织 ( $P=0.000$ )。对 TSPAN1 mRNA的表达与患者总TNM分期、N分期的相关性

进行分析,结果(图2B、C)显示 *TSPAN1* mRNA 在 TNM III~IV 期的乳腺癌组织中的表达高于 TNM I~II

期 ( $P=0.007$ ),在 N2、N1 期的乳腺癌组织中的表达均高于 N0 期 (均  $P<0.05$ )。



**Note:** A. Relative expression of *TSPAN1* mRNA in breast cancer tissues and para-tumor tissues in TCGA database. B. Relative expression of *TSPAN1* mRNA in breast cancer tissues of TNM stages in TCGA database. C. Relative expression of *TSPAN1* mRNA in breast cancer tissues of N0-N3 stages. In TCGA database, due to missing data of some cases, the total case number in fig B and C is less than 1 101 cases.

**图2** TCGA 数据库中 *TSPAN1* mRNA 在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达及其与患者临床特征的相关性

**Fig 2** Expression of *TSPAN1* mRNA in breast cancer tissues and para-tumor tissues and its correlation with patients' clinical characteristics in TCGA database

### 2.3 *TSPAN1* 表达对乳腺癌细胞迁移和侵袭能力的影响

首先,本研究采用 Western blotting 检测不同乳腺癌细胞中 *TSPAN1* 的表达,结果(图3A)显示 *TSPAN1* 在 MDA-MB-231、SUM159PT 细胞中的表达高于其他乳腺癌细胞。随后,向上述2种细胞分别转染 *TSPAN1* siRNA、Control siRNA,并行 Western blotting 检测 *TSPAN1* 的表达;结果(图3B)显示,与转染 Control siRNA 相比,转染 *TSPAN1* siRNA 的该2种细胞中的 *TSPAN1* 表达有所下降 (均  $P<0.05$ ),即 *TSPAN1* siRNA 转染成功。

分别采用细胞划痕实验、细胞侵袭实验检测上述已转染的 MDA-MB-231 和 SUM159PT 细胞的迁移和侵袭能力,结果(图3C、D)显示,转染 *TSPAN1* siRNA 的乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力均低于转染 Control siRNA 的乳腺癌细胞 (均  $P<0.005$ )。

### 2.4 *TSPAN1* 表达对乳腺癌细胞 EMT 相关蛋白的影响

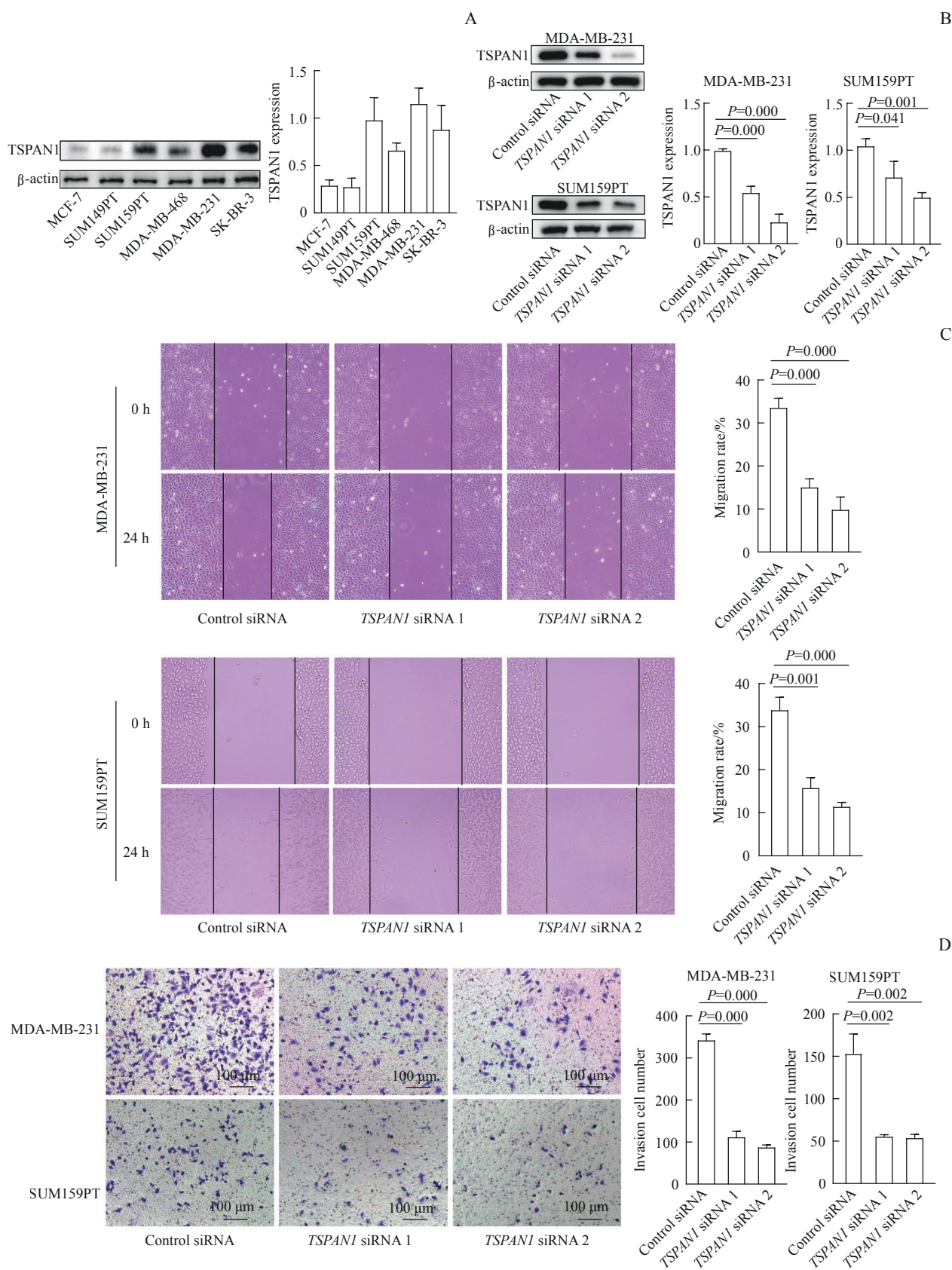
使用 Western blotting 检测已转染的 MDA-MB-231 和 SUM159PT 细胞中 EMT 相关蛋白的表达,结果(图4)显示与转染 Control siRNA 相比,转染 *TSPAN1* siRNA 的 MDA-MB-231 和 SUM159PT 细胞的

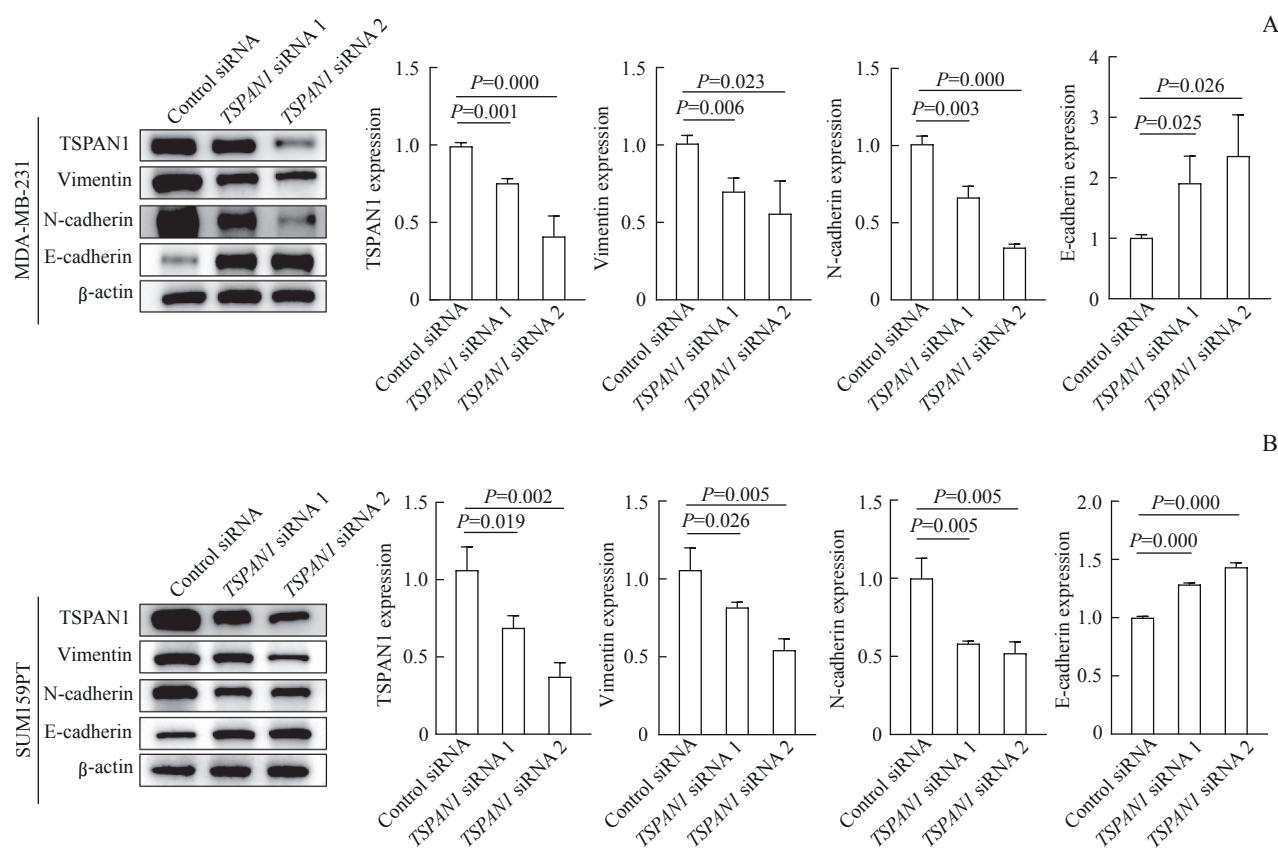
上皮表型标志物 E-钙黏蛋白的表达均较高,间质表型标志物 N-钙黏蛋白、波形蛋白的表达均较低 (均  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

自 1970 年以来,乳腺癌的发病率呈逐年上升的趋势,已成为威胁现代女性健康的主要疾病<sup>[12]</sup>。虽然新型药物的应用已显著提高了该类患者的治疗反应率、无进展生存率和总生存率,但绝大多数患者仍面临着肿瘤转移和复发的挑战<sup>[13-14]</sup>。因此,探寻新的分子靶点、开发新型靶向药物对于该疾病的治疗十分重要。

本研究中,我们聚焦四次跨膜蛋白家族成员 *TSPAN1*,研究其在乳腺癌中的作用。通过 IHC 对临床样本进行分析后发现, *TSPAN1* 在乳腺癌组织中高表达,其表达水平与肿瘤的总 TNM 分期、M 分期、N 分期和病理学分级相关,继而提示 *TSPAN1* 可作为乳腺癌治疗的特异性靶点。随后,我们结合生物信息学对 *TSPAN1* mRNA 在乳腺癌中的表达行进一步分析,结果显示 *TSPAN1* mRNA 在乳腺癌组织中高表达,且其表达水平与肿瘤的总 TNM 分期、N 分期相关。接着,我们使用 *TSPAN1* siRNA 分别转染 MDA-





**Note:** A. MDA-MB-231 cells. B. SUM159PT cells.

**图4** 沉默 *TSPAN1* 后 MDA-MB-231、SUM159PT 细胞中 EMT 相关蛋白的表达

**Fig 4** Detection of EMT-related proteins expression in MDA-MB-231 and SUM159PT cells after silencing *TSPAN1*

MB-231、SUM159PT 细胞后发现, 下调 *TSPAN1* 可抑制细胞的迁移和侵袭, 同时上调 E-钙黏蛋白的表达、下调 N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达, 继而提示 *TSPAN1* 可促进乳腺癌细胞的迁移、侵袭及 EMT, 但其具体机制仍需进一步探究。

尽管有研究<sup>[11]</sup>已针对 *TSPAN1* 能够促进乳腺癌的进展进行报道, 但其研究对象并未涉及三阴性乳腺癌细胞。本研究中, 我们探讨了 *TSPAN1* 对三阴性乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力的影响, 是对前人研究的补充和扩展。另外, 本课题组的前期研究<sup>[4-5,15]</sup>发现, 在表皮生长因子的刺激下, *TSPAN8* 可通过核转位调控下游促癌基因的表达并促进肿瘤的发生和发展; 继而表明, *TSPAN* 家族蛋白可能具有更加复杂和多样的功能。然而, *TSPAN1* 是否也具有上述功能值得我们进一步研究。

本研究尚存在一定的不足之处: ① 选用细胞种类不足, 研究中未能涵盖乳腺癌全部病理类型。② 未开展有关 *TSPAN1* 促进乳腺癌细胞迁移、侵袭

的作用机制研究。综上, 本研究表明 *TSPAN1* 在乳腺癌组织中高表达, 可促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭, 该结果或将为进一步探索乳腺癌的潜在治疗靶点提供参考。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有实验均已通过上海交通大学医学院附属第一人民医院科学伦理委员会的审核批准 (文件号 2019SQ220)。所有实验过程均遵照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by the Scientific Ethics Committee of Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Approval Letter No. 2019SQ220, dated 01/20/2019), and all experimental protocols were carried out by following the guidelines of *Measures for Ethical Review of Biomedical Research Involving Humans*. Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

## 作者贡献/Authors' Contributions

李军建、朱瀛、王红霞、曹源参与了实验设计, 曹源开展了实验操作和生物信息学分析, 李军建、曹源参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by LI Junjian, ZHU Ying, WANG Hongxia and CAO Yuan. The experiments and bioinformatics analysis were

carried out by CAO Yuan. The manuscript was drafted and revised by LI Junjian and CAO Yuan. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-11-25
- Accepted: 2023-03-15
- Published online: 2023-03-28

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [2] STEEG P S. Targeting metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(4): 201-218.
- [3] ZHU R X, GIRES O, ZHU L Q, et al. TSPAN8 promotes cancer cell stemness via activation of sonic Hedgehog signaling[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2863.
- [4] HUANG Y W, LI J J, DU W Q, et al. Nuclear translocation of the 4-pass transmembrane protein Tspan8[J]. Cell Res, 2021, 31(11): 1218-1221.
- [5] LU X Q, AN L W, FAN G J, et al. EGFR signaling promotes nuclear translocation of plasma membrane protein TSPAN8 to enhance tumor progression via STAT3-mediated transcription[J]. Cell Res, 2022, 32(4): 359-374.
- [6] HEMLER M E. Tetraspanin proteins mediate cellular penetration, invasion, and fusion events and define a novel type of membrane microdomain[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2003, 19: 397-422.
- [7] CHEN L, YUAN D Y, WANG G L, et al. Clinicopathological significance of expression of Tspan-1, Jab1 and p27 in human hepatocellular carcinoma[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(10): 1438-1442.
- [8] WANG S S, LIU X H, KHAN A A, et al. miR-216a-mediated upregulation of TSPAN1 contributes to pancreatic cancer progression via transcriptional regulation of ITGA2[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(4): 1115-1129.
- [9] CHEN L, ZHU Y Y, ZHANG X J, et al. TSPAN1 protein expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(18): 2270-2276.
- [10] SCHOLZ C J, KURZEDER C, KORETZ K, et al. Tspan-1 is a tetraspanin preferentially expressed by mucinous and endometrioid subtypes of human ovarian carcinomas[J]. Cancer Lett, 2009, 275(2): 198-203.
- [11] WU Y G, CHEN W X, GONG Y F, et al. Tetraspanin 1 (TSPAN1) promotes growth and transfection of breast cancer cells via mediating PI3K/Akt pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10761-10770.
- [12] MENKE C H, POHLMANN P R, BACKES A, et al. Tumor size as a surrogate end point for the detection of early breast cancer: a 30-year (1972–2002), single-center experience in southern Brazil[J]. Breast J, 2007, 13(5): 448-456.
- [13] LOIBL S, POORTMANS P, MORROW M, et al. Breast cancer[J]. Lancet, 2021, 397(10286): 1750-1769.
- [14] ESTEVA F J, HUBBARD-LUCEY V M, TANG J, et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(3): e175-e186.
- [15] LI J J, CHEN X L, ZHU L Q, et al. SOX9 is a critical regulator of TSPAN8-mediated metastasis in pancreatic cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(30): 4884-4893.

[本文编辑] 邢宇洋