

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.022

综述

跨膜 emp24 转运蛋白家族在人类恶性肿瘤中的研究进展

李俊蓉综述 刘琦,赵寒冰审校



基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbj2022-050)

作者单位:550001 贵阳,贵州医科大学临床医学院(李俊蓉);贵州医科大学附属医院消化内科(刘琦,赵寒冰)

通信作者:赵寒冰,E-mail:2624351332@qq.com

【摘要】跨膜 emp24 转运蛋白(TMED)家族是一种跨膜蛋白,在早期胚胎发育、器官形成、先天免疫信号传导、细胞增殖等许多方面发挥重要作用。近年来, TMED 家族在恶性肿瘤方面的研究备受关注,其异常表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及预后都有很大关系。最新研究发现, TMED 在不同恶性肿瘤中呈现出不同程度的表达,其中包括乳腺癌、肝癌、卵巢癌、结直肠癌、宫颈癌等,其促进肿瘤发展的机制十分复杂。文章就 TMED 在恶性肿瘤中的研究现状及作用机制进行综述,为肿瘤的预防和治疗提供新的思路。

【关键词】恶性肿瘤;跨膜 emp24 转运蛋白;标志物;早期诊断

【中图分类号】R730.2 【文献标识码】A

Research progress of transmembrane emp24 domain-containing protein family in human malignant tumors Li Junrong*, Liu Qi, Zhao Hanbing. *Clinical Medicine School of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550001, China

Funding program: Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission(gzwbj2022-050)

Corresponding author: Zhao Hanbing, E-mail: 2624351332@qq.com

【Abstract】Transmembrane emp24 domain-containing protein(TMED) family, as a kind of transmembrane protein whose molecular weight is 24KDa, plays important roles in many aspects, such as early embryonic development, organ formation, innate immune signaling, cell proliferation and so on. In recent years, people have focused a lot on researches applications of TMED family in treating malignant tumor and its abnormal expressions are closely related to the occurrence, development, invasion, metastasis and prognosis of tumors. Recent researches have shown that TMED has expressions of different degrees in different malignant tumors, including breast cancer, liver cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, cervical cancer, etc. It has a very complex mechanism in promoting tumor development. This thesis discusses the current research situations of the application of TMED in treating malignant tumors and its operational mechanism, contributing to the groundwork for the prevention and treatment.

【Key words】Malignant tumors; Transmembrane emp24 domain-containing protein; Markers; Early diagnosis

据全球癌症统计显示,全球癌症发病率及死亡率逐年增加,尽管目前关于恶性肿瘤的治疗不断取得进展,但患者的5年生存率仍低^[1]。因此,寻找早期诊断肿瘤和评估患者预后相关的标志物,探索肿瘤的发生机制对提升临床肿瘤的诊治水平具有重要意义。跨膜 emp24 转运蛋白(transmembrane emp24 domain-containing protein, TMED)家族是一种跨膜蛋白,存在于所有真核生物中,参与细胞分泌途径^[2]。许多研究表明, TMED 家族在多种恶性肿瘤及其他疾病中表达异常,并对肿瘤的转移和侵袭过程产生影响^[3-4]。TMED 家族在肿瘤的发生和发展过程中起着举足轻重的作用,但它的表达方式、确切功能以及作用机制,目前尚未明确。本文对 TMED 家族在恶性肿瘤发生和发展方面的最新研究进展进行综述,旨在为恶性肿瘤提供早期诊断的理论依据和准确的治疗靶点。

1 TMED 蛋白家族的结构

TMED 家族是蛋白家族中跨膜 emp24 结构域的成员。最初 TMED 家族称为 emp24 家族, TMED 蛋白家族是一组分子复合体,分为 α 、 β 、 γ 和 δ 4 个类型。10 个已知 TMED 基因存在于哺乳动物中,分别为 α 亚家族(TMED4, TMED9, TMED11)、 β 亚家族(TMED2)、 γ 亚家族(TMED1, TMED3, TMED5, TMED6, TMED7)和 δ 亚家族(TMED10)。TMED 蛋白在真核生物中结构保守,每个家族成员由四大片区组成:高尔基体动力学结构域、线圈结构域、单个跨膜结构域和一个胞质侧的短肽段。腔内结构由高尔基体动力学结构域和线圈结构域在 N 端共同构成,C 末端的小细胞质部分含有能与外被体蛋白复合物相互作用的基序,使其调节内质网和高尔基体之间的双向运输^[4]。

2 TMED 蛋白家族的生理作用

TMED 家族在胚胎发育、器官形成、先天免疫信号传导、细胞增殖等多方面扮演着重要的角色。有研究发现, TMED1 能与 ST2 受体 (Toll 样/IL-1 受体超家族的成员) 结合正向调节 IL-33 诱导 IL-8 和 IL-6 的产生。不仅如此, TMED2 还能增强 DNA 病毒诱导的干扰素基因刺激因子信号传导, 与先天免疫应答紧密关联。此外, TMED2 是小鼠胚胎和胎盘形态发生所必需的, 敲除 TMED2 基因后的突变胚胎在发育早期表现出发育异常。在具有扩张型心肌病的巴基斯坦患者中, 存在 TMED4 基因的等位缺失, 导致 TMED4 在心肌组织中高表达^[5]。TMED10 对哺乳动物大脑及内耳的发育起到一定的作用。TMED2 和 TMED10 对细胞增殖过程具有一定的影响^[6-7]。除此之外, 相关研究还发现 TMED4 可抑制柯萨奇 B 组 3 型病毒复制^[8]。

3 TMED 家族与恶性肿瘤

TMED 蛋白家族在人类各类疾病发展中也有参与, 如扩张型心肌病、阿尔茨海默病、缺血性卒中, 并在 β 细胞胰岛素分泌、调控信号通路、细胞信号传导和细胞生长中显示出特定作用^[9]。目前已有大量研究显示^[10-11], TMED 在多种肿瘤组织中表达异常, 同时也对肿瘤细胞的凋亡、侵袭、增殖和分化进行调控, 并参与调控多种信号路径^[12]。TMED 家族或可作为生物标志物用于早期诊断肿瘤^[13], 可为今后临床诊断和恶性肿瘤治疗提供新的理论指导。

3.1 TMED 家族与乳腺癌

乳腺癌作为女性发病率最高的恶性肿瘤, 远处转移的患者 5 年总生存率为 25% 左右^[14]。因此, 探索与乳腺癌相关的新型分子标志物对乳腺癌的诊断、治疗及预后至关重要。Lin 等^[15] 研究发现, 在乳腺癌组织与正常乳腺组织中 TMED2 表达存在很大差异, 乳腺癌总生存期减少和不良预后与 TMED2 mRNA 表达增多密切相关, 通过蛋白质免疫印迹法验证了 TMED2 蛋白水平升高时乳腺癌生存期减少, 并且 TMED2 增多的乳腺癌患者预后较差。还发现 TMED2 可通过靶向 KEAP1-NRF2 通路诱导乳腺癌顺铂耐药, 促进乳腺癌细胞增殖和迁移^[16]。此外, Fang 等^[17] 也提出, 在乳腺癌组织中 TMED2/3/4/9 的表达水平高于正常组织, 敲低 TMED2/3/4/9 可显著抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭的能力, 且其异常表达与多种肿瘤抑制性免疫细胞的浸润和多种免疫检查点基因均呈负相关, 还可能与许多激酶、转录因子和 miRNA 的综合调控作用有关。Ju 等^[18] 在 BT549 和 MDA-MB-231 细胞系中观察到 TMED9 高表达, 而 TMED9 的低表达可以有效抑制细胞增殖和迁移能力, 还能增强这 2 种细胞对化疗药物吉西他滨的敏感度。因此 TMED2/3/4/9 具有促进乳腺癌细胞迁移和增殖的作用, 可能是治疗乳腺癌的一个新的靶点, 目前在这方面还有待更深入的研究。

3.2 TMED 家族与肝癌

肝癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 也是导致癌症相关死亡的疾病之一。传统化疗、放疗效果不佳, 预后不理想, 因此, 更加深入地探讨与肝癌病因相关的分子是创造可行治疗方法的必要条件^[19]。Xu 等^[20] 发现, N6-甲基腺嘌呤甲基转移酶可通过激活 Akt/GSK/ β -catenin 和 MEK/ERK/Slug 信号通路来促进 TMED2 在胆管细胞中的表达, 并促

进肝癌细胞的增殖和转移。董元杰等^[21] 研究发现, 肝细胞癌中 TMED5 低表达患者平均生存时间比高表达患者长, 提示 TMED5 可能与肝癌患者的不良预后有关。同时其他学者发现类似结果^[22], TMED5 可能起到调节细胞周期的作用, 也可调节哺乳动物雷帕霉素信号通路和转化生长因子信号通路。在敲低 TMED5 的 SMMC-5 和 Hep7721B 细胞中, 细胞的增殖、迁移和侵袭受到明显抑制, 并促进细胞凋亡的发生。有研究表明^[23], TMED9 在肝细胞癌中的表达显著影响细胞迁移、侵袭、增殖和集落形成能力。因此, TMED9 的表达在肝细胞癌中至关重要。

3.3 TMED 家族与卵巢癌

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一。其病死率高居妇科恶性肿瘤首位^[24]。TMED3 敲低可导致卵巢癌细胞活力和迁移能力降低, 以及细胞凋亡增加、抑制肿瘤生长, 其作用机制可能是通过调节 SMAD2 和 PI3K-AKT 信号通路介导的。体外研究显示^[25], TMED9 在卵巢癌上皮组织中的表达显著高于正常组织, 与不良临床病理参数呈正相关, 且对无病生存率和总生存期具有独立的预测能力。敲低 TMED9 可降低上皮卵巢癌细胞的迁移、侵袭、增殖和集落形成, 表明 TMED9 可能是一种预后标志物, 可作为靶向治疗卵巢癌的一个新方法。

3.4 TMED 家族与结直肠癌

结直肠癌是世界上男性第三常见癌症及女性第二常见癌症, 从正常的上皮发展到癌变的过程涉及众多细胞信号通路相关基因的改变。有研究报道, TMED3 缺失增加了 TMED9 水平, 延长了 TGF 信号转导, 并上调了具有迁移和侵袭作用的基因。Mishra 等^[26] 证明 TMED9 具有促进肿瘤转移功能, 其机制为驱动 CNIH4/TGF α /GLI 信号通路来实现, 同时还抑制 TMED3-WNT-TCF 通路。在癌症发展过程中 TMED 蛋白可以相互调节, 因此可以认为 TMED9 是结直肠癌的致癌基因。但是, Wang 等^[13] 发现结直肠癌组织中 TMED3 表达上调, 并且 TMED3 表达与结直肠癌肿瘤大小、局部浸润深度和淋巴结转移呈正相关。但 TMED3 与结直肠癌的相关性及作用机制尚不完全明确, 还需进一步深入研究。除此以外, Sun 等^[27] 发现 TMED10 在结直肠癌的细胞迁移和侵袭过程中起着负向调控作用。进一步研究其机制发现, TMED10 可以直接与癌基因 PRL-3 相互作用, 影响 PRL-3 的易位过程, 研究发现敲除 TMED10 可消除 PRL-3 促进的结直肠癌细胞的迁移和侵袭。最新的研究表明^[28], 在结直肠癌患者组织中 TMED1 蛋白表达比正常组织高, 敲低 TMED1 可减少结直肠癌细胞的增殖和诱导细胞凋亡, 且与晚期预后不良呈正相关, TEMD1 还增加了癌细胞的耐药性。以上结果说明 TMED1 可能是一种潜在的抗癌治疗靶点, 但仍需要进一步研究其具体机制。

3.5 TMED 家族与肺癌

肺癌的发病率和病死率均居全球首位, 5 年生存率较低。按病理学可分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌, 而肺腺癌和肺鳞癌是 NSCLC 最常见的类型^[29]。Feng 等^[30] 发现, TMED2 敲低可通过 TLR4/NF- κ B 信号转导增加细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖, 减少肿瘤体积, 降低肿瘤生物标志物和炎性因子水平, 从而抑制肺腺癌的发展, 因此, TMED2 可能通过 TLR4/NF- κ B 信号调节肺

腺癌的炎性反应,为肺腺癌的治疗提供新的策略。有研究发现,抑制 TMED3 在增强 NSCLC 细胞对化疗药物敏感性的同时,降低了 NSCLC 细胞增殖侵袭的能力,其机制可能是 TMED3 通过调整 AKT/GSK-3 β / β -catenin 轴信号传导来影响 NSCLC 的癌变^[31]。也有研究表明^[32],TMED3 在肺鳞状细胞癌组织中的表达上调,其表达与肿瘤进展呈正相关。且敲低 EZR 可以在体外抑制肺鳞状细胞癌的发展并减轻 TMED3 过表达诱导的肺鳞状细胞癌的发生。因此 TMED3 很可能成为肺癌靶向治疗的新靶标,但 TMED3 调节肺癌下游信号通路等具体机制方面还有待进一步探索。

3.6 TMED 家族与头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSCC) 头颈部肿瘤指发生在口腔、鼻咽、食管上段的恶性肿瘤,多数为鳞状细胞癌,HNSCC 的局部复发和转移是导致患者不良预后的重要因素^[33]。此类疾病的发生发展与致癌病毒感染、烟草和酒精暴露密切相关^[34]。Gao 等^[35]发现 TMED2/9/10 在 HNSCC 患者中显著上调,且其上调与 HNSCC 预后呈负相关,其机制可能是通过影响肿瘤细胞的免疫微环境实现。TMED2 在舌鳞状细胞癌中发挥着促癌作用,其机制很可能是通过激发 Cal-27 细胞的迁移、侵袭及增殖能力而实现。也有实验显示 miR-5583-5p 表达升高时,TMED2 表达明显受到抑制,因此,TMED2 很可能是通过与 miR-5583-5p 形成靶向结合来促进舌鳞状细胞癌的迁移、侵袭、增殖及上皮间充质转化^[36]。Yang 等^[37]证实,TMED3 过表达与食管鳞癌患者的不良预后相关,当 TMED3 被敲除时,食管鳞癌细胞增殖、迁移和侵袭受到抑制,而细胞凋亡在体外被促进,体内的致瘤机制也受到抑制。有研究表明^[38],头颈鳞状细胞癌中 TMED10 的表达明显比正常组织高,且与患者预后不良密切相关,其机制可能是通过 PI3K-Akt 信号通路促进头颈鳞状细胞癌发生发展。因此,可通过干预该通路作为新的治疗头颈鳞状细胞癌的手段。

3.7 TMED 家族与宫颈癌 宫颈癌发病率和病死率位于全球女性癌症的第 4 位。TMED2 在宫颈鳞癌患者中的表达较高,并且与较差的总体生存期和无复发生存期密切相关,因此 TMED2 可能在宫颈鳞癌的发生和发展中发挥重要作用。杨臻^[39]发现,miR-G-1 具有促进宫颈癌细胞在子宫颈增殖、迁移、侵袭和抑制癌细胞凋亡的能力;同时与癌细胞对顺铂的耐药性相关,而 TMED5 在 miR-G-1 促进宫颈癌细胞核自噬及恶性行为中起着重要的作用。此外,TMED5 通过激活 Wnt7b/ β -连环蛋白信号通路发挥对宫颈癌的促进作用。另一项研究证实^[40],TMED5 可作为 miR-183-5p 的靶标,通过 circ_0018289/miR-183-5p/TMED5 轴调控网络参与肿瘤的生长。以上研究表明,TMED 的潜在调控作用对宫颈癌的诊断和治疗具有重要价值。

4 小结与展望

TMED 家族在内质网—高尔基体的双向运输中扮演重要角色,在胚胎发育、器官形成、先天免疫信号传导、细胞增殖等多方面发挥着重要作用。尽管对 TMED 家族在人类恶性肿瘤中的研究还处于探索阶段,但是,越来越多的研究发现,在多种恶性肿瘤中,TMED 表达水平显著提高,并通过多种信号通路对肿

瘤细胞的凋亡、侵袭、增殖和分化等进行调控,可能会对肿瘤的进展、患者的存活率以及预后等方面产生影响。目前,人们对 TMED 在肿瘤发展中的调控作用机制及其转移相关途径的相互作用了解有限。未来需要对 TMED 家族在人类恶性肿瘤中的作用机制进行深入的研究和了解,揭示调控信号通路,以期转化为实际药物开发,为针对 TMED 的靶向治疗提供理论支持和实践指导。

参考文献

- [1] Zhang Y, Rungay H, Li M, et al. Nasopharyngeal cancer incidence and mortality in 185 countries in 2020 and the projected burden in 2040: Population-based global epidemiological profiling [J]. JMIR Public Health Surveill, 2023, 9: e49968. DOI: 10.2196/49968.
- [2] Mota DCAM, Cardoso IA, Mori RM, et al. Structural and thermodynamic analyses of human TMED1 (p24 γ 1) Golgi dynamics [J]. Biochimie, 2022, 192: 72-82. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.10.002.
- [3] Zhou L, Li H, Yao H, et al. TMED family genes and their roles in human diseases [J]. Int J Med Sci, 2023, 20 (13): 1732-1743. DOI: 10.7150/ijms.87272.
- [4] Li Q, Liu X, Xing R, et al. Transmembrane p24 trafficking protein 10 (TMED10) inhibits mitochondrial damage and protects neurons in ischemic stroke via the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway [J]. Exp Anim, 2023, 72 (2): 151-163. DOI: 10.1538/expanim.22-0060.
- [5] Shakeel M, Irfan M, Khan IA. Rare genetic mutations in Pakistani patients with dilated cardiomyopathy [J]. Gene, 2018, 673: 134-139. DOI: 10.1016/j.gene.2018.06.019.
- [6] Yang X, Li S, Wu Y, et al. The circular RNA CDR1as regulate cell proliferation via TMED2 and TMED10 [J]. BMC Cancer, 2020, 20 (1): 312. DOI: 10.1186/s12885-020-06794-5.
- [7] Roberts BS, Satpute-Krishnan P. The many hats of transmembrane emp24 domain protein TMED9 in secretory pathway homeostasis [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 10: 1096899. DOI: 10.3389/fcell.2022.1096899.
- [8] 徐忆莲. 宿主细胞蛋白 TMED4 抑制柯萨奇 B 组 3 型病毒复制的分子机制初探 [D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [9] 黄汉文. TMED3 对人脊索瘤细胞活力、迁移和凋亡影响的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [10] Sial N, Saeed S, Ahmad M, et al. Multi-omics analysis identified TMED2 as a shared potential biomarker in six subtypes of human cancer [J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 7025-7042. DOI: 10.2147/IJGM.S327367.
- [11] Chen X, Zhang W, Han X, et al. TMED3 stabilizes SMAD2 by counteracting NEDD4-mediated ubiquitination to promote ovarian cancer [J]. Mol Carcinog, 2024, 63 (5): 803-816. DOI: 10.1002/mc.23689.
- [12] 张秀梅. TMED3 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进乳腺癌增殖和侵袭 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [13] Wang RF, Hong YG, Hao LQ, et al. Expression of TMED3 is independently associated with colorectal cancer prognosis [J]. Exp Ther Med, 2022, 23 (4): 286. DOI: 10.3892/etm.2022.11215.
- [14] Liang Y, Zhang H, Song X, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets [J].

- Semin Cancer Biol, 2020, 60: 14-27. DOI: 10. 1016/j. semcancer. 2019. 08. 012.
- [15] Lin X, Liu J, Hu SF, et al. Increased expression of TMED2 is an unfavorable prognostic factor in patients with breast cancer [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 2203-2214. DOI: 10. 2147/CMAR. S192949.
- [16] Liang C, Zhang HY, Wang YQ, et al. TMED2 induces cisplatin resistance in breast cancer via targeting the KEAP1-Nrf2 pathway [J]. Curr Med Sci, 2023, 43 (5): 1023-1032. DOI: 10. 1007/s11596-023-2777-7.
- [17] Fang Z, Song YX, Wo GQ, et al. Screening of the novel immune-suppressive biomarkers of TMED family and whether knockdown of TMED2/3/4/9 inhibits cell migration and invasion in breast cancer [J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (23): 1280. DOI: 10. 21037/atm-22-5444.
- [18] Ju G, Xu C, Zeng K, et al. High expression of transmembrane P24 trafficking protein 9 predicts poor prognosis in breast carcinoma [J]. Bioengineered, 2021, 12 (1): 8965-8979. DOI: 10. 1080/21655979. 2021. 1990673.
- [19] Ge Y, Mu W, Ba Q, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomes in organotropic metastasis, recurrence and early diagnosis application [J]. Cancer Lett, 2020, 477: 41-48. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2020. 02. 003.
- [20] Xu H, Lin X, Li Z, et al. VIRMA facilitates intrahepatic cholangiocarcinoma progression through epigenetic augmentation of TMED2 and PARD3B mRNA stabilization [J]. J Gastroenterol, 2023, 58 (9): 925-944. DOI: 10. 1007/s00535-023-02015-5.
- [21] 董元杰, 席子涵, 张粉, 等. TMED5、miR-652-3P 在原发性肝癌中的表达及临床价值 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32 (8): 697-701. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-0264. 2022. 08. 006.
- [22] Cheng X, Deng X, Zeng H, et al. Silencing of TMED5 inhibits proliferation, migration and invasion, and enhances apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. Adv Clin Exp Med, 2023, 32 (6): 677-688. DOI: 10. 17219/acem/156673.
- [23] Yang YC, Chien MH, Lai TC, et al. Proteomics-based identification of TMED9 is linked to vascular invasion and poor prognoses in patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Biomed Sci, 2021, 28 (1): 29. DOI: 10. 1186/s12929-021-00727-5.
- [24] 郑静, 王登凤, 张杰, 等. 《卵巢透明细胞癌临床诊治中国专家共识(2022 年版)》解读 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35 (10): 887-891. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0904. 2022. 10. 00.
- [25] Han GH, Yun H, Chung JY, et al. TMED9 expression level as a biomarker of epithelial ovarian cancer progression and prognosis [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2022, 19 (6): 692-702. DOI: 10. 21873/cgp. 20352.
- [26] Mishra S, Bernal C, Silvano M, et al. The protein secretion modulator TMED9 drives CN1H4/TGF α /GLI signaling opposing TMED3-WNT-TCF to promote colon cancer metastases [J]. Oncogene, 2019, 38 (29): 5817-5837. DOI: 10. 1038/s41388-019-0845-z.
- [27] Sun S, Meng L, Xing X, et al. Anti-PRL-3 monoclonal antibody inhibits the growth and metastasis of colorectal adenocarcinoma [J]. J Cancer, 2023, 14 (13): 2585-2595. DOI: 10. 7150/jca. 81702.
- [28] Guo X, Zhou W, Jin J, et al. Integrative multi-omics analysis identifies transmembrane p24 trafficking protein 1 (TMED1) as a potential prognostic marker in colorectal cancer [J]. Biology (Basel), 2024, 13 (2): 83. DOI: 10. 3390/biology13020083.
- [29] Wang Y, Zou S, Zhao Z, et al. New insights into small-cell lung cancer development and therapy [J]. Cell Biol Int, 2020, 44 (8): 1564-1576. DOI: 10. 1002/cbin. 11359.
- [30] Feng L, Cheng P, Feng Z, et al. Transmembrane p24 trafficking protein 2 regulates inflammation through the TLR4/NF- κ B signaling pathway in lung adenocarcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20 (1): 32. DOI: 10. 1186/s12957-021-02477-y.
- [31] Zhang D, Sun L, Zhang J. TMED3 exerts a protumor function in non-small cell lung cancer by enhancing the Wnt/ β -catenin pathway via regulation of AKT [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 433: 115793. DOI: 10. 1016/j. taap. 2021. 115793.
- [32] Xie A, Xu X, Kuang P, et al. TMED3 promotes the progression and development of lung squamous cell carcinoma by regulating EZR [J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (9): 804. DOI: 10. 1038/s41419-021-04086-9.
- [33] 荆燕蕾, 刘红刚. 头颈部鳞状细胞癌病理及分子生物学相关预后指标研究现状与进展 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39 (10): 1248-1252. DOI: 10. 13315/j. cnki. cjcep. 2023. 10. 021.
- [34] Johnson DE, Burtress B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6 (1): 92. DOI: 10. 1038/s41572-020-00224-3.
- [35] Gao W, Zhang ZW, Wang HY, et al. TMED2/9/10 serve as biomarkers for poor prognosis in head and neck squamous carcinoma [J]. Front Genet, 2022, 13: 895281. DOI: 10. 3389/fgene. 2022. 895281.
- [36] 唐清华, 孙学辉, 李洪利, 等. TMED2 受 miR-5583-5p 调控在舌鳞状细胞癌细胞中发挥癌基因作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37 (8): 1085-1092. DOI: 10. 13865/j. cnki. cjbmb. 2021. 05. 1018.
- [37] Yang Y, Liu S, Xie C, et al. Trafficking protein TMED3 promotes esophageal squamous cell carcinoma [J]. Biomed J, 2023, 46 (2): 100528. DOI: 10. 1016/j. bj. 2022. 03. 013.
- [38] 邓西林. TMED10 在头颈鳞状细胞癌中的生物信息学及临床意义研究 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2023.
- [39] 杨臻. GRSF1 介导 miR-G-1 通过上调 TMED5 和 LMNB1 促进宫颈癌细胞的恶性行为及核自噬 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [40] Zou H, Chen H, Liu S, et al. Identification of a novel circ_0018289/miR-183-5p/TMED5 regulatory network in cervical cancer development [J]. World J Surg Oncol, 2021, 19 (1): 246. DOI: 10. 1186/s12957-021-02350-y.

(收稿日期: 2024 - 04 - 20)