

· 论 著 ·

乳腺癌中 Tspan8、ITGA5 表达情况与临床病理特征及预后的关系*

王秦西, 车康明, 郭千弘

甘肃省天水市第一人民医院肿瘤外科, 甘肃天水 741000

摘 要: **目的** 探讨乳腺癌中四跨膜蛋白 8(Tspan8)、整合素 $\alpha 5$ (ITGA5) 的表达与临床病理特征及预后的关系。 **方法** 将 2018 年 4 月至 2020 年 4 月该院收治的 136 例乳腺癌患者纳入研究。收集患者乳腺癌组织标本及对应的癌旁组织标本。采用免疫组化法检测 Tspan8、ITGA5 在乳腺癌组织及对应癌旁组织中的表达情况, 分析 Tspan8、ITGA5 表达情况与乳腺癌患者临床病理特征的关系。对出院的乳腺癌患者行连续 36 个月的随访, 记录患者生存状况, 比较不同临床病理特征乳腺癌患者的 3 年生存率。采用多因素 Cox 回归分析乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的影响因素。 **结果** 乳腺癌组织的 Tspan8、ITGA5 阳性表达率高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。低分化、肿瘤最大径 ≥ 3 cm、TNM 分期为 III ~ IV 期、有腋窝淋巴结转移、其他分子分型的乳腺癌患者 Tspan8、ITGA5 阳性表达率高于中/高分化、肿瘤最大径 < 3 cm、TNM 分期为 I ~ II 期、无腋窝淋巴结转移、三阴性分型的乳腺癌患者 ($P < 0.05$)。Tspan8、ITGA5 阳性表达患者的 3 年生存率分别低于 Tspan8、ITGA5 阴性表达患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。低分化、TNM 分期为 III ~ IV 期、有腋窝淋巴结转移、其他分子分型及 Tspan8、ITGA5 阳性表达患者的 3 年生存率低于中/高分化、TNM 分期为 I ~ II 期、无腋窝淋巴结转移、三阴性分型及 Tspan8、ITGA5 阴性表达患者 ($P < 0.05$)。TNM 分期为 III ~ IV 期 ($HR = 2.289, 95\%CI: 1.519 \sim 3.447$)、其他分子分型 ($HR = 2.622, 95\%CI: 1.744 \sim 3.942$) 及 Tspan8 阳性表达 ($HR = 3.622, 95\%CI: 2.159 \sim 6.077$)、ITGA5 阳性表达 ($HR = 3.142, 95\%CI: 2.022 \sim 4.884$) 均为乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的危险因素 ($P < 0.05$)。 **结论** Tspan8、ITGA5 在乳腺癌患者中呈高表达, 均与患者临床病理特征及预后有关。

关键词: 乳腺癌; 四跨膜蛋白 8; 整合素 $\alpha 5$; 腋窝淋巴结转移

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.014

中图法分类号: R446.8; R737.9

文章编号: 1673-4130(2024)06-0711-06

文献标志码: A

The expressions of Tspan8 and ITGA5 in breast cancer tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis*

WANG Qinxi, CHE Kangming, GUO Qianhong

Department of Cancer Surgery, Tianshui First People's Hospital, Tianshui, Gansu 741000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of transmembrane protein 8 (Tspan8) and integrin $\alpha 5$ (ITGA5) in breast cancer and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 136 breast cancer patients admitted to the hospital from April 2018 to April 2020 were enrolled in the study. Breast cancer tissue samples and corresponding paracancerous tissue samples were collected. The expressions of Tspan8 and ITGA5 in breast cancer tissues and corresponding adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between the expressions of Tspan8 and ITGA5 and the clinicopathological characteristics of breast cancer patients was analyzed. The discharged breast cancer patients were followed up for 36 months, and the survival status of the patients was recorded. The 3-year survival rate of breast cancer patients with different clinicopathological characteristics was compared. Multivariate Cox regression was used to analyze the influencing factors of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. **Results** The positive expression rates of Tspan8 and ITGA5 in breast cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of Tspan8 and ITGA5 in breast cancer patients with poor differentiation, tumor maximum diameter ≥ 3 cm, TNM stage III - IV, axillary lymph node metastasis

* 基金项目: 天水市科技计划项目(2022-SHFZKJK-3252)。

作者简介: 王秦西, 男, 副主任医师, 主要从事肿瘤外科(乳腺癌、甲状腺癌、胃癌)的相关研究。

and other molecular subtypes were higher than those in moderate/well differentiation, tumor maximum diameter <3 cm, TNM stage I – II, no axillary lymph node metastasis and triple negative subtype ($P<0.05$). The 3-year survival rate of patients with positive expression of Tspan8 and ITGA5 was significantly lower than that of patients with negative expression of Tspan8 and ITGA5 ($P<0.05$). The 3-year survival rate of patients with poor differentiation, TNM stage III – IV, axillary lymph node metastasis, other molecular subtypes and positive expressions of Tspan8 and ITGA5 were lower than those of patients with moderate/high differentiation, TNM stage I – II, no axillary lymph node metastasis, triple negative subtype and negative expressions of Tspan8 and ITGA5 ($P<0.05$). TNM stage III – IV ($HR=2.289, 95\%CI:1.519-3.447$), other molecular subtypes ($HR=2.622, 95\%CI:1.744-3.942$), Tspan8 positive expression ($HR=3.622, 95\%CI:2.159-6.077$) and ITGA5 positive expression ($HR=3.142, 95\%CI:2.022-4.884$) were risk factors for axillary lymph node metastasis in breast cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** Tspan8 and ITGA5 are highly expressed in breast cancer patients, which are related to the clinicopathological characteristics and prognosis of patients.

Key words: breast cancer; tetra transmembrane protein 8; integrin $\alpha 5$; axillary lymph node metastasis

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤,发病率呈逐年上升趋势,严重威胁女性生命健康^[1]。乳腺癌的进展为多基因、多因素协同作用的结果,研究表明,该病预后与有无腋窝淋巴结转移密切相关^[2]。临床常依据术中观察是否有腋窝淋巴结转移评估乳腺癌是否发生转移,但仍会出现漏诊、误诊,影响治疗结果。所以寻找一种可准确评估乳腺癌转移的灵敏指标至关重要。四跨膜蛋白 8 (Tspan8) 属于四跨膜蛋白超家族 (TM4SF) 成员,研究证实胃癌、肝癌中 Tspan8 呈过表达且参与肿瘤转移、复发过程^[3]。整合素 $\alpha 5$ (ITGA5) 属于整合素家族成员,位于染色体 12q11-q13 区域,胃癌、卵巢癌中 ITGA5 呈高表达且与不良预后有关^[4-5]。但目前涉及 Tspan8、ITGA5 与乳腺癌关系的研究较少。因此,本研究主要探讨 Tspan8、ITGA5 在乳腺癌中的表达情况及其与患者临床病理特征及预后的关系,为乳腺癌早期诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 4 月至 2020 年 4 月本院收治的 136 例乳腺癌患者纳入研究,年龄 25~71 岁、平均(51.37 $\pm$ 5.28)岁。纳入标准:(1)经病理检查确诊且符合《2020 CSCO 版乳腺癌诊疗指南》中乳腺癌的诊断标准^[6];(2)入院后接受乳腺癌根治术、腋窝淋巴结清扫术治疗。排除标准:(1)术前有放化疗、新辅助治疗、内分泌治疗史;(2)心、肝、肺、肾等组织器官功能异常;(3)合并其他恶性肿瘤、免疫缺陷疾病、血液系统疾病;(4)认知异常或精神异常;(5)妊娠及哺乳期女性;(6)依从性差。纳入研究的患者或直系亲属对本研究知情同意。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

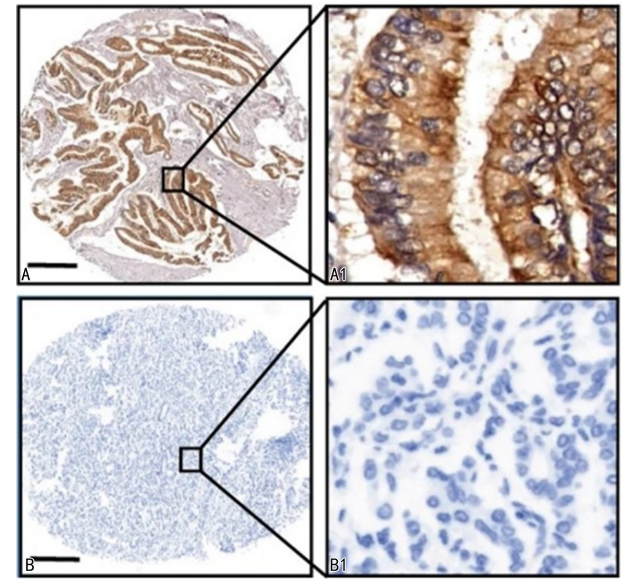
1.2.1 免疫组化法检测组织标本中 Tspan8、ITGA5 的表达情况 收集患者癌组织标本及对应的癌旁组织标本,采用乳腺癌组织及癌旁组织中 Tspan8、ITGA5 的表达情况。采用 4% 多聚甲醛常规固定乳腺癌组织和癌旁组织标本,组织标本经脱水、石蜡包埋、切片处理后,制得厚度为 4 μ m 的组织切片。将组织切片进行二甲苯脱蜡、不同梯度乙醇脱水处理后,使用柠檬酸钠溶液在高压高温条件下进行抗原修复,冷却后加入磷酸盐缓冲液 (PBS),冲洗 3 次,每次 5 min。随后加入 5% 山羊血清抗体封闭液进行封闭,滴加兔抗人 Tspan8 多克隆抗体 (1:50, 美国 Biorbyt 公司)、兔抗人 ITGA5 多克隆抗体 (1:100, 美国 Biorbyt 公司),4 $^{\circ}$ C 冰箱内孵育过夜,加入 PBS 冲洗 3 次,加入羊抗兔二抗 IgG (1:1 000, 北京中杉金桥公司),37 $^{\circ}$ C 下孵育 30 min, PBS 冲洗 3 次。采用 DAB 染色试剂盒显色,苏木精复染,乙醇脱水,树脂胶封片,高倍显微镜下观察。阳性细胞的判定:显微镜下观察,细胞质内出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性细胞。阳性细胞百分比评分:阳性细胞 $<5\%$ 、 $5\% \sim <25\%$ 、 $25\% \sim <50\%$ 、 $50\% \sim <75\%$ 、 $\geq 75\%$ 分别计为 0、1、2、3、4 分。染色强度评分:无着色、浅黄或黄色、棕黄色、棕褐色分别为 0、1、2、3 分。染色指数 (SI) = 阳性细胞百分比评分 $\times$ 染色强度评分,蛋白阳性或阴性表达的判定:SI >3 分为阳性,SI ≤ 3 分为阴性^[7]。

1.2.2 随访 通过电话、门诊复查等方式对出院的乳腺癌患者行连续 36 个月的随访,记录患者生存状况,随访截止时间为 2023 年 4 月。第 1 年每 2 个月随访 1 次,第 2、3 年每 4 个月随访 1 次,死亡或到随访截止时间即可终止随访。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理。计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Cox 回归分析乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺癌组织和癌旁组织 Tspan8、ITGA5 阳性表达率的比较 乳腺癌组织 Tspan8、ITGA5 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$),见表 1,图 1、2。



注:A 为乳腺癌组织($\times 40$);B 为癌旁组织($\times 40$);A1、B1 为 A、B 的局部放大。

图 1 免疫组化法检测乳腺癌和对应癌旁组织中 Tspan8 的表达

2.2 Tspan8、ITGA5 表达情况与乳腺癌临床病理特征的关系 不同年龄、月经状况的乳腺癌患者 Tspan8、ITGA5 表达情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。低分化、肿瘤最大径 ≥ 3 cm、TNM 分期为 III~IV 期、有腋窝淋巴结转移、其他分子分型的乳腺癌患者 Tspan8、ITGA5 阳性表达率高于中/高分化、肿瘤最大径 <3 cm、TNM 分期为 I~II 期、无腋窝淋巴结转移、三阴性分型的乳腺癌患者($P<0.05$)。见表 2。

表 1 乳腺癌组织和癌旁组织中 Tspan8 和 ITGA5 表达情况比较[n(%)]

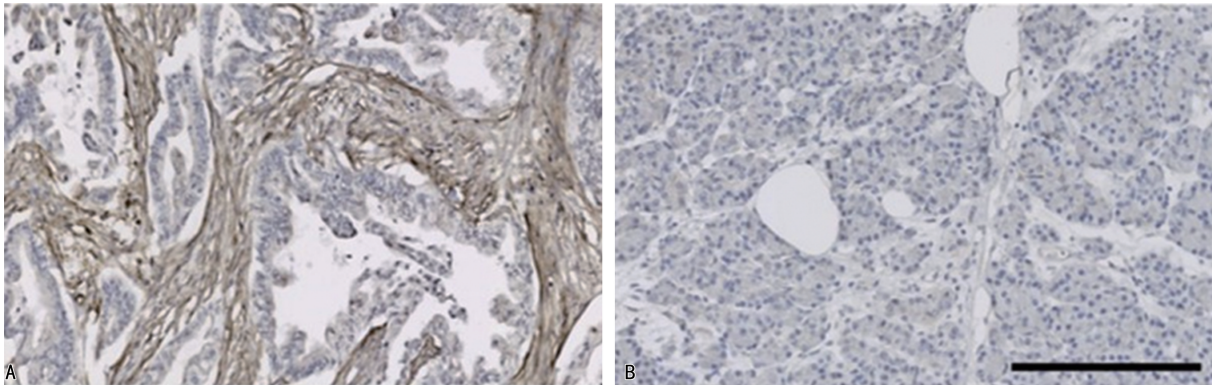
组织类型	n	Tspan8		ITGA5	
		阴性表达	阳性表达	阴性表达	阳性表达
乳腺癌组织	136	39(28.68)	97(71.32)	49(36.03)	87(63.97)
癌旁组织	136	84(61.76)	52(38.24)	93(68.38)	43(31.62)
χ^2		30.054		28.526	
P		<0.001		<0.001	

2.3 不同临床病理特征的乳腺癌患者 3 年生存率的比较 连续随访 36 个月后,136 例乳腺癌患者中 94 例存活,3 年生存率为 69.12%(94/136)。低分化、TNM 分期为 III~IV 期、有腋窝淋巴结转移、其他分子分型及 Tspan8、ITGA5 阳性表达患者的 3 年生存率低于中/高分化、TNM 分期为 I~II 期、无腋窝淋巴结转移、三阴性分型及 Tspan8、ITGA5 阴性表达患者($P<0.05$),见表 3。

表 2 Tspan8、ITGA5 表达与乳腺癌临床病理特征的关系[n(%)]									
项目	n	Tspan8 表达				ITGA5 表达			
		阴性(n=39)	阳性(n=97)	χ^2	P	阴性(n=49)	阳性(n=87)	χ^2	P
年龄(岁)				1.909	0.167			2.407	0.121
<50	71	24(33.80)	47(66.19)			31(43.66)	40(56.33)		
≥ 50	65	15(23.07)	50(76.92)			20(30.76)	45(69.23)		
月经状况				1.127	0.288			3.415	0.065
已绝经	25	5(20.00)	20(80.00)			5(20.00)	20(80.00)		
未绝经	111	34(30.63)	77(69.36)			44(39.63)	67(60.36)		
肿瘤最大径(cm)				10.790	0.001			8.075	0.004
<3	64	27(42.18)	37(57.81)			31(48.43)	33(51.56)		
≥ 3	72	12(16.66)	60(83.33)			18(25.00)	54(75.00)		
分化程度				13.988	<0.001			9.092	0.003
低分化	30	3(10.00)	27(90.00)			4(13.33)	26(86.66)		
中分化	46	9(19.56)	37(80.43)			15(32.60)	31(67.39)		
高分化	60	27(45.00)	33(55.00)			30(50.00)	30(50.00)		
TNM 分期				7.572	0.006			5.667	0.017
I~II 期	76	29(38.15)	47(61.84)			34(44.73)	42(55.26)		

续表 2 Tspan8、ITGA5 表达与乳腺癌临床病理特征的关系[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	Tspan8 表达				ITGA5 表达			
		阴性(<i>n</i> =39)	阳性(<i>n</i> =97)	χ^2	<i>P</i>	阴性(<i>n</i> =49)	阳性(<i>n</i> =87)	χ^2	<i>P</i>
Ⅲ～Ⅳ期	60	10(16.66)	50(83.33)			15(25.00)	45(75.00)		
腋窝淋巴结转移				4.884	0.027			4.844	0.028
有	31	4(12.90)	27(87.09)			6(19.35)	25(80.64)		
无	105	35(33.33)	70(66.66)			43(40.95)	62(59.04)		
分子分型				30.678	<0.001			11.949	0.001
三阴性	16	14(87.50)	2(12.50)			12(75.00)	4(25.00)		
其他	120	25(20.83)	95(79.16)			37(30.83)	83(69.16)		



注:A 为乳腺癌组织;B 为癌旁组织。

图 2 免疫组化法检测乳腺癌组织和癌旁组织中 ITGA5 的表达(×200)

表 3 不同临床病理特征的乳腺癌患者 3 年生存率的比较[*n*=94,*n*(%)]

因素	<i>n</i>	3 年生存率	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			3.165	0.075
<50	71	34(47.88)		
≥50	65	41(63.07)		
月经状况			2.233	0.135
已绝经	25	11(44.00)		
未绝经	111	67(60.36)		
肿瘤最大径(cm)			7.954	0.005
<3	64	43(67.18)		
≥3	72	31(43.05)		
分化程度			15.917	<0.001
低分化	30	10(33.33)		
中分化	46	21(45.65)		
高分化	60	45(75.00)		
TNM 分期			6.411	0.011
I～Ⅱ期	76	47(61.84)		
Ⅲ～Ⅳ期	60	24(40.00)		
腋窝淋巴结转移			11.882	0.001
有	31	12(38.70)		

续表 3 不同临床病理特征的乳腺癌患者 3 年生存率的比较[*n*=94,*n*(%)]

因素	<i>n</i>	3 年生存率	χ^2	<i>P</i>
无	105	76(72.38)		
分子分型			5.085	0.024
三阴性	16	14(87.50)		
其他	120	70(58.33)		
Tspan8			6.905	0.009
阴性	39	27(69.23)		
阳性	97	43(44.32)		
ITGA5			8.209	0.004
阴性	49	35(71.42)		
阳性	87	40(45.97)		

2.4 乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的多因素 Cox 回归分析 将乳腺癌患者腋窝淋巴结转移作为因变量,将单因素分析有意义的指标作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,TNM 分期为Ⅲ～Ⅳ期、其他分子分型及 Tspan8、ITGA5 阳性表达是乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的危险因素(*P*<0.05),见表 4。

表 4 乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的多因素 Cox 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
TNM 分期(Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期)	0.828	0.209	15.695	<0.001	2.289(1.519~3.447)
分子分型(其他 vs. 三阴性)	0.964	0.208	21.480	<0.001	2.622(1.744~3.942)
Tspan8(阳性表达 vs. 阴性表达)	1.287	0.264	23.766	<0.001	3.622(2.159~6.077)
ITGA5(阳性表达 vs. 阴性表达)	1.145	0.225	25.897	<0.001	3.142(2.022~4.884)

3 讨 论

乳腺癌属于激素受体依赖型恶性肿瘤,我国乳腺癌发病率呈逐年上升趋势,为女性癌症相关死亡的重要原因之一^[8]。晚期乳腺癌会向远处转移,累及多脏器,腋窝淋巴结转移是导致乳腺癌远处转移、术后复发的主要因素,会增加患者死亡风险。研究证实,病灶范围、肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移为评估乳腺癌患者预后的重要依据^[9]。临床对乳腺癌患者实施腋窝淋巴结清扫术治疗,但手术创伤大、并发症较多,而且对腋窝淋巴结无转移的患者而言属于过度治疗,不会改善局部控制率和生存率。所以,为乳腺癌预后提供新的预测标志物,能为疾病诊断和治疗提供新思路。

四跨膜蛋白超家族成员参与恶性肿瘤转移、浸润过程,Tspan8 可作为肿瘤诊断、预后评估指标^[10]。有研究通过在结肠癌细胞中的实验研究发现,Tspan8 为细胞膜蛋白,不影响肿瘤细胞生长、分裂,其参与癌细胞运动,Tspan8 水平升高,癌细胞转移活性、浸润能力增强^[11]。另一研究认为,Tspan8 通过 c-Met、Notch、Rhokinase 等信号通路,促进肿瘤新生血管的形成^[12]。本研究结果显示,乳腺癌组织 Tspan8 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$);不同分化程度、TNM 分期、分子分型、有无腋窝淋巴结转移的乳腺癌患者 Tspan8 表达情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$),Tspan8 与腋窝淋巴结转移有关,提示 Tspan8 在乳腺癌中呈高表达且与病情进展有关。有研究发现,肠癌细胞株中 Tspan8 呈过表达,与消化系统肿瘤转移、浸润有关,与本研究结果相似^[13]。另一研究报告,胰腺癌转移灶细胞系 Tspan8 mRNA 表达水平高于原发灶细胞系^[14]。分析原因:经血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、成纤维生长因子受体(FGFR)、c-Kit 等靶点阻断磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸苏氨酸激酶(AKT)、VEGFR/ Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(STAT3)等信号通路,可抑制癌细胞增殖、迁移,促使癌细胞死亡。Tspan8 表达上调,会促进肿瘤细胞生长、转移,该作用与 PI3K/AKT、MAPK/AKT 等信号通路有关^[15]。本研究结果显示,Tspan8 阳性表达患者的 3 年生存率低于 Tspan8 阴性表达患者($P<0.05$),提示 Tspan8 过表达

与乳腺癌预后不良有关,有望成为评估乳腺癌预后的标志物。

整合素为细胞表面的黏附分子,包含 α 亚基、 β 亚基。整合素家族为跨膜二聚体蛋白,具有细胞黏附、信号通路受体功能,ITGA5 亚基或二聚体可结合细胞外结构、基质蛋白,从而调控细胞周期,调控细胞增殖、侵袭、迁移等,其有组织、功能特异性^[16-17]。ITGA5 经依赖黏附、非黏附途径促进乳腺癌发生、发展。本研究结果显示,乳腺癌组织 ITGA5 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$);ITGA5 阳性表达与分化程度、TNM 分期、腋窝淋巴结转移、分子分型有关($P<0.05$)。这提示 ITGA5 高表达与乳腺癌发生、发展有关。免疫组化实验显示,ITGA5 在肝癌组织中的表达高于普通肝组织,与本研究结果一致^[18]。研究表明,乳腺癌骨转移瘤中 ITGA5 呈高表达,其可促进癌细胞向骨组织黏附,但肺、肝、脑转移瘤中 ITGA5 呈低表达^[19]。有研究示,抑制 ITGA5 可延缓肺癌细胞迁移。本研究结果显示,ITGA5 阳性表达患者的 3 年生存率低于 ITGA5 阴性表达患者($P<0.05$),提示 ITGA5 高表达与乳腺癌预后不良有关。有研究发现,胶质瘤中 ITGA5 表达升高且随胶质瘤 WHO 分级增加而升高,ITGA5 表达与肿瘤增殖、恶性程度相关^[20]。多因素 Cox 回归分析显示,TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、其他分子分型及 Tspan8、ITGA5 阳性表达是乳腺癌患者腋窝淋巴结转移的危险因素($P<0.05$),提示 Tspan8、ITGA5 表达升高导致乳腺癌细胞侵袭能力增强,细胞黏附性下降,易发生腋窝淋巴结转移、侵袭,监测 Tspan8、ITGA5 水平变化可反映乳腺癌浸润、转移的风险。综上所述,Tspan8、ITGA5 在乳腺癌患者中呈高表达,均与患者临床病理特征及预后有关。

参考文献

[1] TSANG J Y S, TSE G M. Molecular classification of breast cancer[J]. Adv Anat Pathol,2020,27(1):27-35.

[2] 周戌,肖敏,李三荣,等. 乳腺癌组织中 E-cad、Ki-67 的表达及其与临床病理特征和腋窝淋巴结转移的相关性[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(13):2287-2291.

[3] 时夏捷,郑沛林,王竹,等. 1 型糖尿病四跨膜蛋白 7 自身抗体检测技术的建立与应用[J]. 中华医学杂志,2021,13(4):23-25.

(下转第 721 页)

[8] KATOULIS A, KOUMAKI V, EFTHYMIOU O, et al. Staphylococcus aureus carriage status in patients with hidradenitis suppurativa: an observational cohort study in a tertiary referral hospital in Athens, Greece[J]. Dermatology, 2020, 236(1): 31-36.

[9] OLSEN K, FALCH B M, DANIELSEN K, et al. Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels, gender and smoking status: the tromso staph and skin study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(4): 465-473.

[10] ANNANE D. Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2005, 11(5): 449-453.

[11] 陈静, 吴佳玉, 向钱, 等. 金黄色葡萄球菌血流感染 139 例临床分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(4): 368-373.

[12] 武杰, 薛丽伟, 赵建平. 金黄色葡萄球菌血流感染 111 例的临床特征和预后[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(3): 264-270.

[13] BRITT N S, PATEL N, SHIREMAN T I, et al. Relationship between vancomycin tolerance and clinical outcomes in Staphylococcus aureus bacteraemia[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(2): 535-542.

[14] LJUNGSTROM L, PERNESTIG A K, JACOBSSON G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0181704.

[15] TANRIVERDI H, TOR M M, KART L, et al. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia[J]. Ann Thorac Med, 2015, 10(2): 137-142.

[16] 夏修远, 洪伟勇, 朱晓婉. 高剂量替考拉宁治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染合并低蛋白血症患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(3): 36-39.

[17] MIZUNO T, MIZOKAMI F, FUKAMI K, et al. The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia[J]. Clin Interv Aging, 2013, 8: 1323-1328.

[18] 梁宝方, 苏建伟, 沈利汉, 等. ICU 患者影响万古霉素血药浓度的相关因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(8): 819-824.

[19] CORL K A, ZEBA F, CAFFREY A R, et al. Delay in antibiotic administration is associated with mortality among septic shock patients with Staphylococcus aureus bacteraemia[J]. Crit Care Med, 2020, 48(4): 525-532.

(收稿日期: 2023-09-15 修回日期: 2024-01-22)

(上接第 715 页)

[4] 张振伟, 李佳, 陈克明. IGF2BP2/m6A/ITGA5 信号轴调控肾透明细胞增殖和迁移[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(9): 74-84.

[5] 韦露薇, 陈国伟, 莫婧, 等. 整合素 $\alpha 5$ 与卵巢上皮性癌铂类耐药 SKOV3/DDP 细胞增殖、侵袭和凋亡的相关研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(5): 413-418.

[6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 2020 CSCO 乳腺癌诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.

[7] 陈杰. 病理诊断免疫组化手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2014: 77.

[8] 张顺礼, 王雅琪, 胡继卫, 等. 乳腺癌组织中核仁纤维体相关蛋白 1 表达与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(11): 957-961.

[9] 田姗, 曹霞, 李翔, 等. 乳腺癌组织转移相关蛋白-3 表达与乳腺癌腋窝淋巴结转移的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(9): 956-960.

[10] 程霄, 唐艳. 四次跨膜蛋白 8 在肿瘤中的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(1): 76-80.

[11] 张佳, 薛薇, 章述军, 等. TSPAN8 参与小鼠非酒精性脂肪性肝病的脂质代谢[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(5): 705-711.

[12] 郝毅. 下调 Tetraspanin 8 抑制三阴乳腺癌细胞 PD-L1 表达增强抗肿瘤免疫反应[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(7): 1061-1065.

[13] ZHANG H S, LIU H Y, ZHOU Z, et al. TSPAN8 promotes colorectal cancer cell growth and migration in LSD1-dependent manner[J]. Life Sci, 2020, 15(241): 113-114.

[14] LI J, CHEN X, ZHU L, LAO Z, et al. SOX9 is a critical regulator of TSPAN8-mediated metastasis in pancreatic cancer[J]. Oncogene, 2021, 40(30): 4884-4893.

[15] 谢转红, 许云鹏, 马珏敏, 等. Tspan8 基因敲除联合安罗替尼对结肠癌 SW480 细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(10): 1028-1036.

[16] KARAKAŞ N, KILIÇ Ü. Integrin $\alpha 5 \beta 1$ mediated cellular reorganization in human mesenchymal stem cells during neuronal differentiation[J]. In Vivo, 2021, 35(4): 2127-2134.

[17] 张佳, 薛薇, 章述军, 等. TSPAN8 参与小鼠非酒精性脂肪性肝病的脂质代谢[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(5): 705-711.

[18] 姚海波, 邵钦树, 邵燕飞, 等. 整合素 A5 调控 FAK/Src/Rac1 信号通路促进胃癌增殖、侵袭和黏附能力[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(34): 2692-2697.

[19] PANTANO F, CROSET M, DRIOUCH K, et al. Integrin α 5 in human breast cancer is a mediator of bone metastasis and a therapeutic target for the treatment of osteolytic lesions[J]. Oncogene, 2021, 40(7): 1284-1299.

[20] 乐曲, 薛一雪, 阮雪蕾, 等. miR-202-5p 靶向结合 TSPAN12 抑制胶质瘤细胞的恶性生物学行为[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(3): 244-248.

(收稿日期: 2023-09-23 修回日期: 2023-12-25)