

生物信息学分析构建三阴性乳腺癌基于基底膜相关基因的风险评分模型

胡修东¹, 臧洪婧², 陈睿鹏³ (1. 贵港市人民医院, 广西贵港 537100; 2. 中南大学湘雅二医院, 长沙 410012; 3. 岳阳市人民医院 / 湖南师范大学附属岳阳医院, 湖南岳阳 414022)

摘要: 目的 旨在构建基底膜相关基因 (BMRGs) 在三阴性乳腺癌 (TNBC) 的风险评分模型。方法 应用 LASSO-COX 回归的机器学习方法在癌症基因组图谱 (TCGA) 队列建立基于 BMRGs 的 TNBC 风险评分模型, 并在 Yau-2010 队列和国际乳腺癌协会的分子分类 (METABRIC) 队列进行验证。构建包含 BMRGs 风险评分和临床因素的列线图预测 TNBC 患者的生存预后。基于基因本体 (GO) 功能注释和京都基因和基因组百科全书 (KEGG)、基因集富集分析 (GSEA) 探究风险亚组的蛋白功能富集差异。基于免疫肿瘤生物学研究 (IOBR) 程序包探究基于风险亚组的免疫浸润差异情况。应用突变注释格式工具 (Mutools) 程序包探究基因组改变情况。基于癌症治疗反应门户 (CTRP) 和单细胞公共信息在线数据库 (CSEP) 探究风险评分亚组的药物敏感性差异和单细胞表达状态。结果 经 Kaplan-Meier (KM) 生存分析和 LASSO-COX 回归分析筛选出 6 个 BMRGs 构建的风险亚组与 TNBC 患者的预后密切相关 (均 $P < 0.001$)。其中 SDC1 和 ADAM9 是预后不良因子, HAPLN1, FREM1, FBLN5 和 ITGB4 是预后保护因子。整合 BMRGs 风险评分、肿瘤分期的列线图对 TNBC 患者的预后具有优秀的预测能力。蛋白功能分析显示高风险组的上调基因富集于神经活性配体受体的相互作用、合成各类生物复合物、参与免疫防御反应等通路途径和生物功能; 相较于高风险组, 低风险组的肥大细胞、细胞毒性淋巴细胞浸润程度更高; 基因组图谱显示高低风险亚组的最常突变基因并不完全一致; 药物敏感度分析显示, 高风险组患者对硼替佐米、氟伐他汀、唑巴因的敏感性较高 (均 $P < 0.05$); 低风险组患者对尼达尼布、BRD-A86708339, 凡德他尼的敏感性较高 (均 $P < 0.05$); 单细胞分析显示: 上述六个基因在 TNBC 的肿瘤细胞中均存在高表达。结论 构建并验证基于 BMRGs 的风险评分, 为预测 TNBC 患者的生存预后提供有效的生物学指标。

关键词: 基底膜相关基因; 三阴性乳腺癌; 生物信息学; 风险评分模型

中图分类号: R737.9; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 03-006-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.03.002

Construction of the Triple-negative Breast Cancer Risk Score Model Based on Basement Membrane-related Genes by Bioinformatics Analysis

HU Xiudong¹, ZANG Hongjing², CHEN Ruipeng³ (1. *Guigang People's Hospital, Guangxi Guigang 537100, China*; 2. *the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410012, China*; 3. *Yueyang People's Hospital / Yueyang Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Hunan Yueyang 414022, China*)

Abstract: Objective To construct a risk score model for basement membrane-related genes (BMRGs) in triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** The TNBC risk score model based on BMRGs was established in the cancer genome atlas (TCGA) cohort by the LASSO-COX regression machine learning method, and verified in the Yau-2010 cohort and the molecular taxonomy of breast cancer international consortium (METABRIC) cohort. A nomogram containing BMRG risk score and clinical factors was constructed to predict the survival prognosis of TNBC patients. Based on the functional annotations of gene ontology (GO) and the Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) were used to explore differences in protein functional enrichment in risk subgroups. The Immuno-Oncology Biological Research (IOBR) package was used to explore differences in immune infiltration based on risk subgroups. The Mutation Annotation Format Tools (Mutools) package was used to explore genomic changes. Finally, based on the cancer therapeutics response portal (CTRP) and the cancer single-cell expression map (CSEP) to explore differences in drug sensitivity and single-cell expression status in risk score subgroups. **Results** Six BMRGS-constructed risk subgroups were identified by Kaplan-Meier (KM) survival analysis and LASSO-COX regression analysis and were closely related to the prognosis of TNBC patients (all $P < 0.001$). Among them, SDC1 and ADAM9 were poor prognostic factors, HAPLN1, FREM1, FBLN5 and ITGB4 were protective prognostic factors. The

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (项目编号: 82102805)。

作者简介: 胡修东 (1994-), 男, 学士, 住院医师, 研究方向: 肿瘤相关数据挖掘分析, E-mail: 751374946@qq.com。

通讯作者: 陈睿鹏, 男, 硕士, E-mail: 709486949@qq.com。

combination of BMRGs risk score and TNM tumor stage has excellent predictive ability for the prognosis of TNBC patients. Protein function analysis showed that the up-regulated genes in the high-risk group were enriched in the pathways and biological functions of neuroactive ligand-receptor interactions, synthesis of various biological complexes, and participation in immune defense responses. Compared with the high-risk group, the infiltration degree of mast cells and cytotoxic lymphocytes was higher in the low-risk group. The genetic map revealed that the most frequently mutated genes in the high-low-risk subgroups were not identical. Drug sensitivity analysis showed that patients in the high-risk group had higher sensitivity to bortezomib, fluvastatin, and ouabain (all $P < 0.05$). Patients in the low-risk group had higher sensitivity to nintedanib, BRD-A86708339, and vandetanib (all $P < 0.05$). Single-cell analysis showed that the above six genes were highly expressed in TNBC tumor cells. **Conclusion** The risk score based on BMRGs was constructed and validated to provide effective biological indicators for predicting the survival and prognosis of TNBC patients.

Keywords: basement membrane-associated genes; triple-negative breast cancer; bioinformatics; risk score model

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是女性最常见的恶性肿瘤,也是全球女性因癌症死亡的第二大原因^[1]。三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 是最具侵袭性的 BC, 约占所有 BC 的 15% ~ 20%^[2-3]。TNBC 死亡率高、易复发且缺乏有效的治疗策略。因此,迫切需要针对性措施提高高危患者的识别以便进行有效分层管理^[4]。基底膜 (basement membrane, BM) 作为细胞外基质屏障,可限制恶性肿瘤的远处侵袭、扩散和转移^[5]。针对 BM 的异常生物调节可促进或抑制肿瘤的侵袭转移^[6]。当前,利用公共数据库的基因组和临床数据进行数据挖掘已在肿瘤领域广泛应用^[7-9]。有研究报道基底膜相关基因 (basement membrane-associated genes, BMRGs) 与膀胱癌、胃癌、乳腺癌、肺腺癌、肝细胞癌等肿瘤的预后相关^[10-14]。然而在 TNBC 中尚缺乏研究。本研究应用生物信息学方法构建 BMRGs 预后风险模型,为 TNBC 的生存预后评估及治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 数据来源 从癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 获取 TCGA-TNBC 队列数据 (<https://portal.gdc.cancer.gov>)。从美国加州大学圣克鲁兹分校 (US University of California Sant Cruz, UCSC) 数据库获取 Yau2010-TNBC 队列数据 (<https://xenabrowser.net/>)。从乳腺癌国际联盟的分子分类学 (molecular taxonomy of breast cancer international consortium, METABRIC) 数据库获取 METABRIC-TNBC 队列数据 (<https://www.metabric.org/>)。上述三个队列均包含 TNBC 基因表达测序数据、相应临床特征和生存预后信息,其中 TCGA-TNBC 队列的数据还包括体细胞突变概要文件。在去除缺失临床信息或生存预后数据以及重复数据后,本研究最终纳入 TCGA 队列 156 例 TNBC 样本; Yau-2010-TNBC 队列的 166 例 TNBC 样本和 METABRIC-TNBC 队列的 297 例 TNBC 样本作为研究对象。以上数据资料均来自于公共数据库,无需进行医学伦

理审查。222 个 BMRGs 的基因列表从相关文献获取^[5-6,15-17]。

1.2 方法

1.2.1 BMRGs 的生存分析: 采用 R 语言的 “ggplot2” “survminer” 及 “survival” 程序包对数据统计分析和可视化,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.2 开发并验证 TNBC-BMRGs 风险模型: 应用 LASSO-COX 回归的机器学习方法开发风险评分模型。通过十次交叉验证计算风险模型的 λ 最佳参数。风险评分 (risk score) = \sum (各基因的表达水平 \times 相应系数)。应用 “timeROC” 软件包绘制时间依赖性 ROC 曲线,计算曲线下面积 (AUC) 评价模型的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.3 开发和评估列线图: 单因素 COX 分析和多因素 COX 分析评估 BMRGs 风险评分和各项临床指标与患者预后的相关性并开发列线图 (nomogram)。预测 TNBC 患者总生存期 (OS) 的校准曲线评估列线图与理想模型的偏差指数。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.4 蛋白功能富集分析: 应用 R 语言的超几何检验和 (kolmogorov-smirnovtest, K-S) 检验方法进行基因本体论 (gene ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 分析和基因富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.5 探究风险评分与免疫细胞的相关性: 应用 “IOBR” 免疫浸润软件包的 EMT, MCP 和 CIBERSORT 算法评估 TCGA-TNBC 队列高低风险组的免疫浸润差异。从免疫细胞和免疫微环境层面探究 TNBC-BMRGs 的免疫特征图谱。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2.6 药物敏感性分析和单细胞数据分析: 应用癌症治疗反应门户 (the cancer therapeutics response portal, CTRP) 的药物敏感性数据并导入 R 语言,应

用“OncoPredict”包处理数据预测患者的药物治疗效果。通过单细胞公共信息在线数据库 (cancer single-cell expression map, CSEP) 评估 BMRGs 在 TNBC 单细胞层面的表达状态 (<https://ngdc.cncb.ac.cn/cancer-scem/index>)。P<0.05 为差异具有统计学意义。

1.3 统计学分析 应用 R 语言 (4.2.3 版本) 分析统计数据。两组比较采用学生 *t* 检验 (student's *t* test) 或非参数秩和检验 (Wilcoxon test)。使用“Regplot”包构建列线图。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图, 用 Log-rank 检验比较两组间的生存时间差异。使用 ROC 曲线评估模型的效能。除非另有说明, 所有统计检验均为双向检验, P<0.05 为差异具有统计学意义。

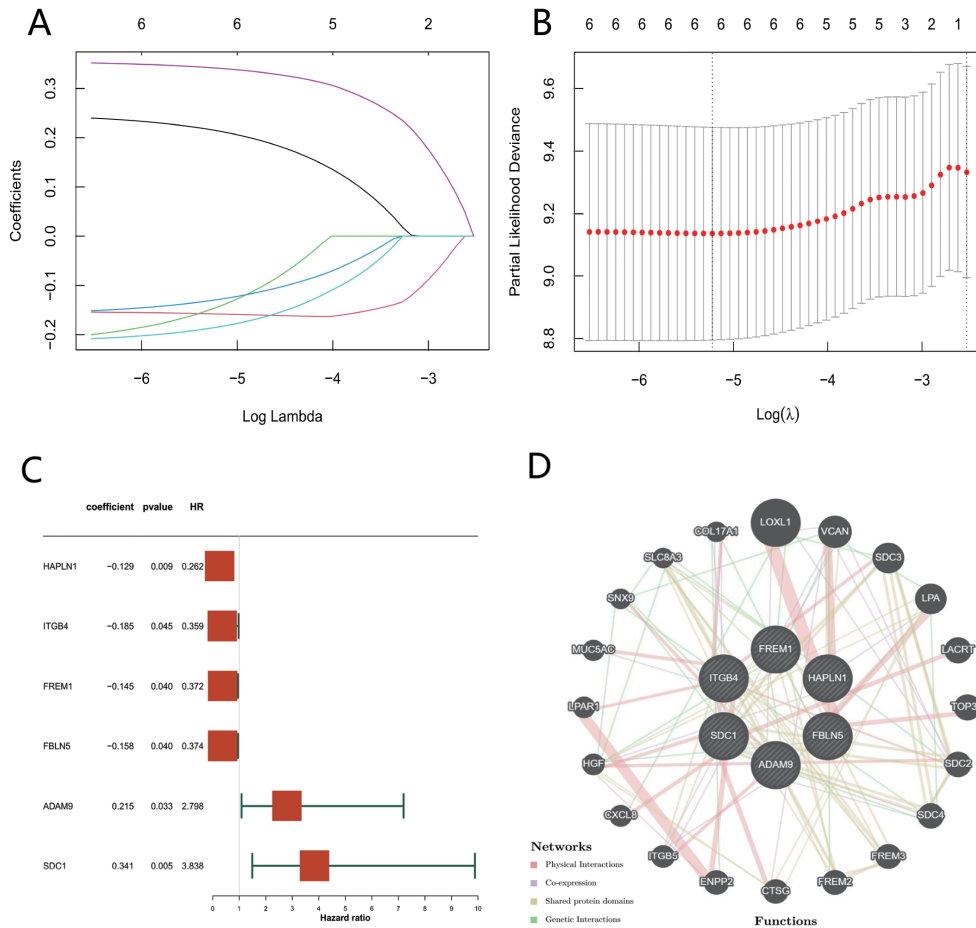
2 结果

2.1 BMRGs 表达水平与生存预后的关系 见表 1。对 BMRGs 进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析, 结果显示 6 个 BMRGs 的生存预后差异具有统计学意义 (均 P<0.05): HAPLN1, FREM1, FBLN5 和 ITGB4 高表达组总生存率高于低表达组; SDC1 和 ADAM9 高表达组总生存率低于低表达组。

表 1 生存预后具有统计学意义的 6 个候选 BMRGs

基因	风险比	95% 置信区间	P 值
HAPLN1	0.262 3	0.096 ~ 0.714	0.008 9
FREM1	0.372 5	0.145 ~ 0.956	0.040 1
FBLN5	0.373 7	0.146 ~ 0.957	0.040 3
ITGB4	0.359 3	0.132 ~ 0.978	0.045 2
SDC1	3.837 8	1.49 ~ 9.883	0.005 3
ADAM9	2.798	1.088 ~ 7.196	0.032 8

2.2 开发风险评分模型 构建基于上述 6 个候选基因 BMRGs 的风险评分模型, 见图 1A 和图 1B。基于 Lasso-COX 赋值, 风险评分公式如下: $\text{Riskscore} = (-0.129 \times \text{HAPLN1}) + (-0.185 \times \text{ITGB4}) + (-0.145 \times \text{FREM1}) + (-0.158 \times \text{FBLN5}) + (0.215 \times \text{ADAM9}) + (0.341 \times \text{SDC1})$, 见图 1C。蛋白相互作用网络图显示: 与上述候选 BMRGs 功能密切相关的基因包括: LOXL1, VCAN, SDC3, LPA, LACRT, TOP3B, SDC2, SDC4, FREM3, FREM2, CTSG, ENPP2, ITGB5, CXCL8, HGF, LPAR1, MUC5AC, SNX9, SLC8A3 和 COL17A1, 见图 1D。

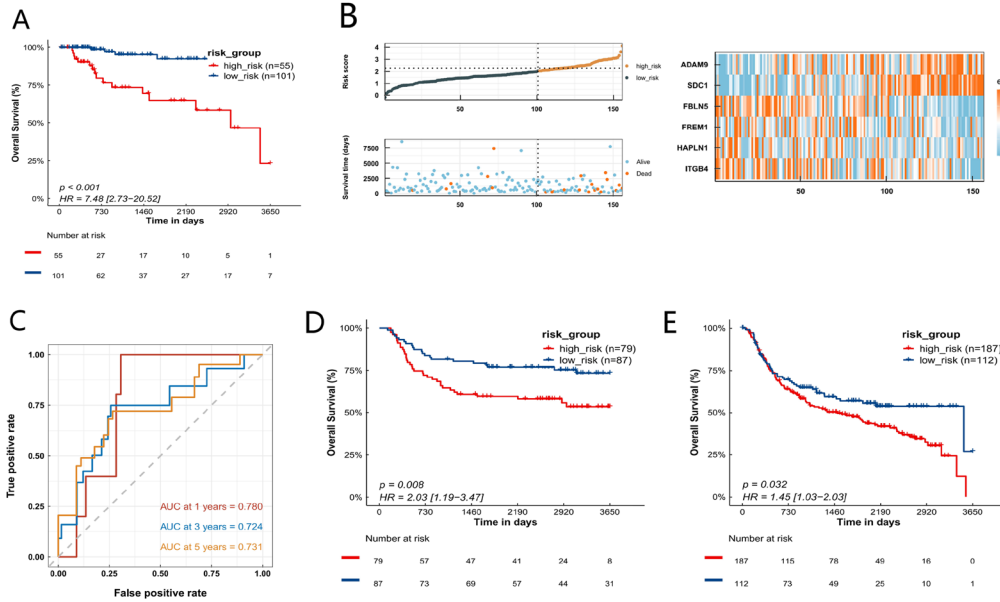


A. 模型回归系数选择和变量筛选; B. 模型的十倍交叉验证; C. 各候选基因的参数; D. 候选基因的蛋白相互作用关系。

图 1 开发风险评分模型

2.3 评估和验证模型 根据风险评分的最佳截断值 (cutcoff=2.047) 将患者分为高风险组和低风险组。生存分析显示, 高风险组患者的总生存率低于低风险组 ($P<0.001$), 见图 2A。在图 2B 中可观察到风险评分升高, 患者的总体生存期缩短且死亡患者例

数增多。ROC 曲线的 1, 3, 5 年 AUC 分别为 0.780, 0.724, 0.731, 见图 2C。验证队列 Yau-2010-TNBC 和验证队列 METABRIC-TNBC 的生存曲线显示高风险组患者的预后较低风险组差 ($P=0.008, 0.032$), 见图 2D, 图 2E。

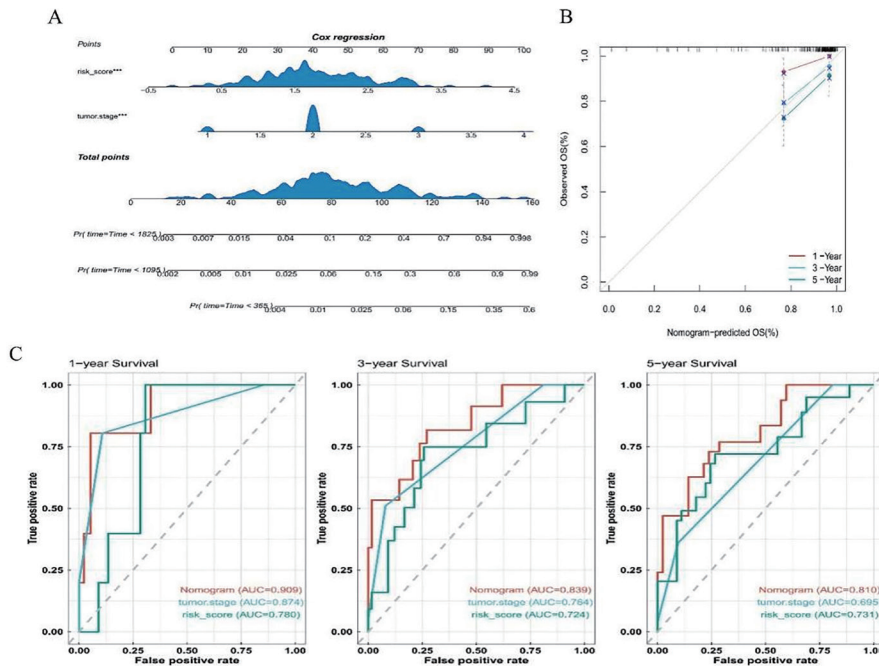


A. TCGA-TNBC 队列生存曲线; B. TCGA 队列风险因子图; C. TCGA 队列时间依赖性曲线; D. 验证队列 Yau-2010-TNBC 生存曲线; E. 验证队列 METABRIC-TNBC 生存曲线。

图 2 模型的评估和验证

2.4 构建列线图 应用 BMRGs 风险评分、肿瘤分期开发列线图, 见图 3A。与理想模型相比, 校准曲线图显示, 模型性能优秀 (C-index=0.846), 见图 3B。时间依赖性曲线显示, 预测 1, 3, 5 年的列线

图 AUC 值分别为 0.909, 0.839 和 0.810。相较单独应用风险评分、肿瘤分期预估 TNBC 患者生存状态, 列线图的预测能力更佳, 见图 3C。



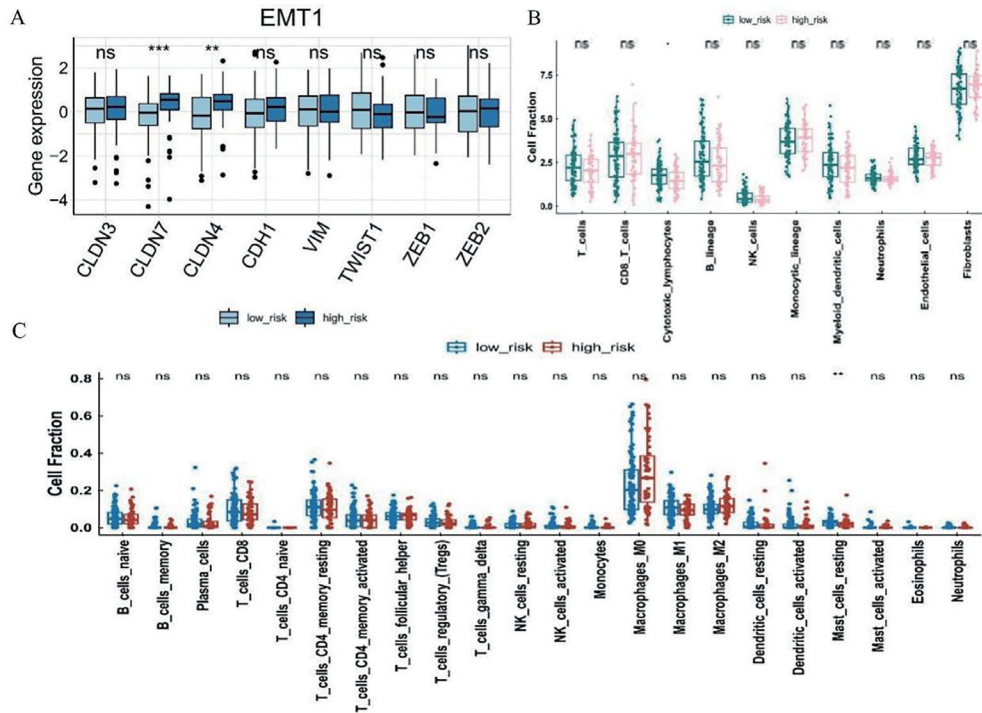
A. 预测 TNBC 患者 OS 的列线图; B. 预测 1, 3, 5 年列线图校准曲线; C. 列线图的时间依赖性曲线。

图 3 开发并评估列线图

2.5 风险亚组的富集分析 计算TCGA队列高低风险组的差异表达基因,其中高风险组上调基因535个,下调基因750个。GSEA分析表明高风险组下调基因富集于谷氨酸能突触、Th17细胞分化、内源性大麻素信号转导、利什曼病、细胞因子相互作用等生物通路。KEGG分析显示,高风险组表达上调基因富集于神经活性配体受体的相互作用、胰液分泌、各类心肌病、肾上腺素能信号通路等生物功能途径。GO分析显示高风险组上调基因富集于体液免疫反应、抗菌体液反应、细菌防御反应、合成免疫球蛋白复合物、构成突触膜的内在成分、各

类蛋白酶抑制剂的活性调节等多种生物途径。

2.6 风险亚组免疫浸润情况 评估EMT1相关基因在高低风险亚组的表达情况,结果表明CLDN7, CLDN4基因在高风险组高表达,见图4A(均 $P<0.01$)。基于MCP(model comte x protocol)计算结果显示:相较于高风险组,低风险组的细胞毒性淋巴细胞浸润程度更高,见图4B($P<0.05$)。基于CIBERSORT计算结果显示:低风险组的肥大细胞浸润程度较高风险组更高,见图4C($P<0.01$)。免疫浸润结果揭示在肿瘤组织内部环境中处于高浸润水平的免疫细胞有助于TNBC患者的生存预后。



A. EMT1 相关基因表达差异情况; B. 基于 MCP 评估免疫浸润情况; 图 C. 基于 CIBERSORT 评估免疫浸润情况 (* $P<0.05$; ** $P<0.01$; *** $P<0.001$; **** $P<0.0001$)。

图4 评估风险亚组的免疫微环境状态

2.7 风险评分亚组的基因图谱 TNBC-突变概要图谱显示:错义突变是最常见的基因突变类型;单核苷酸变异是最常见基因变异类型。高风险队列的突变基因,根据频率高低前十依次为TP53, TTN, SPTA1, MUC16, APOB, CCDC168, COL12A1, CSMD3, FAT3, HMCN1。低风险队列的突变基因,根据频率高低前十依次为:TP53, TTN, MUC16, MUC4, RYR2, DNAH17, DYNC2H1, FAT3, SPTA1, SYNE1。

2.8 BMRGs 风险亚组药物敏感性分析 药物敏感性分析显示低风险组患者对尼达尼布(Nintedanib, $P=0.014$)、BRD-A86708339 ($P=0.037$)、凡德他尼(Vandetanib, $P=0.009$)的药物敏感性较高。高风险组患者对硼替佐米(Bortezomib, $P=0.029$)、氟伐他汀(Fluvastatin, $P=0.022$)、哇巴因(Ouabain,

$P=0.013$)的药物敏感性较高。结果提示针对BMRGs开发药物靶点治疗具有广袤前景。

2.9 单细胞分析 单细胞数据分析显示在TNBC样本中,ADAM9基因表达于树突状细胞、纤维母细胞、巨噬细胞、恶性肿瘤细胞和单核细胞;FBLN5基因表达于树突状细胞、纤维母细胞、恶性肿瘤细胞和单核细胞;FREM1基因表达于纤维母细胞和恶性肿瘤细胞;HAPLN1基因表达于纤维母细胞、巨噬细胞和恶性肿瘤细胞;ITGB4基因表达于树突状细胞、纤维母细胞、巨噬细胞和恶性肿瘤细胞;SDC1基因表达于树突状细胞、纤维母细胞、恶性肿瘤细胞和单核细胞,上述6个候选基因在肿瘤细胞中均有表达,为进一步鉴定BMRGs在TNBC中的作用机制提供了理论支持。

3 讨论

近年来,基底膜在肿瘤进展和转移过程中起到的生物学作用已经得到广泛关注。相较于 Luminal A 型、Luminal B 型以及 HER-2 过表达型 BC, TNBC 作为一类具有独特分子生物学特征的 BC, 其预后往往更差。然而, 基于生物信息学探究 BMRGs 在 TNBC 的临床预后及免疫特征的研究报告尚缺乏。本研究旨在论证 BMRGs 有望成为 TNBC 治疗靶点和临床预后标志物。

为构建预后模型用于辅助临床对 TNBC 患者进行分层管理, 以 TCGA 队列为训练集, Yau-2010 和 METABRIC 队列为外部验证集, 构建并验证包含 6 个候选 BMRGs 的风险评分预后模型: Risk score = $(-0.129 \times HAPLN1) + (-0.185 \times ITGB4) + (-0.145 \times FREM1) + (-0.158 \times FBLN5) + (0.215 \times ADAM9) + (0.341 \times SDC1)$ 。

在本研究中, HAPLN1, FREM1, FBLN5, ITGB4 是预后保护因素, SDC1 和 ADAM9 是预后危险因素。其中 HAPLN1 是构成细胞外基质的重要组成成分^[15]。研究显示其在胃癌和胰腺癌中促进癌细胞侵袭, 并与胸膜间皮瘤的差预后和多发性骨髓瘤的耐药密切相关, 相反, 其高表达与黑色素瘤和结直肠癌的进展减缓相关^[15-18]。其在 BC 以及 TNBC 中的研究尚缺乏。FREM1 在胚胎发育过程中介导表皮基底膜与真皮下层的黏附中起重要作用^[19]。其广泛表达于上皮-间充质相互作用区和表皮重塑区, 如毛囊、牙齿和乳腺组织。研究表明, 其在调节癌细胞的迁移和侵袭中起关键作用, FREM1 低表达与 BC 的预后不良密切相关, 并被确定为 BC 的独立预测因子。其表达降低与肿瘤细胞代谢和蛋白合成过程有关, 而其表达上调与 BC 中抗肿瘤免疫细胞的高水平浸润有关^[20]。FBLN5 作为纤维蛋白家族的一员, 参与基底膜、弹性纤维和松散结缔组织的形成和稳定, 调控与癌症发生发展相关的重要生物学过程^[21]。其可启动上皮-间充质转化, 诱导基质金属酶表达活性升高, 促进乳腺癌、胰腺癌、宫颈癌的癌细胞转移^[22]。ITGB4 是一种异二聚体跨膜受体, 参与细胞与细胞外基质组分的相互作用, 在癌症干细胞的调控中发挥重要作用^[23]。其在 BC 在内的多种恶性肿瘤中表达增加, 通过参与调控 ErbB2, PI3K, FAK/AKT 和 c-Met 等多种信号通路, 促进肿瘤进展^[24]。此外, ITGB4 在肿瘤细胞的转移和耐药中也起重要作用, 免疫靶向 ITGB4 已成为一种具有潜在临床效益的靶向新途径^[25]。SDC1 (也称 CD138) 是维持细胞形态所必需的细胞表面重要黏附分子^[26]。可通过硫酸肝素链结合一系列配体(如黏附分子、基质组分、生长因子、酶和酶抑制剂), 与周围微环境相互作用。其表达紊乱可调节细胞增

殖、转移、侵袭和血管生成等途径促进癌症发生^[27]。在胰腺癌和 BC 中, SDC1 过表达可促进癌细胞的生长和增殖^[28]。ADAMs 是一类具有分解素和金属蛋白酶结构域的跨膜蛋白家族, 其中 ADAM9 作为 ADAMs 成员, 参与细胞间相互作用和细胞外基质降解, 刺激细胞增殖和迁移^[29]。ADAM9 通过调节上皮间质转化、激活 EGFR/AKT 信号通路介导癌症进展。在 TNBC 肿瘤细胞中 ADAM9 呈表达上调趋势^[30]。研究表明 ADAM9 是 TNBC 侵袭的重要调节分子, 有望成为 TNBC 治疗的潜在治疗靶点。

上述 6 个候选基因均参与基底膜的构成, 且与肿瘤的转移复发、侵袭性等生物行为密切相关。由上述基因构建的 BMRGs 风险评分与肿瘤临床分期相结合开发列线图, 在预测 TNBC 的总生存率和准确度方面表现优秀, 可用于临床辅助对患者进行预后状态评估。后续相关分析结果提示: 在基因突变、蛋白功能、免疫微环境、靶点药物治疗和单细胞层面, BMRGs 与 TNBC 的发生发展、侵袭转移、免疫逃逸以及药物治疗等方面密切相关。针对相应层面进一步研究并调控 BM, 有利于多维度探究 TNBC 的发病机制和特征性表现遗传机制以及 TNBC 癌细胞的生物学行为。

目前, 基于基底膜的相关研究尚少, 本研究基于多个公共数据集队列开发并验证的模型为纯生物信息学分析, 缺乏实验相关验证, 因此具有一定局限性。后续仍需进行大量的实验进一步进行验证。但不可否认, 此模型为后续揭示 BMRGs 与 TNBC 之间的复杂关系, 提供了一定的临床参考及应用价值。

参考文献:

- [1] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. Lancet (London, England), 2017, 389(10074):1134-1150.
- [2] LEON-FERRE R A, GOETZ M P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer [J]. BMJ, 2023, 381: e071674.
- [3] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM H K, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. British Journal of Hospital Medicine (London, England; 2005), 2022, 83(2): 1-7.
- [4] LU Boya, NATARAJAN E, BALAJI RAGHAVENDRAN H R, et al. Molecular classification, treatment, and genetic biomarkers in triple-negative breast cancer: a review[J]. Technology in Cancer Research & Treatment, 2023, 22:15330338221145246.
- [5] BANERJEE S, LO Wencheng, MAJUMDER P, et al. Multiple roles for basement membrane proteins in cancer progression and EMT[J]. European Journal of Cell Biology, 2022, 101(2): 151220.
- [6] JAYADEV R, MORAIS M R P T, ELLINGFORD J M, et al. A basement membrane discovery pipeline uncovers network complexity, regulators, and human disease associations[J]. Science Advances, 2022, 8(20):

- eabn2265.
- [7] 刁迅, 范绮雨, 耿良栋, 等. 基于生物信息学分析双硫死亡相关基因 PDLIM1 mRNA 在多种肿瘤中的表达及临床应用价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 36-42, 54.
DIAO Xun, FAN Qiyu, GENG Liangdong, et al. Analysis of expression in disulfidptosis-related gene PDLIM1 mRNA in various tumors and its clinical application value based on bioinformatics [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 36-42, 54.
- [8] 邵波, 汪进, 万水, 等. 基于生物信息学构建膀胱尿路上皮癌的 ceRNA 网络以及关键 mRNA 与免疫功能分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 29-35, 66.
SHAO Bo, WANG Jin, WAN Shui, et al. Construction of ceRNA network and analysis of key mRNA and immune function for bladder urothelial carcinoma based on bioinformatics [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 29-35, 66.
- [9] 王结珍, 梁培松. 基于 TCGA 数据库构建肝细胞癌双硫死亡相关基因 (DRGs) 预后风险模型及评价 [J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(2): 86-90.
WANG Jiezhen, LIANG Peisong. Construction and evaluation of the disulfidptosis-related genes (DRGs) prognostic risk model for hepatocellular carcinoma based on TCGA database [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(2): 86-90.
- [10] DING Ruili, ZHAO Chuanbing, JING Yixin, et al. Basement membrane-related regulators for prediction of prognoses and responses to diverse therapies in hepatocellular carcinoma [J]. BMC Medical Genomics, 2023, 16(1): 81.
- [11] CAI Jiehui, ZHANG Xinkang, XIE Wanchun, et al. Identification of a basement membrane-related gene signature for predicting prognosis and estimating the tumor immune microenvironment in breast cancer [J]. Frontiers in Endocrinology, 2022, 13: 1065530.
- [12] BAI Yi, WEI Chunlian, ZHONG Yuxin, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for gastric cancer based on DNA methylation-driven differentially expressed genes [J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(7): 1153-1165.
- [13] LI Yanze, XU Kai, ZHANG Ye, et al. Identification of a basement membrane-related genes signature with immune correlation in bladder urothelial carcinoma and verification in vitro [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1021.
- [14] ZHANG Yurong, LI Tingting, LIU Huanqing, et al. Function and prognostic value of basement membrane-related genes in lung adenocarcinoma [J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1185380.
- [15] WIEDMANN L, DE ANGELIS RIGOTTI F, VAQUERO-SIGUERO N, et al. HAPLN1 potentiates peritoneal metastasis in pancreatic cancer [J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 2353.
- [16] ZHANG Tiancheng, LI Xiang, HE Yani, et al. Cancer-associated fibroblasts-derived HAPLN1 promotes tumour invasion through extracellular matrix remodeling in gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2022, 25(2): 346-359.
- [17] WANG Yao, XU Xiaoyue, MARSHALL J E, et al. Loss of hyaluronan and proteoglycan link protein-1 induces tumorigenesis in colorectal cancer [J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 754240.
- [18] KAUR A, ECKER B L, DOUGLASS S M, et al. Remodeling of the collagen matrix in aging skin promotes melanoma metastasis and affects immune cell motility [J]. Cancer Discovery, 2019, 9(1): 64-81.
- [19] XU Xiaoyi, GUO Wenjing, PAN Shihua, et al. TILRR (FREM1 isoform 2) is a prognostic biomarker correlated with immune infiltration in breast cancer [J]. Aging, 2020, 12(19): 19335-19351.
- [20] LI Hanning, LI Xingrui, LÜ Zhengtao, et al. Elevated expression of FREM1 in breast cancer indicates favorable prognosis and high-level immune infiltration status [J]. Cancer Medicine, 2020, 9(24): 9554-9570.
- [21] BIAN Xiulan, YIN Shengjie, YIN Xin, et al. Clinical and biological significances of FBLN5 in gastric cancer [J]. Cancers, 2023, 15(2): 553.
- [22] XIAO Wei, ZHOU Shumin, XU Hua, et al. Nogo-B promotes the epithelial-mesenchymal transition in HeLa cervical cancer cells via Fibulin-5 [J]. Oncology Reports, 2022, 47(5): 100.
- [23] RUAN Shasha, LIN Ming, ZHU Yong, et al. Integrin β 4-targeted cancer immunotherapies inhibit tumor growth and decrease metastasis [J]. Cancer Research, 2020, 80(4): 771-783.
- [24] YANG Haoyu, XU Zixuan, PENG Yuqian, et al. Integrin β 4 as a potential diagnostic and therapeutic tumor marker [J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1197.
- [25] JANG T H, HUANG W C, TUNG S L, et al. MicroRNA-485-5p targets keratin 17 to regulate oral cancer stemness and chemoresistance via the integrin/FAK/Src/ERK/ β -catenin pathway [J]. Journal of Biomedical Science, 2022, 29(1): 42.
- [26] CHEN Kai, WANG Yazhou, HOU Yuting, et al. Single cell RNA-seq reveals the CCL5/SDC1 receptor-ligand interaction between T cells and tumor cells in pancreatic cancer [J]. Cancer Letters, 2022, 545: 215834.
- [27] LUO Pan, GONG Yanfei, WENG Jie, et al. CircKIF4A combines EIF4A3 to stabilize SDC1 expression to activate c-src/FAK and promotes TNBC progression [J]. Cellular Signalling, 2023, 108: 110690.
- [28] LIAO Shiyao, LIU Chang, ZHU Guiying, et al. Relationship between SDC1 and cadherin signalling activation in cancer [J]. Pathology, Research and Practice, 2020, 216(1): 152756.
- [29] CHOU Chengwei, HUANG Yukai, KUO Tingting, et al. An overview of Adam9: structure, activation, and regulation in human diseases [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20): 7790.
- [30] ZHOU Rui, CHO W C S, MA V, et al. Adam9 mediates triple-negative breast cancer progression via AKT/NF- κ B pathway [J]. Frontiers in Medicine (Lausanne), 2020, 7: 214.