

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.003

· 基础研究 ·

纤维连接蛋白 FNDC10 通过增强 STAT3 活化促进乳腺癌细胞的恶性生物学行为

刘兆龙¹, 张滨^{2,3,△}, 杨乐¹ (1. 上海中医药大学附属曙光医院 普外科, 上海 201203; 2. 中国医学科学院系统医学研究院, 北京 100005; 3. 中国医学科学院 苏州系统医学研究所, 江苏 苏州 215123)

[摘要] **目的:** 研究纤维连接蛋白 III 型域包含蛋白 10 (FNDC10) 对乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭等能力的影响, 并初步探讨其作用机制。 **方法:** 采用 TCGA 数据库分析 FNDC10 在乳腺癌组织中表达情况。通过 qPCR 检测 FNDC10 在正常永生化乳腺细胞 (MCF-10A) 和乳腺癌细胞 (MCF-7、MDA-MB-231、BT549、MDA-MB-468、HCC1806 和 HCC1937) 中的表达水平。选取 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞转染 FNDC10 siRNA 或对照 siRNA 后进行功能实验: CCK-8 实验检测 FNDC10 对乳腺癌细胞增殖的影响, 集落形成实验检测对乳腺癌细胞集落形成能力的影响, Transwell 实验检测其对乳腺癌细胞迁移和侵袭能力的影响, WB 法检测转移相关分子和细胞信号通路在蛋白水平的变化。 **结果:** FNDC10 在乳腺癌组织中的表达水平明显高于正常组织 ($P < 0.01$), FNDC10 在乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 内表达水平高于正常乳腺细胞 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。敲低 FNDC10 表达抑制了乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。机制研究表明, 干扰 FNDC10 表达抑制了乳腺癌细胞中 STAT3 的活化 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 促进了细胞 EMT 标志物 E-cadherin 的表达 ($P < 0.05$), 抑制了 EMT 进程。 **结论:** FNDC10 通过增强 STAT3 信号通路活化促进乳腺癌细胞增殖和 EMT 进程, 从而促进乳腺癌恶性进展。

[关键词] 纤维连接蛋白 III 型域包含蛋白 10 (FNDC10); 乳腺癌; 增殖; 迁移; STAT3 信号通路; EMT

[中图分类号] R737.9; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)02-0101-07

Fibronectin FNDC10 promotes malignant biological behaviors of breast cancer cells by enhancing STAT3 activation

LIU Zhaolong¹, ZHANG Bin^{2,3,△}, YANG Le¹ (1. Department of General Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Institute of Systems Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China; 3. Suzhou Institute of Systems Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Suzhou 215123, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of fibronectin III domain containing protein 10 (FNDC10) on the proliferation, migration and invasion of breast cancer cells, and to primarily explore the mechanism. **Methods:** TCGA database was used to analyze the expression of FNDC10 in breast cancer tissues. The mRNA level of FNDC10 in normal immortalized breast cells (MCF-10A) and breast cancer cells (MCF-7, MDA-MB-231, BT549, MDA-MB-468, HCC1806, HCC1937) was detected by qPCR. MCF-7 and MDA-MB-231 cells were transfected with FNDC10 siRNA or NC-siRNA for functional experiments. CCK-8 assay was used to detect the effect of FNDC10 on the proliferation of breast cancer cells. Colony forming assay was used to detect the colony forming ability of breast cancer cells. Transwell assay was used to detect the effect of FNDC10 on migration and invasion of breast cancer cells. WB was used to detect the changes of metastasis related molecules and cell signaling pathways at protein level. **Results:** The expression of FNDC10 in breast cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues ($P < 0.01$), and the expression level of FNDC10 in breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells was higher than that in normal breast cells ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Knocking down FNDC10 expression inhibited the proliferation, migration and invasion of breast cancer cells ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The mechanism study showed that knockdown of FNDC10 expression inhibited STAT3 activation in breast cancer cells ($P < 0.01$ or $P < 0.05$), and enhanced the expression of EMT maker E-cadherin ($P < 0.05$), leading to the suppression of EMT progression. **Conclusion:** FNDC10 promotes proliferation and EMT of breast cancer cells through activating STAT3 signaling pathway, thereby promoting the malignant progression of breast cancer.

[基金项目] 中央高校基本科研业务费项目 (No. 3332021075)

[作者简介] 刘兆龙 (1976—), 男, 硕士生, 副主任医师, 甲乳外科临床及基础研究, E-mail: liuzhaolong7677@126.com; 张滨 (1989—), 男, 博士生, 助理研究员, 主要从事抗肿瘤治疗靶点及抗肿瘤免疫相关研究, E-mail: zhangbin891225@163.com。△为共同第一作者

[通讯作者] 杨乐, E-mail: mark_le@sina.com

[Key words] fibronectin type III domain-containing protein 10 (FNDC10); breast cancer; proliferation; migration; STAT3 signaling pathway; EMT

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(2): 101-107. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.02.003]

乳腺癌已成为中国女性发病率最高、病死率位居第五的恶性肿瘤^[1-2]。近年来,虽然针对乳腺癌治疗进行了大量的研究,包括早期诊断、手术切除、靶向治疗和联合治疗等,但中晚期乳腺癌患者5年生存率仍然低于30%,其中三阴性乳腺癌患者5年生存率低于15%^[3-7]。缺乏有效治疗靶点和高转移性是临床上乳腺癌治疗面临的关键问题。乳腺癌中癌基因的异常高表达是导致肿瘤转移的重要因素,因此,阐明乳腺癌转移机制、发掘潜在的新靶点是乳腺癌靶向治疗的有效策略。纤维连接蛋白III型结构域蛋白(fibronectin III domain containing protein, FNDC)在组织发育和细胞代谢调节中发挥多种功能^[8],已有研究^[9-12]发现, FNDC蛋白家族成员参与肿瘤恶性进展。而FNDC10,也称为C1orf233,目前尚少见关于该基因功能的文献报道。本研究检测FNDC10在乳腺癌组织和细胞中的表达水平,研究FNDC10在乳腺癌细胞生长和转移中的作用,并探讨其作用机制,以期对乳腺癌早期诊断和靶向治疗提供潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

正常永生化乳腺细胞MCF-10A和乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-MB-231、HCC1806、HCC1937)均购自上海富衡生物有限公司,乳腺癌细胞BT549和MDA-MB-468由苏州大学唐仲英医学研究院周泉生课题组馈赠。DMEM、RPMI 1640基础培养基、Opti-MEM培养基和胎牛血清均购自Gibco公司, MCF-10A细胞专用培养基购自普诺赛公司, PBS、0.25%胰蛋白酶(含0.02% EDTA)细胞消化液购自Bio Basic Inc公司, TRIzol试剂、DEPC水均购自Invitrogen公司, Polyplus逆转录试剂盒购自TOYOBO公司, qPCR试剂盒购自南京诺唯赞公司, CCK-8试剂盒购自Biolite Biotech公司, ECL显色试剂盒购自优宁维公司, 二甲基亚砜购自Sigma公司, Transwell小室购自Millipore公司, FNDC10-siRNA由吉玛基因公司合成, qPCR引物由苏州鸿迅生物公司合成, 抗E-cadherin、N-cadherin、vimentin、p-JNK、JNK、p-p38、p38、p-STAT3、STAT3、 β -actin单抗(一抗)和HRP标记的羊抗鼠或羊抗兔二抗均购自Cell Signaling Technology公司。

1.2 TCGA数据库分析FNDC10在乳腺癌组织中表达在GEPIA网站中查找基因FNDC10/C1orf233, 在Expression DIY栏中导入乳腺癌, 下载FNDC10在

乳腺癌中的mRNA数据, 用Notepad软件打开数据文件, 将FNDC10在正常组织和乳腺癌组织中的mRNA数据导入Excel软件, 用550减去Cy值, 计算FNDC10在正常组织和乳腺癌组织中的平均表达值, 采用Graphpad软件作图并进行统计分析。

1.3 细胞培养

人乳腺细胞MCF-10A使用MCF-10A专用培养基, 人乳腺癌细胞MCF-7、MDA-MB-231、HCC1806和HCC1937均使用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素的RPMI 1640完全培养基, 人乳腺癌细胞BT549和MDA-MB-468使用含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素的DMEM培养基, 在含5%CO₂的37 °C恒温培养箱中培养。

1.4 乳腺癌细胞转染siRNA

取对数生长期的乳腺癌细胞, 消化、计数, 以 1.5×10^5 个/孔接种于6孔板, 生长过夜。细胞分为FNDC10 siRNA组和Ctrl siRNA组, 将FNDC10 siRNA或Ctrl siRNA与INTERFERin依次加入opti-MEM中混匀, 静置10 min后转染乳腺癌细胞, 48 h后收取细胞, qPCR鉴定干扰效率。

1.5 细胞RNA提取与逆转录

收集待检测细胞, 取 5×10^5 个细胞用500 μ L的TRIzol裂解, 加入100 μ L氯仿充分混匀后12 000 rpm离心10 min, 吸取上层清液, 加入等体积异丙醇混匀, 12 000 rpm离心10 min, 倒掉上层清液, 以750 μ L DEPC水配制的95%乙醇洗涤沉淀, 10 000 rpm离心8 min, 倒掉上层清液, 晾干沉淀, 加入20 μ L的DEPC水溶解沉淀, 测总RNA浓度。吸取2 μ g总RNA, 用反转录试剂盒逆转录获得cDNA。

1.6 qPCR检测乳腺癌细胞中FNDC10 mRNA表达

以cDNA为模板, 通过qPCR检测细胞内FNDC10的表达水平, 反应程序: 95 °C预变性10 min; 95 °C变性10 s, 60 °C退火10 s, 72 °C延伸20 s, 共50个循环。以 $0.5^{\Delta\Delta Ct}$ 计算FNDC10的表达水平。qPCR引物序列见表1。

表1 qPCR引物序列

基因	引物序列(5'-3')
β -actin	R: CACCATTGGCAATGAGCGGTTCC F: GTAGTTTCGTGGATGCCACAGG
FNDC10	R: CACTTTGGCATCATCACACGCC F: CTATAAAGGCCTGCGGAGAGCG

1.7 CCK-8法检测干扰FNDC10表达对乳腺癌细胞增殖能力的影响

乳腺癌细胞转染FNDC10 siRNA 48 h后,细胞消化、计数,稀释至 1×10^4 个/mL,以200 μ L/孔接种在96孔板中,每组设置6个复孔,以200 μ L完全培养基作为空白对照。分别在24、48和72 h后加入CCK-8工作液,检测在450 nm波长下培养孔的光密度(D)值,绘制生长曲线。

1.8 平板克隆实验检测干扰FNDC10表达对乳腺癌细胞集落形成能力的影响

乳腺癌细胞转染FNDC10 siRNA 或对照 siRNA 48 h后,以 2×10^3 个细胞/孔接种在6孔板内,细胞在37 $^{\circ}$ C恒温培养箱内培养2周,吸弃上清,PBS洗涤2次,用瑞姬氏染液对细胞染色,风干后显微镜下拍照,统计50个细胞以上的集落数。每组实验重复3次。

1.9 Transwell实验检测干扰FNDC10表达对乳腺癌细胞迁移与侵袭能力的影响

细胞转染FNDC10 siRNA 或对照 siRNA 48 h后消化离心,用无血清培养基稀释至 2.5×10^5 个/mL,取200 μ L细胞悬液加入Transwell小室内,小室外孔加入600 μ L完全培养基,置于培养箱内培养24 h。吸弃小室内培养基,用棉棒轻轻擦拭掉小室内细胞,PBS洗涤2遍,用瑞姬-吉姆萨染液进行染色,风干后在显微镜下观察穿膜细胞并拍照,统计迁移细胞数。

将Transwell小室加入稀释过的人工基膜(matrigel)预处理15 min后进行侵袭实验,后续操作方法同迁移实验。每组实验重复3次。

1.10 WB法检测干扰FNDC10表达对乳腺癌细胞中EMT相关蛋白表达的影响

乳腺癌细胞转染FNDC10 siRNA 或对照 siRNA 48 h后消化计数,取 1×10^6 个细胞,PBS洗涤2遍,配

制SDS蛋白裂解液(以1 mL计):ddH₂O 770 μ L、5 $\times$ SDS样品缓冲液200 μ L、蛋白酶抑制剂10 μ L、1 mol/L DTT 10 μ L、100 mmol/L PMSF 10 μ L。向每个样品中加入100 μ L裂解液并迅速吹打混匀。每个样品超声60 s,95 $^{\circ}$ C金属浴加热5 min。进行10% SDS-PAGE后将蛋白条带转移到硝酸纤维膜上,5%脱脂牛奶封闭1 h。用稀释过的一抗4 $^{\circ}$ C处理过夜,次日吸弃一抗,TBST洗涤3次,室温下加入对应的HRP标记的二抗并放置1 h,吸弃二抗并用TBST洗涤3次,滴加ECL化学发光液后在Tanon化学发光仪中拍照,并用ImageJ进行灰度分析。

1.11 统计学处理

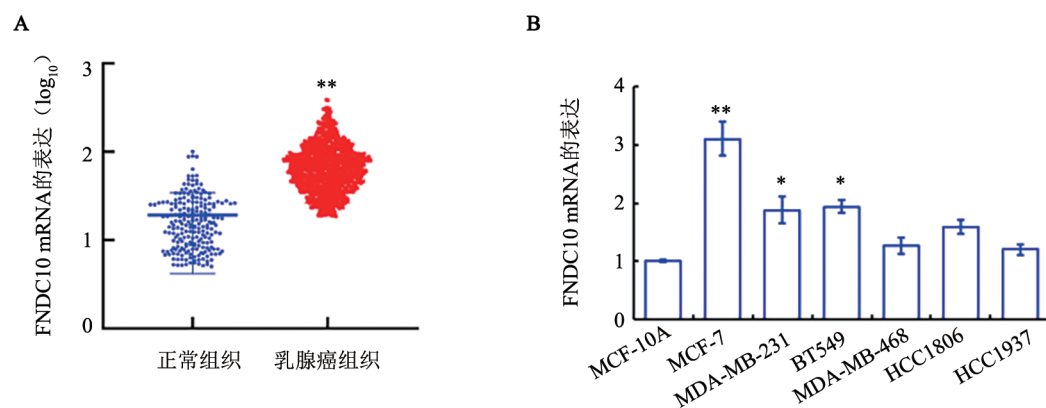
所有实验独立重复3次,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对WB分析中电泳图片的灰度扫描数据用Excel进行整理,并用SPSS16.0软件进行单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FNDC10在乳腺癌细胞中呈高表达

为了研究乳腺癌中FNDC10的表达情况,在TCGA数据库中检索了乳腺癌组织中FNDC10 mRNA的表达数据,通过分析发现,FNDC10在乳腺癌组织($n=1085$)中的表达比正常组织($n=291$)高4.8倍(图1A, $P < 0.01$),提示FNDC10在乳腺癌发生发展中起重要作用。

qPCR检测FNDC10在乳腺癌细胞中的表达情况,结果(图1B)显示,FNDC10在乳腺癌细胞MCF-7、MDA-MB-231和BT549中呈高表达($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。因此,后续实验选用MCF-7和MDA-MB-231细胞进行siRNA转染和机制研究。



与正常组织或MCF-10A细胞相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

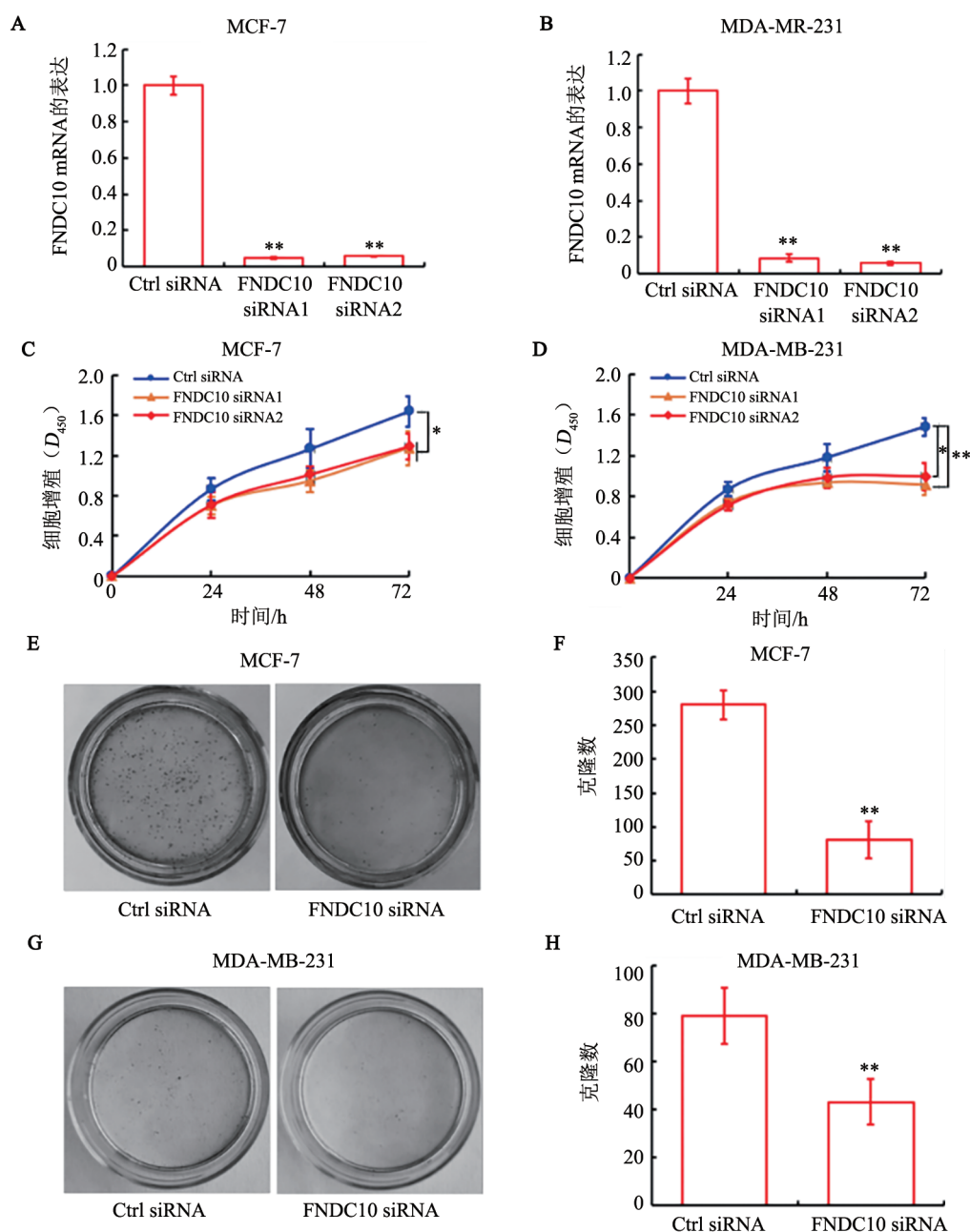
A:FNDC10 mRNA在乳腺癌组织和正常组织中的表达;B:FNDC10 mRNA在乳腺癌细胞和MCF-10A细胞中的表达

图1 FNDC10在乳腺癌组织和细胞中的表达

2.2 敲低FNDC10表达抑制乳腺癌细胞增殖

使用FNDC10 siRNA转染乳腺癌细胞后检测干扰效率,结果(图2A、B)显示,与Ctrl siRNA相比,2条siRNA均能有效抑制MCF-7和MDA-MB-231细胞中FNDC10的表达($P<0.01$)。CCK-8实验检测敲低FNDC10后对乳腺癌细胞增殖的影响,结果(图2C、D)显示,敲低MCF-7和MDA-MB-231细胞中

FNDC10表达后,细胞增殖能力明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。通过平板克隆实验检测乳腺癌细胞的集落形成能力,结果显示,与对照组相比,敲低MCF-7细胞(图2E、F, $P<0.01$)和MDA-MB-231(图2G、H, $P<0.01$)中FNDC10表达后细胞集落形成能力明显减弱。以上结果显示,敲低FNDC10表达能够明显抑制乳腺癌细胞的增殖能力。



与Ctrl siRNA组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$

A, B: qPCR法检测转染FNDC10 siRNA后乳腺癌细胞中FNDC10 mRNA的表达;

C, D: CCK-8法检测细胞增殖; E-H: 集落形成测定实验检测细胞集落形成活性

图2 敲低FNDC10表达对乳腺癌细胞增殖的影响

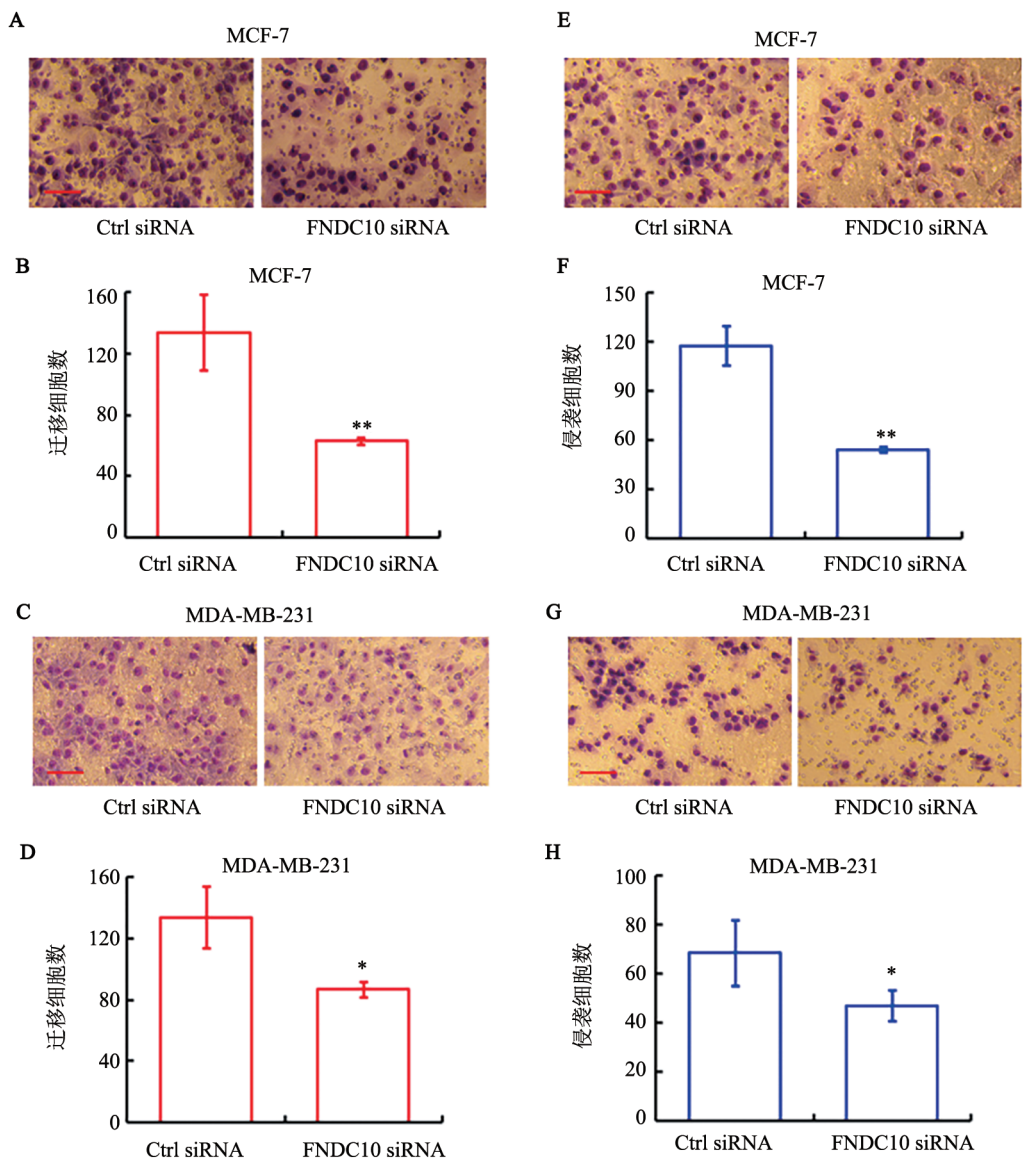
2.3 敲低FNDC10表达抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭

Transwell迁移实验结果(图3A~D)显示,敲低

FNDC10表达后,乳腺癌细胞MCF-7和MDA-MB-231的迁移能力均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。侵袭实验

结果(图3E~H)表明,敲低 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中FNDC10表达后,细胞侵袭能力明显降低($P<0.05$

或 $P<0.01$)。以上结果表明,敲低FNDC10表达能够明显抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力。



与 Ctrl siRNA 组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图3 敲低 FNDC10 表达对乳腺癌细胞迁移(A-D)和侵袭(E-H)的影响($\times 200$)

2.4 敲低FNDC10对乳腺癌细胞中EMT相关蛋白表达的影响

敲低乳腺癌细胞中FNDC10表达后,通过WB检测EMT相关标志物表达情况,结果(图4)显示,与对照组相比,敲低FNDC10后乳腺癌细胞中E-cadherin表达明显升高($P<0.01$),而Ncadherin和vimentin的表达降低。该结果说明敲低FNDC10抑制乳腺癌的EMT。

2.5 敲低FNDC10表达抑制了乳腺癌细胞STAT3信号活化

通过WB检测乳腺癌细胞中转移相关信号通路变化,结果(图5)表明,敲低乳腺癌细胞MCF-7和

MDA-MB-231中FNDC10表达后,STAT3的磷酸化明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而对MAPK和NF- κ B细胞通路没有影响。以上结果表明,FNDC10促进STAT3信号通路的活化。

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年增高^[2]。由于缺乏早期诊断技术,绝大多数乳腺癌患者在确诊时已经处于中晚期。中晚期乳腺癌患者极易发生癌细胞扩散,且不宜进行手术切除,因此,疗效不佳。靶向治疗一直是包括乳腺癌在内的多种癌症的有效治疗策略,但是由于癌细胞内基因

突变率高,多数靶点特异性不足,导致目前已有的靶向治疗获益率较低^[13-14]。因此,需要寻找新的更具有特异性的靶点来提高乳腺癌早期诊断率和治疗效

果。本研究发现,FNDC10在乳腺癌中高表达,并能促进乳腺癌增殖和侵袭。因此,FNDC10可能成为乳腺癌治疗的新的潜在靶点。

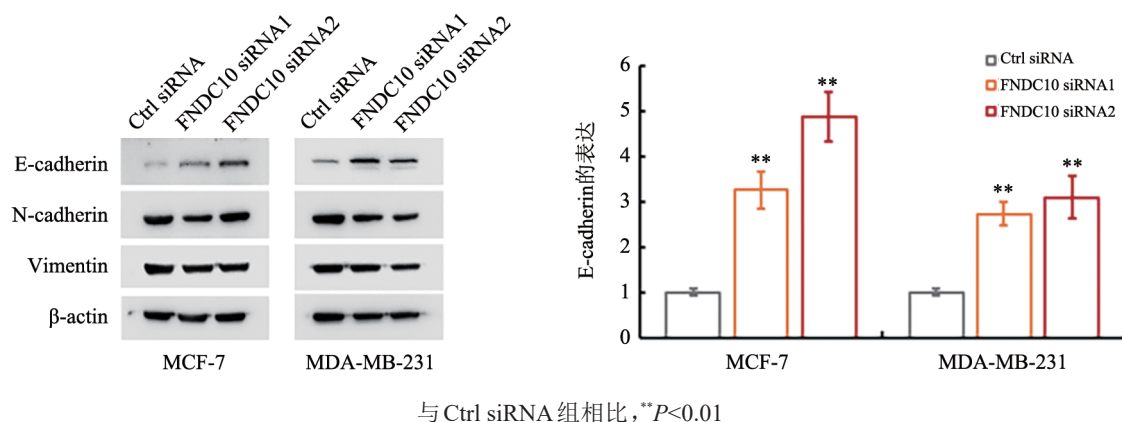


图4 敲低FNDC10对乳腺癌细胞EMT相关标志物表达的影响

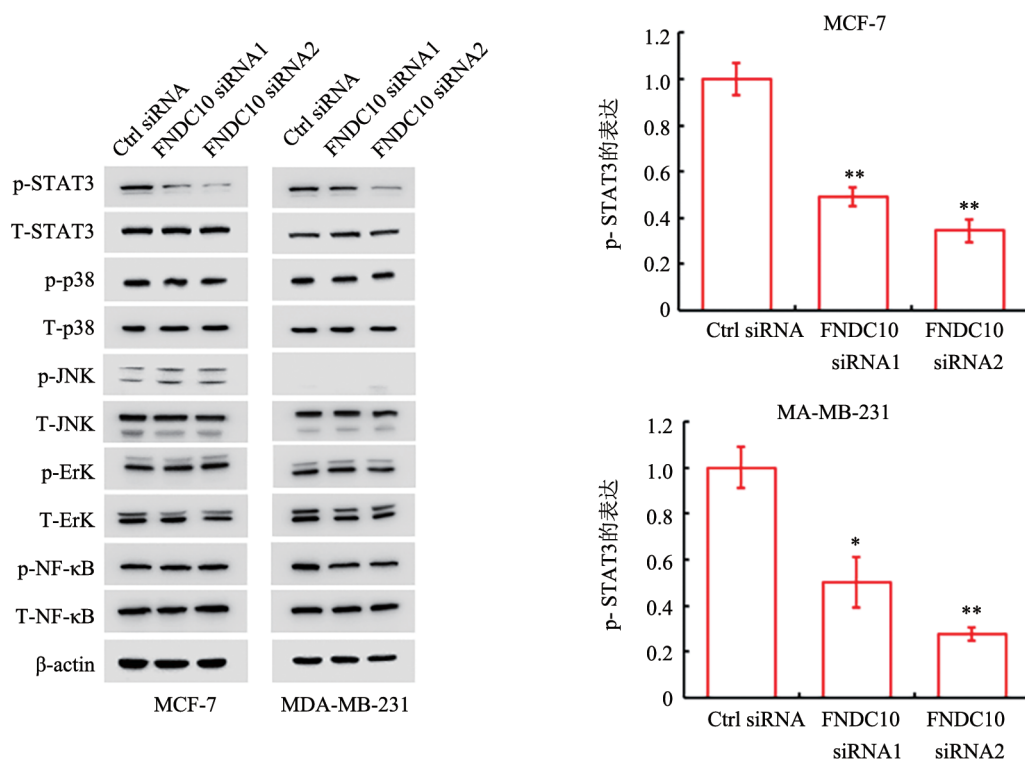


图5 敲低FNDC10抑制乳腺癌细胞STAT3信号通路

FNDC蛋白家族中多个成员已被发现与肿瘤发生发展相关。FNDC1在胃癌中高表达且与胃癌预后不良相关,并通过Wnt/ β -catenin通路促进胃癌转移^[15-16]。FNDC3b高表达预示宫颈癌和肝癌预后不良,前者通过内质网应激促进宫颈癌转移^[17-18]。FNDC4通过PI3K/Akt信号通路促进肝癌的侵袭和转移^[19]。然而,尚少见FNDC10在肿瘤中作用的报道。本研究发现,FNDC10能够促进乳腺癌细胞迁移和侵袭,提示FNDC10在乳腺癌转移中发挥重要作用。

STAT3信号通路参与多种肿瘤细胞转移进程^[20-22]。STAT3作为经典的核转录因子,可通过不同基因促进肿瘤进展,包括c-MYC, c-Jun, PLK-1, Pim1/2, Bcl2, VEGF, bFGF和CTEN等^[23]。因此,STAT3也成为抗癌研究的热门靶点。本研究发现,敲低FNDC10表达能够有效抑制STAT3的磷酸化和STAT3信号通路的激活,从而抑制了乳腺癌细胞增殖,迁移和侵袭。进一步研究发现,敲低乳腺癌细胞中FNDC10促进了EMT标志物E-cadherin表达。E-cadherin通过抑制EMT而减少肿瘤

细胞转移^[24]。因此推测,FNDC10通过增强STAT3信号通路活化而促进乳腺癌恶性进展,但是STAT3上下游调控机制仍需进一步阐明。

综上所述,本研究发现FNDC10在乳腺癌组织和细胞中高表达,敲低FNDC10可抑制乳腺癌细胞增殖,迁移和侵袭,并初步揭示FNDC10通过STAT3信号通路调控乳腺癌细胞恶性进展的新机制,为乳腺癌临床治疗和诊断提供了新方法、新策略。

[参 考 文 献]

- [1] LEI S, ZHENG R, ZHANG S, *et al.* Breast cancer incidence and mortality in women in China: temporal trends and projections to 2030[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(3): 900-909. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0523.
- [2] LEI S Y, ZHENG R S, ZHANG S W, *et al.* Global patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11): 1183-1194. DOI:10.1002/cac2.12207.
- [3] JAFARI S H, SAADATPOUR Z, SALMANINEJAD A, *et al.* Breast cancer diagnosis: imaging techniques and biochemical markers[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5200-5213. DOI:10.1002/jcp.26379.
- [4] KWAPISZ D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3): 607-617. DOI:10.1007/s00262-020-02736-z.
- [5] FISUSI F A, AKALA E O. Drug combinations in breast cancer therapy[J]. *Pharm Nanotechnol*, 2019, 7(1): 3-23. DOI: 10.2174/2211738507666190122111224.
- [6] WANG X J, SHAO X Y, HUANG J, *et al.* Exploring the concepts and practices of advanced breast cancer treatment: a narrative review[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 721 [2021-11-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987419/>. DOI:10.21037/atm-21-1458.
- [7] HOWARD F M, OLOPADE O I. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review[J]. *Cancer J*, 2021, 27(1): 8-16. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000500.
- [8] WUENSCH T, WIZENTY J, QUINT J, *et al.* Expression analysis of fibronectin type III domain-containing (FNDC) genes in inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J/OL]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 3784172 [2021-11-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093274/>. DOI:10.1155/2019/3784172.
- [9] REN J, NIU G M, WANG X, *et al.* Overexpression of FNDC1 in gastric cancer and its prognostic significance[J]. *J Cancer*, 2018, 9(24): 4586-4595. DOI:10.7150/jca.27672.
- [10] LI Y L, YANG J, WANG H Y, *et al.* FNDC3B, targeted by miR-125a-5p and miR-217, promotes the proliferation and invasion of colorectal cancer cells via PI3K/mTOR signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3501-3510. DOI:10.2147/OTT.S226520.
- [11] WANG Y C, MCKELVEY B A, LIU Z Y, *et al.* Retrospective analysis of cancer-specific gene expression panel for thyroid fine needle aspiration specimens[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(10): 2983-2991. DOI:10.1007/s00432-021-03706-3.
- [12] FAN G H, ZHU T Y, HUANG J. FNDC5 promotes paclitaxel sensitivity of non-small cell lung cancers *via* inhibiting MDR1[J/OL]. *Cell Signal*, 2020, 72: 109665 [2021-11-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353410/>. DOI:10.1016/j.cellsig.2020.109665.
- [13] LYONS T G. Targeted therapies for triple-negative breast cancer[J/OL]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(11): 82[2021-11-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754897/>. DOI:10.1007/s11864-019-0682-x.
- [14] LEV S. Targeted therapy and drug resistance in triple-negative breast cancer: the EGFR axis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(2): 657-665. DOI:10.1042/BST20191055.
- [15] JIANG T, GAO W Y, LIN S J, *et al.* FNDC1 promotes the invasiveness of gastric cancer *via* Wnt/ β -catenin signaling pathway and correlates with peritoneal metastasis and prognosis[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 590492 [2021-11-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33392086/>. DOI:10.3389/fonc.2020.590492.
- [16] ZHONG M X, ZHANG Y J, YUAN F F, *et al.* High FNDC1 expression correlates with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 3847-3854. DOI:10.3892/etm.2018.6731.
- [17] HAN B, WANG H B, ZHANG J Z, *et al.* FNDC3B is associated with ER stress and poor prognosis in cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 406-414. DOI:10.3892/ol.2019.11098.
- [18] LIN C H, LIN Y W, CHEN Y C, *et al.* FNDC3B promotes cell migration and tumor metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49498-49508. DOI: 10.18632/oncotarget.10374.
- [19] WANG B L, ZHENG B W, LU Y, *et al.* FNDC4 acts as an extracellular factor to promote the invasiveness of hepatocellular carcinoma partly via the PI3K/Akt signalling pathway[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(20): 7242-7252. DOI:10.1002/cam4.4225.
- [20] LIN W H, CHANG Y W, HONG M X, *et al.* STAT3 phosphorylation at Ser727 and Tyr705 differentially regulates the EMT-MET switch and cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 791-805. DOI:10.1038/s41388-020-01566-8.
- [21] SIERSBÆK R, SCABIA V, NAGARAJAN S, *et al.* IL6/STAT3 signaling hijacks estrogen receptor α enhancers to drive breast cancer metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 412-423.e9. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.06.007.
- [22] JIN W. Role of JAK/STAT3 signaling in the regulation of metastasis, the transition of cancer stem cells, and chemoresistance of cancer by epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(1): 217 [2021-11-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952344/>. DOI:10.3390/cells9010217.
- [23] TOLOMEO M, CASCIO A. The multifaced role of STAT3 in cancer and its implication for anticancer therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 603 [2021-11-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435349/>. DOI:10.3390/ijms22020603.
- [24] NA T Y, SCHECTERSON L, MENDONSA A M, *et al.* The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(11): 5931-5937. DOI:10.1073/pnas.1918167117.

[收稿日期] 2021-11-15

[修回日期] 2022-02-23

[本文编辑] 黄静怡