

DOI:10.13350/j.cjpb.250529

• 综述 •

ESRP1 在乳腺癌恶性进展中的作用研究进展^{*}

王心怡¹, 宋淑萍¹, 黄建迪², 钟文超², 李东航², 陈定科³, 孙艳芹^{1**}

(1. 广东医科大学病理学系, 广东湛江 524000; 2. 广东医科大学附属医院; 3. 广东医科大学附属东莞松山湖中心医院)

【摘要】 乳腺癌发病率居于女性恶性肿瘤首位, 晚期出现全身转移将显著降低乳腺癌患者生存期, 是当前临床治疗的主要挑战之一。RNA 可变剪接(AS)在乳腺癌转移过程中起到重要作用, 而肿瘤转移过程中具有不同的上皮间充质转换(EMT)过渡状态。上皮剪接调节蛋白 1(ESRP1)是一种上皮特异性剪切调节因子, 基因特定的选择性剪接事件在肿瘤中非常普遍, 通常会导致肿瘤的增殖和转移等进展。在过去, ESRP1 被认为扮演着抑制肿瘤的作用。然而最近, ESRP1 在肿瘤中的双重作用已被广泛认可。在乳腺癌和卵巢癌中, 已经发现了 ESRP1 促进癌症进展的作用。一般认为 ESRP1 在 EMT 期间下调并调节靶基因的选择性剪接从而参与 EMT。然而, 最近的研究表明, 在乳腺癌中, ESRP1 与乳腺癌中改变的 EMT 表型没有直接关系, ESRP1 敲低诱导乳腺癌中的 EMT 可能需要适当的背景条件。此外, 最近的研究强调了 ESRP1 在乳腺癌代谢途径中的重要作用。本文就 ESRP1 在乳腺癌恶性进展中作用的研究进展作一综述旨在为改进乳腺癌的临床治疗策略提供参考。

【关键词】 上皮剪接调节蛋白 1; 上皮间充质转换; 乳腺癌; 综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)05-0683-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 May;20(05):683—686.]

The role of ESRP1 in the development and progression of breast cancer

WANG Xinyi¹, SONG Shuping¹, HUANG Jiandi², ZHONG Wenchao², LI Donghang², CHEN Dingke³, SUN Yanqin¹ (1. Department of Pathology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China; 2. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University; 3. Department of Oncology, Dongguan Songshan Lake Central Hospital, Guangdong Medical University)

【Abstract】 Breast cancer is the leading malignant tumor among females, with systemic metastasis at advanced stages markedly reducing the survival time of patients, posing a significant challenge in current clinical treatment. Alternative splicing (AS) plays a crucial role in the metastatic process of breast cancer, and tumor metastasis exhibits distinct epithelial-mesenchymal transition (EMT) hybrid states. Epithelial splicing regulatory protein 1 (ESRP1) serves as an epithelial-specific splicing regulator, and gene-specific alternative splicing events are prevalent in tumors, often leading to progression such as proliferation and metastasis. Historically, ESRP1 was considered to function as a tumor suppressor. However, its dual role in cancer has recently gained widespread recognition. In breast and ovarian cancer, ESRP1 has been found to promote cancer progression. ESRP1 is generally thought to be downregulated during EMT by regulating the alternative splicing of target genes. Nevertheless, recent studies have indicated that in breast cancer, ESRP1 is not directly associated with altered EMT phenotypes; the induction of EMT in breast cancer by ESRP1 knockdown may require appropriate background conditions. Moreover, recent research has highlighted the important role of ESRP1 in breast cancer metabolic pathways. This review aims to summarize the research progress regarding the impact of ESRP1 on the malignant progression of breast cancer, providing a reference for improving clinical treatment strategies for breast cancer.

【Keywords】 ESRP1; EMT; Breast cancer; review

^{***}乳腺癌作为全球女性中最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率超过肺癌, 在全球女性新发癌症中占据首位^[1]。目前, 我国乳腺癌的发病率呈逐年增长趋势, 对女性健康构成了严重威胁。因此, 深入研究乳腺癌的发生和发展机制至关重要。在乳腺癌的发生发展过程中, 上皮间充质转换(EMT)发挥着核心作用。EMT 是一种关键的细胞生物学过程, 涉及细胞表型的改变, 使上皮细胞获得间充质细胞的特征, 从而增强细胞的运动性和迁移能力。该过程与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、转移及耐药性的获得等多个方面密切相关。特别地, EMT 过程中细胞标志物的变化, 如 E-cadherin 的表达降低和 Vimentin 等间充质标

志物的表达上调, 成为乳腺癌进展的重要标志^[2]。

【基金项目】 国家自然科学基金项目(No. 81702285); 广东省基础与应用基础研究基金(No. 2021B1515140067, 2022A1515012190); 湛江市科技发展专项资金竞争性分配项目(No. 2022A01018), 广东医科大学临床+基础科技创新专项计划项目(GDMULCJC2024117)。

【通信作者】 孙艳芹, E-mail: sunyanqin@gdmu.edu.cn

【作者简介】 王心怡(2000-), 女, 湖南衡阳人, 硕士研究生, 主要从事乳腺癌转移的基础研究。E-mail: 645812491@qq.com

ESRP1 (Epithelial Splicing Regulatory Protein 1) 作为 EMT 的重要调节因子,其在乳腺癌中的作用日益受到关注。研究表明,ESRP1 通过影响 EMT 相关基因的选择性剪接,参与调控乳腺癌细胞的侵袭和转移能力。因此,深入探讨 ESRP1 在乳腺癌中的作用,对于理解乳腺癌的分子机制和开发新的治疗策略具有重要意义。

1 ESRP1 的分子生物学特性

1.1 ESRP1 的基因与蛋白结构 ESRP1 基因位于人类染色体 11q13.1 上,长度约为 21.8 kb,包含多个外显子和内含子。其转录本变体通过选择性剪接产生不同的蛋白异构体。ESRP1 蛋白包含三个 RNA 识别基序(RRM)结构域,并通过 RRM 参与前体 mRNA 的剪接加工过程^[3]。研究表明,ESRP1 在剪接调控中的功能主要是通过位置依赖性的直接结合来促进外显子的包含或跳过^[4],ESRP1 通过广泛结合在基因的 3' 和 5' 非翻译区(UTR)中参与上皮细胞的功能调控。通过 X 射线晶体学方法,研究也揭示了 ESRP1 的 RRM2 结构域与 RNA 的结合模式,该结构域与 GGU 基序结合,其中鸟嘌呤嵌入蛋白质的钳状芳香口袋中^[5]。此外,ESRP 蛋白家族还可以结合到类似 UGG 或 GGU 的重复序列,如 UGGUG、GGUGG 和 GUGGU,进而促进外显子的跳跃式剪接^[6]。

1.2 ESRP1 的表达调控 ESRP1 的表达受到多种转录因子的调控。有研究表明,雌激素受体(ER)可能通过与 ESRP1 基因启动子区域的特定元件结合来调控 ESRP1 的表达,这提示 ER 信号可能在乳腺癌中调控 ESRP1 的表达^[7]。另外,EMT 相关转录因子如 Twist、Snail 和 ZEB1 能够直接结合 ESRP1 的启动子区域,从而导致 ESRP1 的转录抑制^[8-9]。在转录后调控方面,存在多种机制影响 ESRP1 的 mRNA 稳定性。根据 ENCORI 数据库的分析,共有 60 个 miRNAs 被预测可能调控 ESRP1,已有研究证明 miR-23a/b 和 miR-15a/15b/16,可以通过与 ESRP1 mRNA 结合,影响其稳定性,circ-0005585 通过海绵吸附这些 miRNAs 来上调 ESRP1 的表达。在卵巢癌中,circ-0005585 通过吸收 miR-23a/b 和 miR-15a/15b/16 来调节 ESRP1 的过表达^[10]。而在胰腺癌组织中 miR-23a 表达显著上调,从而使 ESRP1 表达下调^[11]。除了 miRNA,RBM47、hnRNPF 等 RNA 结合蛋白通过与 ESRP1 竞争或协同调控特定的剪接事件,如 CD44 的选择性剪接,参与 EMT 相关的选择性剪接事件的调控。蛋白质可通过翻译后修饰影响其活性、稳定性、亚细胞定位以及与其他蛋白的相互作用能力,进而影响其对 EMT 的调控作用。然而,目前关于 ESRP1 的具体翻译后修饰位点和功能影响的研究还相对有限,需要进一步的实验研究来阐明。

2 ESRP1 与上皮间充质转换(EMT)的关联机制

2.1 EMT 的表型特征与分子标志物 EMT 作为生命活动中的关键生理过程可被细分为三种不同的亚型:第一种亚型发生在着床、胚胎发育以及器官形成过程中;第二种亚型与创伤愈合、组织再生和器官纤维化紧密相关;第三种亚型则与肿瘤的进展和转移密切相关^[12]。EMT 在癌症进展中扮演关键角色,涉及转移、癌症干细胞的形成以及帮助癌细胞逃避化疗。绝大多数恶性肿瘤源自上皮组织,EMT 在肿瘤的恶化和转移侵袭过程中发挥着至关重要的作用。当肿瘤细胞脱离原发部位,侵入周围组织,并通过血液或淋巴系统转移到其他远端部位时,

肿瘤细胞会经历间质上皮转化(MET),从而恢复上皮表型,最终形成转移灶^[12]。在 EMT 过程中,上皮标志物如 E-cadherin 的表达下降,E-cadherin 是单通道 I 型跨膜蛋白,参与上皮细胞间的粘附、迁移和增殖。E-cadherin 的表达降低是 EMT 和癌症转移过程中的一个基本事件。与此同时,间质标志物如 N-cadherin、vimentin 和纤连蛋白的表达上调是 EMT 的另一个特征。Snail、Slug、Twist 和 ZEB1/2 等与 EMT 相关的转录因子,它们可以通过结合 E-cadherin 启动子区域的 E-box 序列,抑制 E-cadherin 的转录(图 1)。

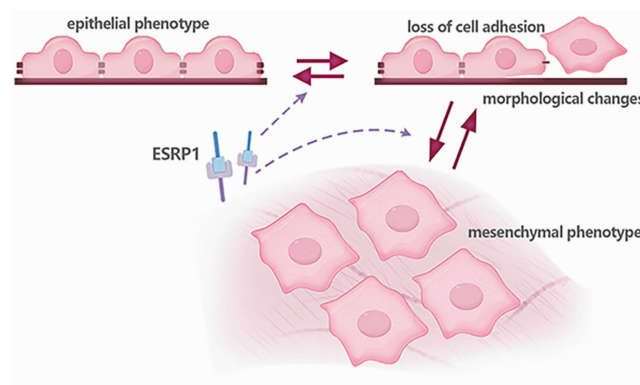


图 1 ESRP1 参与上皮间质转换

Fig. 1 ESRP1 involved in EMT

2.2 ESRP1 对 EMT 相关分子标志物的调控 ESRP1 在 EMT 过程中起着至关重要的作用,它通过增强选择性剪接来调节转录物,进一步影响调控细胞黏附、细胞转移和侵袭的上皮剪接蛋白变体从而改变上皮表型^[13],ESRP1 的靶基因涵盖了一系列关键分子,包括了 FGFRs、CD44、p120 catenin、Rac1 和 Mena 等。这些靶基因在 EMT 过程中发挥重要作用。FGFR 是一个受体激酶蛋白家族,ESRP1 通过调控 FGFR2 的 IgIII 上皮特异性剪接,产生 FGFR IIIb 和 FGFR IIIc 两种异构体,分别在上皮和间质组织中占据主导地位^[14]。在 EMT 过程中,FGFR IIIb 的表达下调,而 FGFR IIIc 的表达上调,从而增强对 FGFR 的敏感性,诱导更具侵袭性的表型。CD44 是一种细胞表面的糖蛋白,其基因可编码标准型及至少 10 个变异体。不同 CD44 的变异体类型转换与 EMT 的发生密切相关^[15]。ESRP 家族在这一过程中起到关键的调节作用,伴随 EMT 的发生,ESRPs 的表达下调,而 CD44S 的表达增加,进一步增强 TGF- β 诱导的 EMT,形成一个正反馈环。Rac1 蛋白作为小 G 蛋白超家族的一员,其选择性剪接异构体的 Rac1b 具有较低的 GTP 酶活性,因此不能与 GDP 结合。这种特性使 Rac1b 在 GTP 结合状态下保持活跃,进而持续激活细胞的各项生命活动,促进细胞的恶性转化。Rac1b 能与 p120catenin 结合,后者是细胞粘附连接中的重要分子。二者的结合能激活下游效应蛋白,进而调节细胞迁移、侵袭和 EMT 过程。在 ESRP1 敲低的情况下,Rac1b 的表达会上调^[16]。Mena 是一种细胞内支架蛋白。在正常组织中,主要表达的是 hMena,而在肿瘤组织中,其剪接变体如 hMENA11a 的表达受 ESRP1 的调控^[17]。

多项研究表明,ESRP1 可以抑制 EMT 的发生,如在头颈部上皮细胞系 HSC4 和 SAS 中,ESRPs 表达下降促进细胞迁移,并伴随 EMT 相关标志分子的表达改变^[16];在卵巢癌上皮细胞中,ESRP1 则调控 EPB41L5 和 RAC1 的选择性剪接,通过肌动蛋白细胞骨架的重组推动 MET 过程,从而有助于肿瘤细胞的定植^[10]。然而,在某些情况下,ESRP1 也可能促进 EMT 过程,如在乳腺癌中,ESRP1 调节 hMENA 的可变剪接,并触发侵袭性间充质乳腺癌细胞中的上皮表型转换^[17];在人气道上皮细胞系 BEAS-2B 中,TGF β 1 可以上调 ESRP1 的表达并诱导 EMT 的发生^[18]。因此,ESRP1 在 EMT 过程中起着复杂而重要的

作用,它既能通过调控一系列关键分子的表达来抑制 EMT 的发生,也可能在某些特定条件下促进 EMT 的进展。这一发现对于深入理解 EMT 的调控机制以及开发针对 EMT 相关疾病的有效治疗方法具有重要意义。

3 ESRP1 在乳腺癌进展中的调控机制研究

关于 ESRP1 在肿瘤进展中的作用,尤其是在乳腺癌中的角色,一直是研究的热点。尽管存在争议,但多数研究认为 ESRP1 的作用与其遗传背景密切相关。在乳腺癌中,ESRP1 往往扮演促癌作用。KM 数据库显示,ESRP1 的高表达与乳腺癌的不良预后密切相关。预后生存分析进一步证实,ESRP1 高表达者的总生存(OS)、无复发生存(RFS)、进展后生存期(PPS)以及无远处转移生存期(DMFS)均明显低于低表达者。此外,研究还发现高水平的 ESRP1 与雌激素受体(ER)阳性乳腺癌肿瘤的不良预后存在关联^[19]。

ESRP1 通过多种作用机制对乳腺癌的发生和发展产生影响。在细胞增殖方面,它通过抑制细胞凋亡相关的关键蛋白 PARP 的剪接来抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖^[20];在 ER+他莫昔芬耐药乳腺癌模型中,ESRP1 可以被 CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP- γ)调节,并通过控制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的表达来促进细胞增殖^[21]。因此,ESRP1 在不同亚型乳腺癌中的作用也有所不同。在侵袭转移方面,先前的研究报告显示 ESRP1 通过调节 CD44 的选择性剪接促进乳腺癌的肺转移^[22-24]。EMT 过程也与肿瘤细胞转移相关,ESRP1 通常被认为通过拮抗 hnRNPM^[25]和阻止 CD44 同种型转换^[26]来抑制 EMT 的发生。ESRPs 的敲除会导致正常乳腺上皮细胞系 HMECs 中波形蛋白、N-钙黏蛋白等间质细胞标志分子的表达上调,同时上皮细胞标志分子 E-钙黏蛋白的表达下调。这些变化导致细胞形态从鹅卵石状转变为梭形等不规则形态^[27]。在 ER 阴性乳腺癌模型 MDA-MB-231 中,ESRP1 的低表达与 EMT 发生相关^[28]。有人提出,ESRP1 的缺失可能导致线粒体脱氧核糖核酸(mtDNA)的缺失,进而诱发三阴性乳腺癌的 EMT^[29]。然而,也有一些观点认为 ESRP1 在某些情况下可以促进乳腺癌的 EMT。ESRP1 促进 circANKS1B 的表达,从而上调转录因子 USF1 的表达,导致 TGF β 1/SMAD 信号传导的激活进而促进 EMT。ESRP1 的表达也受到 USF1 的调控^[30]。这些结果提示 ESRP1 可能在不同亚型的乳腺癌中发挥不同的作用。需要进一步研究来验证 ESRP1 在乳腺癌亚型中的预后价值(图 2)。

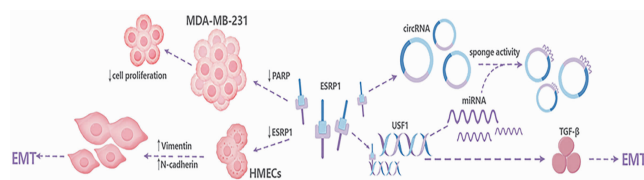


图 2 ESRP1 在乳腺癌进展中的作用
Fig. 2 ESRP1 in breast cancer progression

另一种观点认为 ESRP1 主要通过代谢途径而不是 EMT 来影响肿瘤的进展。肿瘤细胞的代谢重编程是其适应肿瘤微环境和支持无限增殖的关键策略之一。在乳腺癌内分泌抗性的 ER 阳性细胞模型中,敲低 ESRP1 显著降低了细胞生长并改变了 EMT 的剪接标记,但未伴随间充质表型的发展或关键 EMT 转录因子的变化。ESRP1 通过调节参与脂肪酸/脂质代谢和氧化还原过程的基因来影响肿瘤进展^[19]。此外,EMT 核心基因的特征与化生性乳腺癌的亚型密切相关,但与乳腺癌的预后无关。在 MDA-MB-231 细胞中,ESRP1 和 ESRP2 的表达可以在不影响 N-钙黏蛋白或纤连蛋白的情况下引起 E-钙黏蛋白的上调。这进一步证明 ESRPs 可能通过不同的机制影响 E-钙黏蛋白的表达,而不仅仅是通过 EMT。先前的研究表明,EMT 与代谢重编程密切相关^[31],但调节机制尚不清楚。据报道,乳腺肿瘤细胞的代谢表型,特别

是葡萄糖、脂质和氨基酸代谢,可调节 EMT 相关转录因子的表达并诱导 EMT 过程^[32]。最近的研究表明,ESRP1 可以结合磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH),一种关键的代谢酶,通过增加其 mRNA 的稳定性来促进乳腺癌的进展^[33]。

ESRP1 在乳腺癌中的作用复杂且多面,其对于不同亚型的乳腺癌作用及作用机制仍需进一步深入研究。通过更深入的研究,我们有望为乳腺癌的治疗提供新的思路和方法。

4 靶向 ESRP1 在乳腺癌治疗中的应用展望

目前,关于 ESRP1 的小分子抑制剂的研究尚处于初步阶段,尚无明确报道显示存在针对 ESRP1 分子结构的抑制剂。然而,一些研究正在探索针对 ESRP1 的潜在治疗策略,包括剪接因子的治疗方法,这些方法包括小分子和基于寡核苷酸的分子。这些治疗策略可能包括抑制剪接因子的磷酸化、通过泛素化和降解机制来抑制剪接因子、直接抑制剪接因子、针对特定 RNA 识别基序以干扰其 RNA 结合活性,以及结合小分子以变构调节剪接因子^[34]。

核酸技术通过特异性靶向 ESRP1 mRNA,利用 RNA 干扰(RNAi)机制降低 ESRP1 的表达。siRNA 和 miRNA 模拟物通过与 ESRP1 mRNA 特异性结合,触发 RNAi 途径,导致 ESRP1 mRNA 的降解或抑制其翻译。转染效率是核酸药物疗效的关键因素之一。研究表明,通过优化 siRNA 的设计和递送方法,使用病毒载体、脂质纳米粒、聚合物纳米粒等递送系统,可以提高核酸药物的递送效率,以提高 siRNA 的转染效率并延长 siRNA 的半衰期,从而有效降低 ESRP1 的表达水平^[35]。然而目前免疫原性是体内应用的主要挑战。需要进一步研究以优化核酸药物的设计,以实现更有效的 ESRP1 抑制和乳腺癌治疗。

5 结语

异常剪接事件的发生对于肿瘤的发生和发展尤为重要。ESRP1 作为一种上皮特异性剪接因子,已经在肿瘤中得到了广泛的研究。然而,ESRP1 的作用并非单一,一些研究揭示了 ESRP1 在不同肿瘤中的双重作用。其对不同亚型乳腺癌的预后意义值得进一步研究。过去,ESRP1 被认为通过影响 EMT 来促进肿瘤的进展,最近的研究表明 ESRP1 可能在导致 EMT 之外的代谢重编程中也起到作用。总之,ESRP1 在肿瘤进展中的作用和潜在机制尚不完全清楚。通过更深入的研究,有望为乳腺癌的治疗提供新的思路和方法。

【参考文献】

- [1] Viens L, Perin D, Senkomago V, et al. Questions about cervical and breast cancer screening knowledge, practice, and outcomes: A review of demographic and health surveys [J]. J Womens Health (Larchmt), 2017, 26(5): 403-412.
- [2] Li J, Guo Y, Duan L, et al. AKR1B10 promotes breast cancer cell migration and invasion via activation of ERK signaling [J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 33694-33703.
- [3] Advani R, Luzzi S, Scott E, et al. Epithelial specific splicing regulator proteins as emerging oncogenes in aggressive prostate cancer [J]. Oncogene, 2023, 42(43): 3161-3168.
- [4] Peart NJ, Hwang JY, Quesnel-Vallieres M, et al. The global Protein-RNA interaction map of ESRP1 defines a post-transcriptional program that is essential for epithelial cell function [J]. iScience, 2022, 25(10): 105205.
- [5] Liu D, Dredge BK, Bert AG, et al. ESRP1 controls biogenesis and function of a large abundant multiexon circRNA [J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(3): 1387-1403.
- [6] Saitoh M, Miyazawa K. Transcriptional and post-transcriptional regulation in TGF-beta-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. J Biochem, 2012, 151(6): 563-571.

- [7] Elhasnaoui J, Ferrero G, Miano V, et al. A regulatory axis between epithelial splicing regulatory proteins and estrogen receptor alpha modulates the alternative transcriptome of luminal breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14):7835.
- [8] Reinke L M, Xu Y, Cheng C. Snail represses the splicing regulator epithelial splicing regulatory protein 1 to promote epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(43):36435-36442.
- [9] Larsen JE, Nathan V, Osborne JK, et al. ZEB1 drives epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(9):3219-3235.
- [10] Deng G, Zhou X, Chen L, et al. High expression of ESRP1 regulated by circ-0005585 promotes cell colonization in ovarian cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:174.
- [11] Wu G, Li Z, Jiang P, et al. MicroRNA-23a promotes pancreatic cancer metastasis by targeting epithelial splicing regulator protein 1 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47):82854-82871.
- [12] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420-1428.
- [13] Warzecha CC, Sato TK, Nabet B, et al. ESRP1 and ESRP2 are epithelial cell-type-specific regulators of FGFR2 splicing [J]. *Mol Cell*, 2009, 33(5):591-601.
- [14] Carstens RP, Eaton JV, Krigman HR, et al. Alternative splicing of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in human prostate cancer [J]. *Oncogene*, 1997, 15(25):3059-3065.
- [15] Brown RL, Reinke LM, Damerow MS, et al. CD44 splice isoform switching in human and mouse epithelium is essential for epithelial-mesenchymal transition and breast cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3):1064-1074.
- [16] Ishii H, Saitoh M, Sakamoto K, et al. Epithelial splicing regulatory proteins 1 (ESRP1) and 2 (ESRP2) suppress cancer cell motility via different mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(40):27386-27399.
- [17] Di Modugno F, Iapicca P, Boudreau A, et al. Splicing program of human MENA produces a previously undescribed isoform associated with invasive, mesenchymal-like breast tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(47):19280-19285.
- [18] Cui J, Ren P, Li Y, et al. ESRP1 as a prognostic factor of non-small-cell lung cancer is related to the EMT transcription factor of Twist [J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(18):2449-2457.
- [19] Gokmen-Polar Y, Neelamraju Y, Goswami C P, et al. Splicing factor ESRP1 controls ER-positive breast cancer by altering metabolic pathways [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(2):e46078.
- [20] 杨一平, 吴玉君, 赵雯文, 等. ESRP1 剪接变异体的克隆及其对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(2):161-166.
- [21] Benatar T, Amemayi Y, Yang W, et al. Abstract P5-05-01; IGFBP-7 Reduces Growth of Xenografted Breast Tumors in Mice and Inhibits Breast Cancer Cell Proliferation and Migration through the MEK-ERK Pathway [J]. *Cancer Research*, 2010, 70(24 Supplement):P5-05-01.
- [22] Kang D, Lee Y, Lee JS. RNA-binding proteins in cancer: Functional and therapeutic perspectives [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9):2699.
- [23] Chen S, Wu W, Li QH, et al. Circ-NOLC1 promotes epithelial ovarian cancer tumorigenesis and progression by binding ESRP1 and modulating CDK1 and RhoA expression [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):22.
- [24] Kwon MJ. Role of epithelial splicing regulatory protein 1 in cancer progression [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):331.
- [25] Harvey SE, Xu Y, Lin X, et al. Coregulation of alternative splicing by hnRNP and ESRP1 during EMT [J]. *RNA*, 2018, 24(10):1326-1338.
- [26] Biamonti G, Infantino L, Gaglio D, et al. An intricate connection between alternative splicing and phenotypic plasticity in development and cancer [J]. *Cells*, 2019, 9(1):34.
- [27] Warzecha CC, Jiang P, Amirikian K, et al. An ESRP-regulated splicing programme is abrogated during the epithelial-mesenchymal transition [J]. *EMBO J*, 2010, 29(19):3286-3300.
- [28] Lu X, Zhong J, Liu L, et al. The function and regulatory mechanism of RNA-binding proteins in breast cancer and their future clinical treatment prospects [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:929037.
- [29] Guha M, Srinivasan S, Raman P, et al. Aggressive triple negative breast cancers have unique molecular signature on the basis of mitochondrial genetic and functional defects [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt A):1060-1071.
- [30] Zeng K, He B, Yang BB, et al. The pro-metastasis effect of circANKS1B in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):160.
- [31] Pal AK, Sharma P, Zia A, et al. Metabolomics and EMT Markers of Breast Cancer; A Crosstalk and Future Perspective [J]. *Pathophysiology*, 2022, 29(2):200-222.
- [32] Sun X, Wang M, Wang M, et al. Exploring the Metabolic Vulnerabilities of Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:655.
- [33] Gokmen-Polar Y, Gu Y, Polar A, et al. The role of ESRP1 in the regulation of PHGDH in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Lab Invest*, 2023, 103(3):100002.
- [34] Li C, Yin Y, Tao R, et al. ESRP1-driven alternative splicing of CLSTN1 inhibits the metastasis of gastric cancer [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):464.
- [35] 王峻峰, 谭曼曼, 王颖, 等. 核酸类药物的修饰和递送研究进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(4):417-428.

【收稿日期】 2024-12-09 【修回日期】 2025-03-10