

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.11.015

论著 • 临床

FBXO45、SLC7A2 在乳腺癌患者中的表达及其对术后复发转移的预测价值

吴菲,袁媛,何凡,杜秋丽,阮剑

基金项目: 湖北省知识创新专项自然科学基金(2018CFC831)

作者单位: 430030 湖北省武汉市第一医院甲状腺乳腺外科

通信作者: 阮剑, E-mail: hbwruanjian@163.com



【摘要】目的 探讨血清 F 盒蛋白 45 (FBXO45)、溶质载体家族 7 成员 2 (SLC7A2) 在乳腺癌患者中的表达及其对术后复发转移的预测价值。**方法** 选取 2022 年 10 月—2023 年 10 月武汉市第一医院甲状腺乳腺外科手术治疗的乳腺癌患者 106 例为乳腺癌组,根据是否复发转移将其分为复发亚组 ($n=29$)、未复发亚组 ($n=77$),另选取同期乳腺良性病变患者 106 例为乳腺良性变组。采用 ELISA 法检测血清 FBXO45、SLC7A2 水平;多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者术后复发转移的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值。**结果** 乳腺癌组血清 FBXO45 水平高于乳腺良性变组,血清 SLC7A2 水平低于乳腺良性变组 ($t/P=9.533/<0.001$ 、 $7.431/<0.001$);复发亚组血清 FBXO45 水平高于未复发亚组,血清 SLC7A2 水平低于未复发亚组 ($t/P=7.852/<0.001$ 、 $7.145/<0.001$);复发亚组临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯比例高于未复发亚组 ($\chi^2/P=12.626/0.002$ 、 $5.667/0.017$ 、 $8.022/0.005$);多因素 Logistic 回归分析显示,临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯、FBXO45 高是乳腺癌患者术后复发转移的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.721(1.125\sim2.633)$ 、 $2.128(1.080\sim4.193)$ 、 $2.576(1.133\sim5.856)$ 、 $1.954(1.052\sim3.630)$], SLC7A2 高是独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.585(0.387\sim0.885)$];血清 FBXO45、SLC7A2 水平及二者联合预测乳腺癌患者术后复发转移的 AUC 分别为 0.798、0.801、0.907,二者联合优于各自单独预测 ($Z/P=2.068/0.039$ 、 $2.127/0.033$)。**结论** 乳腺癌患者血清 FBXO45 水平升高、SLC7A2 水平下降,二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移有较高的预测价值。

【关键词】 乳腺癌; F 盒蛋白 45; 溶质载体家族 7 成员 2; 复发; 转移; 预测价值

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Expression of FBXO45 and SLC7A2 in breast cancer patients and their predictive value for postoperative recurrence and metastasis Wu Fei, Yuan Yuan, He Fan, Du Qiuli, Ruan Jian. Department of Thyroid and Breast Surgery, Wuhan NO.1 Hospital, Hubei, Wuhan 430030, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province for Knowledge Innovation (2018CFC831)

Corresponding author: Ruan Jian, E-mail: hbwruanjian@163.com

【Abstract】Objective To investigate the expression of serum F-box protein 45 (FBXO45) and solute carrier family 7 member 2 (SLC7A2) in patients with breast cancer (BC) and their predictive value for postoperative recurrence and metastasis. **Methods** From October 2022 to October 2023, 106 BC patients who underwent surgical treatment in our hospital were selected as the study group. They were classified into a recurrence group ($n=29$) and a non-recurrence group ($n=77$) based on the presence or absence of recurrence or metastasis. During the same period, 106 patients with benign breast lesions served as the lesion group. ELISA was used to detect serum FBXO45 and SLC7A2 levels. Clinicopathological features and serum marker levels were compared between the recurrence and non-recurrence groups. The influencing factors for postoperative recurrence and metastasis in BC patients were explored. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum FBXO45 and SLC7A2 for postoperative recurrence and metastasis in BC patients. **Results** Compared with the lesion group, the study group showed higher serum FBXO45 ($t/P=9.533/<0.001$, $7.431/<0.001$) and higher serum SLC7A2 ($t/P=7.852/<0.001$, $7.145/<0.001$). The recurrence group had higher proportions of clinical stageⅢ, lymph node metastasis, and vascular invasion than the non-recurrence group ($\chi^2/P=12.626/0.002$, $5.667/0.017$, $8.022/0.005$). Serum FBXO45, SLC7A2, clinical stage, lymph node metastasis, and vascular invasion were identified as influencing factors for postoperative recurrence and me-

tastasis in BC patients [OR(95%CI) = 1.954(1.052–3.630),1.721(1.125–2.633),2.128(1.080–4.193),2.576(1.133–5.856),0.585(0.387–0.885)]. The area under the curve (AUC) values of serum FBXO45, SLC7A2, and their combination in predicting postoperative recurrence and metastasis in BC patients were 0.798, 0.801, and 0.907, respectively. The combined prediction was superior to individual predictions (Z combination-FBXO45 = 2.068, Z combination-SLC7A2 = 2.127; $P = 0.039$, $P = 0.033$). **Conclusion** Serum FBXO45 is significantly increased and serum SLC7A2 is significantly decreased in BC patients. Combined detection of both markers has higher predictive value for postoperative recurrence and metastasis in BC patients.

【Key words】 Breast cancer; F-box protein 45; Solute carrier family 7 member 2; Recurrence; Metastasis; Predictive value

乳腺癌是全球第二大常见癌症,可发生在所有年龄段的女性中,其发病率也日益增加^[1]。目前,临床上主要采用手术切除病灶,对延长患者生存时间有显著成效,但术后因多种因素的影响,易发生复发转移,继而造成预后不良^[2-3]。因此,寻找与乳腺癌患者术后复发转移密切相关的有效标志物,对准确预测患者术后复发转移有积极意义。F 盒蛋白 45 (F-box protein 45, FBXO45) 是构成控制蛋白质降解的 SCF-E3 连接酶复合物,已被确定可调节各种癌症类型的肿瘤发生和肿瘤进展,可作为乳腺癌的潜在治疗靶点和预后生物标志物^[4-5]。溶质载体家族 7 成员 2 (solute carrier family 7 member 2, SLC7A2) 是溶质载体超家族的成员,较低 SLC7A2 表达与癌症的不良预后相关,其可能在恶性肿瘤的发展过程中起肿瘤抑制因子的作用^[6]。FBXO45、SLC7A2 在乳腺癌患者术后复发转移中的预测价值目前尚未明确,本研究拟探讨二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移的预测效能,为临床预后评估提供新思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 10 月—2023 年 10 月武汉市第一医院甲状腺乳腺外科手术的乳腺癌患者 106 例为乳腺癌组,均为女性,年龄 33~65 (46.95±7.92) 岁,体质指数 (BMI) 18~27 (23.01±2.41) kg/m²。另选取同期乳腺良性病变患者 106 例为乳腺良性变组,均为女性,年龄 31~64 (45.92±7.63) 岁, BMI 18~26 (22.79±2.35) kg/m²。2 组年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准 (KY2022-01036),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①乳腺癌组符合乳腺癌的相关诊断标准^[7],均接受乳腺癌保乳术治疗,并经病理活检确诊;②乳腺良性病变患者经病理活检确诊。(2) 排除标准:①伴有其他恶性肿瘤者;②伴有严重感染性疾病及免疫功能异常者;③重要脏器功能异常者;④精神及认知异常者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集乳腺癌患者年龄、BMI、家族史、病理类型、临床分期、肿瘤直径、淋巴结转移、脉管侵犯、孕激素受体 (PR)、雌激素受体 (ER) 表达等临床资料。

1.3.2 血清 FBXO45、SLC7A2 水平检测:患者入组后采集空腹肘静脉血 5 ml,离心留取血清置于-80℃冰箱内待测。以 ELISA 法检测血清 FBXO45 (武汉维克赛思科技有限公司试剂盒,货号:EF004961)、SLC7A2 (上海百生跃生物科技有限公司试剂盒,货号:BR5588218) 水平,具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.3 随访:对乳腺癌患者进行为期 1 年的随访,截止日期为 2024 年 10 月,采取门诊复查、电话随访,术后 3 个月、6 个月、12 个月各随访 1 次。根据随访调查结果统计乳腺癌患者术后复发转移情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者术后复发转移的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 乳腺癌组血清 FBXO45 水平高于乳腺良性变组,血清 SLC7A2 水平低于乳腺良性变组 ($P<0.01$),见表 1。

表 1 乳腺癌组与乳腺良性变组血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum FBXO45 and SLC7A2 levels in patients of the breast cancer group and the benign breast lesion group

组别	例数	FBXO45(μg/L)	SLC7A2(ng/L)
乳腺良性变组	106	5.15±1.28	145.36±19.57
乳腺癌组	106	7.04±1.59	120.45±28.43
t 值		9.533	7.431
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 随访结束,106 例患者中复发 29 例,未复发 77 例。复发亚组血清 FBXO45 水平高于未复发亚组,血清 SLC7A2 水平低于未复发亚组($P<0.01$),见表 2。

表 2 复发亚组与未复发亚组乳腺癌患者血清 FBXO45、SLC7A2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of serum FBXO45 and SLC7A2 levels between the recurrent subgroup and the non-recurrent subgroup

组 别	例数	FBXO45($\mu\text{g/L}$)	SLC7A2(ng/L)
未复发亚组	77	6.52 $\pm$ 1.08	129.86 $\pm$ 24.65
复发亚组	29	8.43 $\pm$ 1.21	95.46 $\pm$ 12.83
t 值		7.852	7.145
P 值		<0.001	<0.001

2.3 2 亚组乳腺癌患者临床/病理特征比较 复发亚组临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯比例高于未复发亚组($P<0.05$),见表 3。

表 3 复发亚组与未复发亚组乳腺癌患者临床/病理特征比较

Tab.3 Comparison of clinical/pathological characteristics between the recurrent subgroup and the non-recurrent subgroup of patients

项 目	未复发亚组 ($n=77$)	复发亚组 ($n=29$)	χ^2/t 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	46.85 $\pm$ 7.53	47.23 $\pm$ 7.65	0.231	0.818
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m^2)	22.95 $\pm$ 2.33	23.16 $\pm$ 2.38	0.411	0.682
家族史[例(%)]	42(54.55)	15(51.72)	0.067	0.795
病理类型[例(%)]			0.301	0.583
浸润型	47(61.04)	16(55.17)		
非浸润型	30(38.96)	13(44.83)		
临床分期[例(%)]			12.626	0.002
I 期	48(62.34)	10(34.48)		
II 期	23(29.87)	8(27.59)		
III 期	6(7.79)	11(37.93)		
肿瘤直径[例(%)]			0.452	0.501
<2 cm	48(62.34)	16(55.17)		
≥ 2 cm	29(37.66)	13(44.83)		
淋巴结转移[例(%)]	28(36.36)	18(62.07)	5.667	0.017
脉管侵犯[例(%)]	32(41.56)	21(72.41)	8.022	0.005
PR 阳性[例(%)]	34(44.16)	11(37.93)	0.334	0.563
ER 阳性[例(%)]	38(49.35)	19(65.52)	2.215	0.137
术后放疗[例(%)]	52(67.53)	18(62.07)	0.280	0.596
术后化疗[例(%)]	55(71.43)	22(75.86)	0.208	0.648

2.4 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者术后复发转移的影响因素 以乳腺癌患者术后复发转移为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述 $P<0.05$ 项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵

犯、FBXO45 高是乳腺癌患者术后复发转移的独立危险因素,SLC7A2 高是独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 影响乳腺癌患者术后复发转移的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Logistic regression analysis of factors affecting postoperative recurrence and metastasis of patients

项 目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
临床分期Ⅲ期	0.543	0.217	6.259	0.012	1.721	1.125~2.633
淋巴结转移	0.755	0.346	4.764	0.029	2.128	1.080~4.193
脉管侵犯	0.946	0.419	5.100	0.024	2.576	1.133~5.856
FBXO45 高	0.670	0.316	4.494	0.034	1.954	1.052~3.630
SLC7A2 高	-0.536	0.211	6.456	0.011	0.585	0.387~0.885

2.5 血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值 绘制血清 FBXO45、SLC7A2 水平预测乳腺癌患者术后复发转移的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 FBXO45、SLC7A2 水平及二者联合预测乳腺癌患者术后复发转移的 AUC 分别为 0.798、0.801、0.907,二者联合优于血清 FBXO45、SLC7A2 水平各自单独预测($Z/P=2.068/0.039$ 、 $2.127/0.033$),见表 5、图 1。

表 5 血清 FBXO45、SLC7A2 水平对乳腺癌患者术后复发转移的预测价值

Tab.5 Predictive value of serum FBXO45 and SLC7A2 for post-operative recurrence and metastasis in breast cancer patients

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
FBXO45	7.45 $\mu\text{g/L}$	0.798	0.709~0.870	0.724	0.805	0.529
SLC7A2	105.47 ng/L	0.801	0.712~0.872	0.655	0.818	0.473
二者联合		0.907	0.835~0.955	0.931	0.805	0.736

3 讨 论

乳腺癌是女性中最常见的癌症,以独特的流行病学模式和显著的异质性为特征,目前仍然是女性恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一^[8]。乳腺癌病因较为复杂,遗传、环境和生活方式因素的复杂相互作用影响乳腺癌的全球分布,通过增生、癌前病变和原位癌等步骤驱动正常细胞转化的过程,可由各种环境因素或暴露于高雌激素因子引起的种系突变和随后的第二次体细胞突变导致基因组变化的积累,且 DNA 损伤或突变发展到一定程度,超过自我修复的极限,会导致乳腺癌的发生^[9-10]。大多数乳腺癌患者即使通过手术治疗,术后复发转移的发生率仍较高,对患者生活质量及心理健康造成严重影响^[11]。因此,为降低乳腺癌患者的

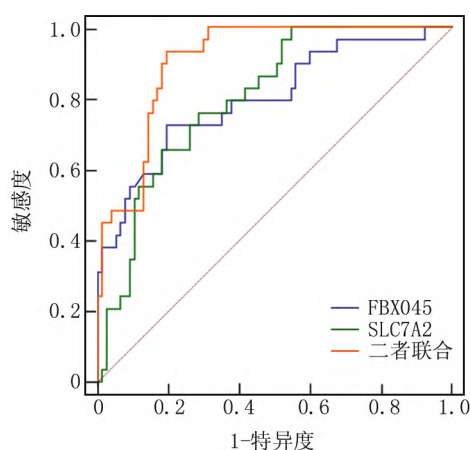


图1 血清FBXO45、SLC7A2水平预测乳腺癌患者术后复发转移的ROC曲线

Fig.1 ROC curve for predicting postoperative recurrence and metastatic in breast patients using serum FBXO45 and SLC7A2

病死率,尽快寻找有效指标预测乳腺癌术后复发转移的风险,可为改善预后状况提供一定指导。

FBXO45是一种非典型的E3泛素连接酶,可促进一些控制细胞存活或DNA损伤关键分子的泛素依赖性蛋白水解,能够作为癌基因促进癌细胞存活、肿瘤生长和化疗耐药性,并与癌症的不良预后及乳腺癌或前列腺癌中EMT相关转录因子的降解有关^[12]。Zhang等^[13]研究发现,FBXO45在膀胱癌细胞中表达水平显著升高,敲低FBXO45后,膀胱癌细胞的增殖被阻断、迁移和侵袭能力降低,并提高了凋亡率,提示FBXO45高表达加速膀胱癌细胞增殖、迁移,可能在癌症患者复发转移中扮演重要角色。Shao等^[14]研究发现,FBXO45在三阴性乳腺癌患者中显著升高,而TWIST1与FBXO45表达水平在三阴性乳腺癌肿瘤组织中呈负相关,FBXO45调节三阴性乳腺癌细胞中TWIST1的表达,同时,FBXO45的下调在体内和体外阻断了RBX1基因敲低引起的侵袭和转移,表明RBX1以FBXO45-TWIST1依赖性方式加速三阴性乳腺癌的转移,推测干预FBXO45可能是三阴性乳腺癌治疗的潜在策略。本研究结果发现,乳腺癌患者血清FBXO45水平高于良性病变患者,且乳腺癌术后复发转移患者的FBXO45水平高于未复发转移患者,表明FBXO45高表达可能参与乳腺癌患者术后复发转移的发展进程,并在其中可能发挥极其重要的作用,其作用机制可能是FBXO45可通过泛素化降解细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,使细胞周期加速发展,在乳腺癌细胞中,可能导致细胞增殖失控,促进肿瘤细胞的快速分裂和生

长,从而推动乳腺癌的复发转移^[15]。Zheng等^[16]研究显示,FBXO45在乳腺癌患者中明显升高,FBXO45的上调促进乳腺癌中的细胞增殖,而FBXO45沉默诱导细胞凋亡,且FBXO45表达与乳腺癌患者生存率低有关,推测FBXO45上调可能与乳腺癌患者复发转移有紧密联系。本研究发现,血清FBXO45是乳腺癌患者术后复发转移的影响因素,且血清FBXO45预测乳腺癌术后复发转移的AUC较高,表明血清FBXO45有可能成为预测乳腺癌患者术后复发转移的潜在特异性标志物。

SLC7A2是一种跨膜转运蛋白,可以将阳离子氨基酸转运到细胞中,有助于抗肿瘤药物的细胞内递送,可通过激活多个信号级联反应对转移性肿瘤的发展产生潜在的调节作用,可能在多个肿瘤中作为肿瘤抑制基因发挥作用^[17]。Jiang等^[18]研究发现,非小细胞肺癌患者SLC7A2水平呈低表达,较低的SLC7A2表达与非小细胞肺癌较差的生存期相关,表明SLC7A2低表达与患者预后不良密切相关,这可能是因为SLC7A2基因转录本的水平与巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞浸润的程度相关,其低表达进一步促进癌细胞的增殖与侵袭。有研究报道,SLC7A2在三阴性乳腺癌患者中下调,其低水平与临床分期、淋巴结转移有关,提示SLC7A2水平变化可能对乳腺癌患者预后发展有较大影响^[19]。本研究发现,乳腺癌患者中SLC7A2水平明显低于良性病变患者,乳腺癌复发转移患者的SLC7A2水平明显低于未复发转移者,提示SLC7A2低表达可能参与乳腺癌细胞侵袭、转移等恶性行为的发展过程,这可能与SLC7A2介导精氨酸等阳离子氨基酸的转运有关,精氨酸在乳腺癌等多种肿瘤的进展中起关键性作用,低表达的SLC7A2可能促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,从而对预后产生消极影响^[20]。Du等^[21]研究发现,乳腺癌患者SLC7A2水平明显下降,且经多因素Cox分析显示SLC7A2是乳腺癌患者预后结局的影响因素,表明SLC7A2水平变化可能反映乳腺癌患者预后发展的状况,推测可能对预测乳腺癌患者术后复发转移有一定的辅助作用。本研究发现,血清SLC7A2是乳腺癌患者术后复发转移的影响因素,血清SLC7A2预测乳腺癌患者术后复发转移的AUC较高,表明SLC7A2对乳腺癌患者术后复发有较好的预测价值,有望成为预测乳腺癌患者术后复发转移的潜在指标,血清SLC7A2低于105.47 ng/L时,患者发生复发转移的风险较高,可能为改善乳腺癌术后预后提供一定参考。此外,临床分期Ⅲ期、淋巴结转移、脉管侵犯是乳腺癌患者术后复发

转移的危险因素,提示医生关注这几个指标情况,避免病情进一步发展。本研究发现血清 FBXO45、SLC7A2 联合预测乳腺癌患者术后复发转移的 AUC 优于各指标单独预测,表明二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移有更高的预测价值,可能有助于提高乳腺癌患者生存时间及改善预后结局发展。

4 结 论

综上所述,乳腺癌患者血清 FBXO45 水平明显升高,血清 SLC7A2 水平明显下降,二者联合检测对乳腺癌患者术后复发转移有更高的预测价值。但是,血清 FBXO45、SLC7A2 参与乳腺癌术后复发转移的具体发病机制仍需进一步探讨,后续将会增加研究内容进一步验证本研究结果。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴菲、袁媛: 选择课题,研究构思,课题设计,数据获取; 何凡、杜秋丽: 提出研究思路,分析试验数据,论文撰写; 阮剑: 实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The history of early breast cancer treatment [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(6): 960. DOI: 10.3390/genes13060960.
- [2] Criscitiello C, Corti C. Breast cancer genetics: Diagnostics and treatment [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(9): 1593. DOI: 10.3390/genes13091593.
- [3] Andreani C, Bartolacci C, Persico G, et al. SIRT6 promotes metastasis and relapse in HER2-positive breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22000. DOI: 10.1038/s41598-023-49199-7.
- [4] Liu Y, Pan B, Qu W, et al. Systematic analysis of the expression and prognosis relevance of FBXO family reveals the significance of FBXO1 in human breast cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 130. DOI: 10.1186/s12935-021-01833-y.
- [5] Wu L, Yu K, Chen K, et al. Fbxo45 facilitates pancreatic carcinoma progression by targeting USP49 for ubiquitination and degradation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 231. DOI: 10.1038/s41419-022-04675-2.
- [6] Xia S, Wu J, Zhou W, et al. SLC7A2 deficiency promotes hepatocellular carcinoma progression by enhancing recruitment of myeloid-derived suppressors cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 570. DOI: 10.1038/s41419-021-03853-y.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-679. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.08.009.
- [8] Upadhyay R, Bazan JC. Advances in radiotherapy for breast cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2023, 32(3): 515-536. DOI: 10.1016/j.soc.2023.03.002.
- [9] Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(1): 77-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
- [10] Xiong X, Zheng LW, Ding Y, et al. Breast cancer: Pathogenesis and treatments [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 49. DOI: 10.1038/s41392-024-02108-4.
- [11] Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, et al. Invasive lobular carcinoma: An understudied emergent subtype of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(2): 253-264. DOI: 10.1007/s10549-022-06572-w.
- [12] Wang Q, Xu C, Cai R, et al. Fbxo45-mediated NP-STEP46 degradation via K6-linked ubiquitination sustains ERK activity in lung cancer [J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(16): 3017-3033. DOI: 10.1002/1878-0261.13290.
- [13] Zhang W, Liu Q, Zhang J, et al. FBXO45 knockdown restrains the progression of bladder cancer via the ERK/Cyclin D1/CDK4 pathway [J]. *Arch Esp Urol*, 2024, 77(7): 796-804. DOI: 10.1002/1878-0261.13290.
- [14] Shao J, Feng Q, Jiang W, et al. E3 ubiquitin ligase RBX1 drives the metastasis of triple negative breast cancer through a FBXO45-TWIST1-dependent degradation mechanism [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(13): 5493-5510. DOI: 10.18632/aging.204163.
- [15] Kim HY, Kim YM, Hong S. DNAB9 suppresses the metastasis of triple-negative breast cancer by promoting FBXO45-mediated degradation of ZEB1 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 461. DOI: 10.1038/s41419-021-03757-x.
- [16] Zheng M, Wu L, Xiao R, et al. Fbxo45 facilitates the malignant progression of breast cancer by targeting Bim for ubiquitination and degradation [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 619. DOI: 10.1186/s12885-024-12382-8.
- [17] Song K, Li Y, Yang K, et al. Regulatory effects of SLC7A2-CPB2 on lymphangiogenesis: A new approach to suppress lymphatic metastasis in HNSCC [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(19): e70273. DOI: 10.1002/cam4.70273.
- [18] Jiang S, Zou J, Dong J, et al. Lower SLC7A2 expression is associated with enhanced multidrug resistance, less immune infiltrates and worse prognosis of NSCLC [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 9. DOI: 10.1186/s12964-022-01023-x.
- [19] Sun Y, Li Y, Jiang C, et al. SLC7A2-mediated lysine catabolism inhibits immunosuppression in triple negative breast cancer [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2024, 34(5): 31-43. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2024052503.
- [20] Qin H, Sun R, Guo X, et al. R1OK3 promotes mTORC1 activation by facilitating SLC7A2-mediated arginine uptake in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(4): 1039-1051. DOI: 10.18632/aging.204528.
- [21] Du F, Zheng F, Han Y, et al. Novel immune-related gene signature for risk stratification and prognosis of survival in ER (+) and/or PR (+) and HER2 (-) breast cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(1): 820437. DOI: 10.3389/fphar.2022.820437.

(收稿日期: 2025-05-22)