

COL1A1、KPNA2 在三阴性乳腺癌组织中的表达 及与远期预后的关系*

廖登辉 王婷 甘霖 闵杰 王亚东 曾真 吕钢

(重庆市中医院乳腺科, 重庆 400021)

【摘要】 目的 探讨 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL1A1)、核转运蛋白 $\alpha 2$ (KPNA2)在三阴性乳腺癌(TNBC)组织中的表达及与远期预后的关系。方法 收集 2016 年 6 月—2017 年 6 月本院收治的 87 例 TNBC 患者为研究对象,患者均经手术留取癌组织及癌旁组织标本,采用免疫组织化学法检测 COL1A1、KPNA2 在各组织标本中的表达情况,分析两者表达情况与患者病理特征的关系,绘制生存曲线分析二者表达情况与患者 5 年预后的关系,采用 COX 回归模型分析影响患者预后生存的因素。结果 COL1A1、KPNA2 在 TNBC 患者癌组织中高表达率显著高于癌旁组织($P < 0.05$)。在 TNBC 癌组织中, COL1A1、KPNA2 高表达与组织学分级、脉管侵犯、淋巴结转移情况有关($P < 0.05$), COL1A1 高表达还与临床分期有关($P < 0.05$)。随访 5 年, 87 例患者总生存率 78.16%(68/87), COL1A1 高表达者生存期较低表达者更短($P < 0.05$), KPNA2 高表达者较低表达者生存期更短($P < 0.05$)。COX 回归分析显示, 临床分期 III 期、有淋巴结转移、COL1A1 高表达、KPNA2 高表达是三阴性乳腺癌患者预后生存的影响因素($P < 0.05$)。结论 COL1A1、KPNA2 在 TNBC 患者癌组织中表达均增加, 两者高表达与患者组织学分级、脉管侵犯、淋巴结转移情况均有关, 且影响患者远期预后。

【关键词】 三阴性乳腺癌; I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链; 核转运蛋白基因 2; 远期预后

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.016

Expressions of COL1A1 and KPNA2 in triple-negative breast cancer tissues and their relationship with long-term prognosis

LIAO Denghui, WANG Ting, GAN Lin, MIN Jie, WANG Yadong, ZENG Zhen, LYU Gang

(Department of Breast, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the expressions of collagen type I $\alpha 1$ chain (COL1A1) and karyopherin $\alpha 2$ (KPNA2) in triple-negative breast cancer (TNBC) tissues and their relationship with long-term prognosis. **Methods** A total of 87 patients with TNBC who were treated in the hospital from June 2016 to June 2017 were collected as the research subjects. The cancer tissue and adjacent tissue samples were collected from the patients after surgery, and immunohistochemistry was used to detect the expressions of COL1A1 and KPNA2 in the tissue samples, and the relationship between the expressions of the two and the pathological characteristics of patients was analyzed. Survival curve was drawn to analyze the relationship between the expressions of the two and the 5-year prognosis of patients. COX regression model was adopted to analyze the factors affecting the prognosis survival of patients. **Results** The high expression rates of COL1A1 and KPNA2 in TNBC cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). In TNBC cancer tissues, the high expressions of COL1A1 and KPNA2 were related to histological grading, vascular invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$), and the high expression of COL1A1 was also related to clinical staging ($P < 0.05$). After 5 years of follow-up, the overall survival rate of 87 patients was 78.16% (68/87), and the patients with high COL1A1 expression had a shorter survival time ($P < 0.05$), and those with high KPNA2 expression had a shorter survival time than those with lower KPNA2 expression ($P < 0.05$). COX regression analysis showed that clinical stage III, presence of

基金项目:2021 年重庆市科研机构绩效激励引导专项项目(jxyn-2021-2-29)

通讯作者:吕钢, E-mail:lgcum@163.com

引用本文:廖登辉,王婷,甘霖,等. COL1A1、KPNA2 在三阴性乳腺癌组织中的表达及与远期预后的关系[J]. 西部医学, 2024, 36(5):713-718.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.05.016

lymph node metastasis, high expression of COL1A1 and high expression of KPNA2 were the influencing factors for prognosis survival of patients with triple-negative breast cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of COL1A1 and KPNA2 are increased in the cancer tissues of patients with TNBC, and their high expressions are related to the histological grading, vascular invasion and lymph node metastasis of patients, and can affect the long-term prognosis of patients.

【Key words】 Triple-negative breast cancer; Collagen type I $\alpha 1$ chain; Karyopherin $\alpha 2$; Long-term prognosis

三阴性乳腺癌(Three negative breast cancer, TNBC)具有高侵袭性、异质性的特点,在乳腺癌中占比约 15%~20%,其三阴指雌激素受体、孕激素受体、人类表皮生长因子受体 2 表达均阴性^[1-2]。相比于其他亚型乳腺癌, TNBC 侵袭性更强、恶性程度和脑转移发生风险更高,且更易在治疗后出现复发情况,病死率更高^[3]。目前临床中尚无有效预测评估 TNBC 预后的指标,传统 TNBC 预后评估指标涉及年龄、病理分期、组织分化情况等,但 TNBC 的发生是长期、多因素作用的结果,其预后指标趋于多样化,而不同患者的预后差异较大,传统预后评估指标在预测预后和指导治疗方面存在一定局限性^[4]。因此,有必要分析 TNBC 发生、发展过程中的相关分子机制,从中寻找有效的预后评估指标,以指导临床诊疗。I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(Collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)是参与细胞增殖、浸润、转移和血管生成的细胞外基质关键成分,既往研究已证实其与多种肿瘤的发生、发展有关^[5-6]。核转运蛋白 2(Karyopherin- $\alpha 2$, KPNA2)则是在细胞分化、增殖、凋亡及 DNA 应答等生理过程发挥着重要作用的核转运蛋白家族成员,参与多种恶性肿瘤相关蛋白的核转运途径,与多种恶性肿瘤患者不良预后有关^[7-8]。目前有关 COL1A1、KPNA2 在 TNBC 中表达情况与作用机制的报道较少,两者表达情况与患者预后的关系尚不明确。基于此,本研究探讨 COL1A1、KPNA2 在 TNBC 患者中的表达情况,并分析两者表达与患者远期预后的关系,为 TNBC 临床诊治和预后预测提供理论依据,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 6 月—2017 年 6 月本院收治的 87 例 TNBC 患者临床资料,患者均于术中获取癌组织及癌旁组织标本,标本均经 3.7% 中性甲醛溶液、石蜡固定、包埋,4℃ 保存。87 例患者均为女性,年龄 34~70 岁,平均(47.13±7.34)岁。纳入标准:①经病理组织学诊断为乳腺癌。②雌激素受体、孕激素受体、人类表皮生长因子受体 2 表达阴性。③病理类型为浸润性导管癌。④术前未接受放疗、化疗、免疫治疗等。⑤均留取合格癌组织及癌旁组织(TNBC 癌组织旁>5 cm)标本。⑥临床资料完整。⑦获得随访≥5 年。排除标准:①有其他恶性肿瘤病史。

②男性患者。③合并严重心脑血管疾病、内分泌疾病等其他危及生命的重疾。④因车祸、火灾等事件意外身亡。⑤临床资料缺失。

1.2 检测 COL1A1、KPNA2 表达 采用免疫组织化学法检测。于术中获取患者癌组织及癌旁组织标本,立即依次以 3.7% 中性甲醛溶液、石蜡进行固定、包埋,4℃ 保存。将保存的石蜡组织标本连续切取 4 μm 厚切片,切片依次以二甲苯中、乙醇、蒸馏水对应进行脱蜡、梯度水化、洗涤,经 108℃ 枸橼酸缓冲液高压修复 2 min,置于过氧化氢溶液(3%)中室温下孵育 15 min,以阻断内源性过氧化物酶活性;山羊血清(10%)封闭阻断非特异性抗体结合,加入对应 COL1A1(1:200)、KPNA2(1:100)一抗并 4℃ 孵育过夜;磷酸盐缓冲液常规冲洗后加入辣根过氧化物酶标记的二抗于室温下静置 20 min,常规冲洗后滴加链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶室温下孵育 20 min,再次常规冲洗,依次进行二氨基联苯胺显色、苏木精复染、乙醇梯度脱水、二甲苯透明、中性树胶封固;阴性对照中的一抗均以磷酸盐缓冲液代替。

1.3 结果判读 染色结果均由两名不参与本研究的资深病理科医师双盲判读,判读结果有异时双方讨论取一致结论。COL1A1、KPNA2 各选取 3 个切片,各切片随机选择 10 个高倍视野进行观察,各视野计数 100 个细胞。判读采用免疫反应积分评分系统,取染色评分与阳性细胞百分比评分的乘积结果:染色强度评分为 0(不着色)、1(淡黄)、2(棕黄)、3(棕褐)分,阳性细胞百分比评分为 0(<10%)、1(10%~49%)、2(50%~69%)、3(70%~100%)分;乘积 0~4 分为低表达、6~9 分为高表达。见图 1。

1.4 随访 本研究自患者治疗开始随访,通过电话、微信、定期门诊复查等形式进行随访,随访截止至 2022 年 6 月,平均随访时间(65.17±4.93)个月。统计患者生存情况和生存时间。

1.5 质量控制 所有标本均按中国抗癌协会乳腺癌专业委员会的规范取材,组织蜡块均自病理科调取,在同样实验条件下监测,所有标本监测结果均经复查,至少重复两次。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, COL1A1、KPNA2 表达情况、各项临床资料及

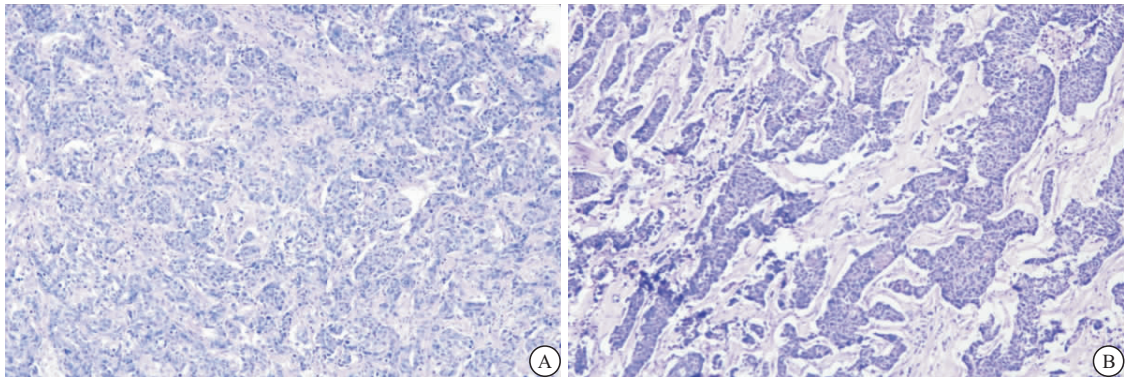


图 1 COL1A1 与 KPNA2 高表达(100×)

Figure 1 COL1A1 and KPNA2 high expression

注: A. COL1A1 高表达; B. KPNA2 高表达。

生存情况均为计数资料,以例(n)及率(%)形式表示,统计学检验比较选用 χ^2 检验,预后分析时采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,统计学检验比较选用 Log-Rank χ^2 检验;预后生存的影响因素采用单因素分析和 COX 回归模型分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COL1A1、KPNA2 在 TNBC 患者癌组织及癌旁组织中的表达情况 COL1A1、KPNA2 在 TNBC 患者癌组织中高表达率分别为 39.08% 和 44.83%,在癌旁组织中高表达率分别为 16.09% 和 6.90%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 COL1A1、KPNA2 在 TNBC 癌组织及癌旁组织中的表达[$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Expressions of COL1A1 and KPNA2 in cancer tissues and adjacent tissues of patients with TNBC

组别	n	COL1A1		KPNA2	
		高表达	低表达	高表达	低表达
癌组织	87	34(39.08)	53(60.92)	39(44.83)	48(55.17)
癌旁组织	87	14(16.09)	73(83.91)	6(6.90)	81(93.10)
χ^2		11.508		32.642	
P		<0.001		<0.001	

2.2 TNBC 癌组织中 COL1A1、KPNA2 表达与病理特征的关系 在 TNBC 癌组织中, COL1A1 高表达与临床分期有关($P < 0.05$), KPNA2 高表达则与临床分期无关($P > 0.05$),两者高表达均与组织学分级、脉管侵犯、淋巴结转移情况有关($P < 0.05$),见表 2。

表 2 TNBC 癌组织中 COL1A1、KPNA2 表达与病理特征的关系[$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Relationship between expressions of COL1A1 and KPNA2 and pathological features in TNBC cancer tissues

参数	n	COL1A1				KPNA2			
		高表达($n=34$)	低表达($n=53$)	χ^2	P	高表达($n=39$)	低表达($n=48$)	χ^2	P
年龄(岁)									
<50	55	25(73.5)	30(56.6)	2.552	0.110	28(71.8)	27(56.2)	2.236	0.135
≥ 50	32	9(26.5)	23(43.4)			11(28.2)	21(43.7)		
肿瘤大小(cm)									
<2	37	11(32.3)	26(49.0)	2.364	0.124	13(33.3)	24(50.0)	2.445	0.118
≥ 2	50	23(67.6)	27(50.9)			26(66.7)	24(50.0)		
临床分期									
I	22	5(14.7)	17(32.1)	11.538	0.003	9(23.1)	13(27.1)	4.564	0.102
II	49	17(50.0)	32(60.4)			19(48.7)	30(62.5)		
III	16	12(35.3)	4(7.5)			11(28.2)	5(10.4)		
组织学分级									
2 级	34	8(23.5)	26(49.0)	5.669	0.017	10(25.6)	24(50.0)	5.363	0.021
3 级	53	26(76.5)	27(50.9)			29(74.3)	24(50.0)		
脉管侵犯									
有	14	11(32.3)	3(5.7)	10.930	0.001	10(25.6)	4(8.3)	4.774	0.029
无	73	23(67.6)	50(94.3)			29(74.3)	44(91.7)		
淋巴结转移									
有	36	20(58.8)	16(30.2)	7.002	0.008	26(66.7)	10(20.9)	18.634	<0.001
无	51	14(41.2)	37(69.8)			13(33.3)	38(79.2)		
Ki-67 指数($\times 10^{-2}$)									
<50	20	6(17.6)	14(26.4)	0.899	0.343	12(30.8)	8(16.7)	2.417	0.120
≥ 50	67	28(82.3)	39(73.6)			27(69.2)	40(83.3)		

2.3 COL1A1、KPNA2 表达与 TNBC 患者远期预后的关系 5 年随访显示, TNBC 患者共死亡 19 例, 5 年生存率 78.16%; COL1A1 高表达及低表达者中位生存时间分别为 61 个月和 65 个月, KPNA2 高表达及低表达者中位生存时间分别为 62 个月和 67 个月。

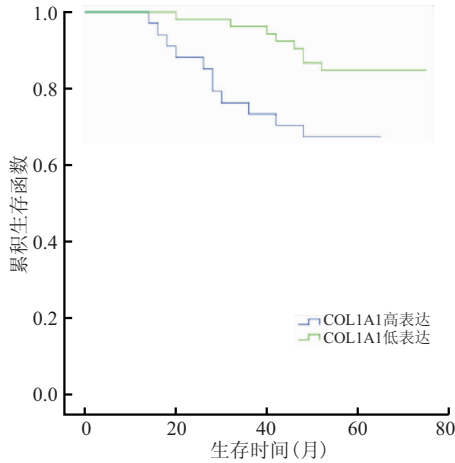


图 2 COL1A1 高表达与低表达者 5 年生存期比较

Figure 2 Comparison of 5-year survival time between patients with COL1A1 high expression and low expression

COL1A1、KPNA2 高表达者 5 年生存率分别为 67.65%、64.10%, 低表达者 5 年生存率分别为 84.91%、89.58%, 生存分析显示, COL1A1、KPNA2 高表达者生存期较对应低表达者生存期均更短(Log-Rank $\chi^2=4.443, 9.721, P<0.05$), 见图 2、图 3。

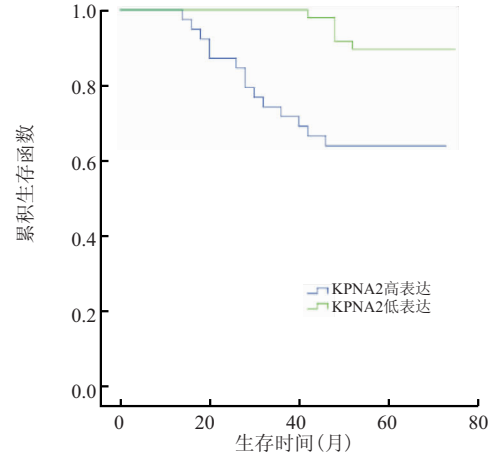


图 3 KPNA2 高表达与低表达者 5 年生存期比较

Figure 3 Comparison of 5-year survival time between patients with KPNA2 high expression and low expression

2.4 影响三阴性乳腺癌患者预后生存的单因素分析和 COX 回归分析 三阴性乳腺癌患者预后生存与临床分期、脉管侵犯、淋巴结转移、COL1A1 高表达、KPNA2 高表达情况有关($P<0.05$)。COX 回归分析显

示, 临床分期 III 期、有淋巴结转移、COL1A1 高表达、KPNA2 高表达是三阴性乳腺癌患者预后生存的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响三阴性乳腺癌患者预后生存的单因素和多因素分析

Table 3 Single factor and multi factor analysis of influencing the prognosis and survival of triple negative breast cancer patients

参数	单因素分析			COX 回归分析		
	OR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄(<50 岁 vs ≥50 岁)	0.568	0.202~1.593	0.279	—	—	—
肿瘤大小(<2 cm vs ≥2 cm)	1.286	0.463~3.572	0.629	—	—	—
临床分期(I ~ II vs III)	10.980	3.048~39.551	0.001	2.061	1.341~3.165	0.001
组织学分级(2 级 vs 3 级)	0.480	0.155~1.485	0.197	—	—	—
脉管侵犯(有 vs 无)	6.303	1.820~12.833	0.002	1.366	0.930~2.006	0.112
淋巴结转移(有 vs 无)	4.239	1.425~12.609	0.007	1.861	1.292~2.679	0.001
Ki-67 指数(<50% vs ≥50%)	1.780	0.574~5.522	0.314	—	—	—
COL1A1(高表达 vs 低表达)	2.690	0.951~7.612	0.034	1.642	1.075~2.508	0.022
KPNA2(高表达 vs 低表达)	4.816	1.550~14.967	0.004	1.623	1.124~2.120	0.008

3 讨论

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤, 可通过手术、放疗、化疗等综合治疗手段进行治疗, 已成为疗效最佳的实体肿瘤之一^[9]。但不同类型乳腺癌临床和分子生物学特征不同, 患者预后也不尽相同, 其中 TNBC 缺乏特征性治疗目标, 尚无明确的靶向药物, 治疗选择除手术切除外, 通常仅进行化疗, 疗效选择少于其他乳腺癌类型且疗效并不理想, 治疗后易出现肝、肺、脑转移(特征性转移部位)等远处转移及肿瘤

复发, 使其临床预后较其他乳腺癌类型也更差, 是病死率最高的乳腺癌亚型^[10-11]。TNBC 侵袭转移是患者死亡的主要原因, 因此, 探究肿瘤细胞侵袭迁移潜在的分子机制可为临床诊疗及预后评估提供可靠信息, 对改善患者预后具有重要意义。

恶性肿瘤的侵袭转移是一个动态、连续、涉及多种基因及其产物的复杂过程, 其中细胞外基质重塑是肿瘤发展的决定性因素。细胞外基质由基底膜和细胞间质组成, 持续的、动力学平衡状态下的细胞外基

质重塑维持着健康组织的完整性和功能,而肿瘤发生、发展期间,细胞外基质会与肿瘤细胞直接接触,并被癌细胞所分泌的金属蛋白酶重塑和降解,这一过程不仅会形成可供肿瘤细胞转移运行的局部溶解区,而且还会生成大量降解产物使促肿瘤和抗肿瘤信号混乱,促进乳腺癌发生和恶性进展^[12-14]。COL1A1 可通过与多种蛋白结合调节细胞稳态,与细胞增殖、分化、炎症等密切相关,其表达异常可引起细胞外基质重塑,促进肿瘤发展^[15-16]。既往研究显示,卵巢癌肿瘤细胞和基质细胞重塑的微环境会促进纤维细胞分泌 COL1A1,使 COL1A1 表达上调,并促进卵巢癌的转移,影响患者预后^[17]。还有报道指出,敲除乳腺癌的肿瘤抑制因子后抑制 COL1A1 表达,实现对乳腺癌增殖、迁移和转移的抑制,可能是潜在的治疗靶点,但仍需更多临床研究加以验证^[18]。KPNA2 则是核内运输蛋白,可与具有特异性核定位信号的人核蛋白结合发挥核质运输功能,且其与待转运蛋白和 N 端链接 importin- β 部位同时连接时方可转入细胞核,再经转运蛋白协助返回细胞质,形成核质运输循环,为细胞功能相关 mRNA 和转录因子进出细胞核提供空间定位,保证了待转运分子在机体内不衰减,当其结构变化或过表达即可导致运输货物分子在胞核或胞浆重新分布,核质运输失调,从而影响细胞增殖、分化、发育、凋亡、迁移及 DNA 损伤应答等过程,导致包括癌症在内的各种疾病的发生^[19-20]。有国外学者对乳腺癌核质转运因子基因的分子谱进行分析,指出包括 KPNA2 在内的核质转运因子在乳腺癌发生发展中发挥重要作用^[21],但目前尚缺乏 KPNA2 在乳腺癌 TNBC 这一亚型中的表达研究,其是否可为 TNBC 诊疗及预后预测提供有效信息值得临床探究。

本研究与既往研究报道结果相符^[22-23],考虑 COL1A1 高表达会激活细胞外基质中肿瘤相关成纤维细胞,刺激成纤维细胞修复、重构细胞外基质,而重构的细胞外基质中积累了大量 I 型胶原蛋白,可刺激细胞外相关信号系统途径,引起细胞外基质重塑,胶原纤维束增粗,并与肿瘤边缘垂直,不仅会增加肿瘤组织硬度还可增加肿瘤细胞的机械应力,为肿瘤的转移和增殖提供了有利条件,从而促使肿瘤的发生发展^[24]。KPNA2 则可能参与多种肿瘤相关因子的人核转运进程、免疫应答等过程从而促进肿瘤的形成和发展。但其对不同肿瘤的促进机制可能不尽相同,既往研究证实 KPNA2 在乳腺癌中可通过雌激素/c-Myc/miR-26b 途径介导雌激素刺激细胞生长,进而控制雌激素水平,促进乳腺癌细胞增殖及肿瘤的发生、发展^[25]。本研究还发现, TNBC 癌组织中 COL1A1、

KPNA2 高表达均与组织学分级、脉管侵犯、淋巴结转移情况有关,且 COL1A1 高表达还与临床分期有关, COL1A1 高表达者分期晚、组织分化低、脉管侵犯及淋巴结转移多, KPNA2 高表达者组织分化低、脉管侵犯及淋巴结转移多,这表明 COL1A1、KPNA2 高表达可能参与 TNBC 的侵袭、转移过程,而 KPNA2 高表达与临床分期无关考虑可能是本研究样本量较少或因 TNBC 的发生发展受到多种因素共同影响。本研究生存分析中, COL1A1、KPNA2 高表达者生存期均较低表达者缩短,表明 COL1A1、KPNA2 高表达与 TNBC 不良预后有关。单因素分析及 COX 回归分析显示,临床分期 III 期、有淋巴结转移、COL1A1 高表达、KPNA2 高表达均为三阴性乳腺癌患者预后生存的影响因素,这提示临床需重点关注符合上述特点的高危患者,积极采取防治措施以尽可能改善患者预后生存情况。

4 结论

本研究结果提示, COL1A1、KPNA2 参与 TNBC 的发生、发展, COL1A1、KPNA2 高表达会使患者 5 年生存率降低,与远期预后不良有关,是患者预后生存的影响因素,故临床检测两者表达情况可作为 TNBC 病情评估和远期预后的重要参考指标。但 TNBC 的发生发展为多因素共同作用的复杂过程, COL1A1、KPNA2 在其中的具体作用机制仍有待深入探究。

【参考文献】

- [1] 徐硕,李华. 酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 介导的脂质过氧化导致乳腺癌细胞发生铁死亡[J]. 成都医学院学报, 2020, 15(5):545-551,566.
- [2] JéZeQUEL P, KERDRAON O, HONDERMARCK H, *et al.* Identification of three subtypes of triple-negative breast cancer with potential therapeutic implications[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1):65.
- [3] PANDY J G P, BALOLONG-GARCIA J C, CRUZ-ORDINARIO M V B, *et al.* Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):1065.
- [4] 张靖,徐卫云,张晓红,等. RECK、MMP-9 在三阴性乳腺癌组织芯片中的表达及临床意义[J]. 西部医学, 2019, 31(3):359-363.
- [5] LI Y, SUN R, ZHAO X, *et al.* RUNX2 promotes malignant progression in gastric cancer by regulating COL1A1[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 31(3):227-238.
- [6] LIN P, TIAN P, PANG J, *et al.* Clinical significance of COL1A1 and COL1A2 expression levels in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1):803-809.
- [7] ZHENG S, LI X, DENG T, *et al.* KPNA2 promotes renal cell carcinoma proliferation and metastasis via NPM[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19):9255-9267.

- [8] LIANG Y C, SU Q, LIU Y J, *et al.* Centromere Protein A (CENPA) Regulates Metabolic Reprogramming in the Colon Cancer Cells by Transcriptionally Activating Karyopherin Subunit Alpha 2 (KPNA2)[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(12):2117-2132.
- [9] CARDOSO F, KYRIAKIDES S, OHNO S, *et al.* Early breast cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1194-1220.
- [10] HOWARD F M, OLOPADE O I. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer; A Review[J]. *Cancer J*, 2021, 27(1):8-16.
- [11] GARRIDO-CASTRO A C, LIN N U, POLYAK K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer; Improving Patient Selection for Treatment[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2):176-198.
- [12] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3):2782-2790.
- [13] MHAIDLY R, MECHTA-GRIGORIOU F. Role of cancer-associated fibroblast subpopulations in immune infiltration, as a new means of treatment in cancer[J]. *Immunol Rev*, 2021, 302(1):259-272.
- [14] GUPTA R. Epigenetic regulation and targeting of ECM for cancer therapy[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(4):C762-C768.
- [15] CHEN X, SUN H, ZHAO Y, *et al.* CircRNA circ_0004370 promotes cell proliferation, migration, and invasion and inhibits cell apoptosis of esophageal cancer via miR-1301-3p/COL1A1 axis[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1):104-116.
- [16] HOU L, LIN T, WANG Y, *et al.* Collagen type 1 alpha 1 chain is a novel predictive biomarker of poor progression-free survival and chemoresistance in metastatic lung cancer [J]. *J Cancer*, 2021, 12(19):5723-5731.
- [17] LI M, WANG J, WANG C, *et al.* Microenvironment remodeled by tumor and stromal cells elevates fibroblast-derived COL1A1 and facilitates ovarian cancer metastasis [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 394(1):112153.
- [18] LIU J, SHEN J X, WU H T, *et al.* Collagen 1A1 (COL1A1) promotes metastasis of breast cancer and is a potential therapeutic target[J]. *Discov Med*, 2018, 25(139):211-223.
- [19] RADHAKRISHNAN K, PARK S J, KIM S W, *et al.* Karyopherin α -2 Mediates MDC1 Nuclear Import through a Functional Nuclear Localization Signal in the tBRCT Domain of MDC1[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2650.
- [20] HUANG B, LUO H, GUO X B. High expression of KPNA2 promotes colorectal cancer development by activating the PI3K/AKT pathway[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(6):2317-2324.
- [21] MEHMOOD R, JIBIKI K, SHIBAZAKI N, *et al.* Molecular profiling of nucleocytoplasmic transport factor genes in breast cancer[J]. *Heliyon*, 2021, 7(1):e06039.
- [22] 李芳芳, 范静婧, 马斌林. 三阴性乳腺癌中 I 型胶原蛋白 α 1 链高表达对患者预后的影响 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42 (2): 122-126.
- [23] 牛悦, 石磊, 张霆, 等. 三阴性乳腺癌组织亲嗜性病毒整合位点 1 和核转运蛋白基因 2 的表达及与临床病理特征和预后的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(5):8-14.
- [24] JALLOW F, O'LEARY K A, RUGOWSKI D E, *et al.* Dynamic interactions between the extracellular matrix and estrogen activity in progression of ER+ breast cancer[J]. *Oncogene*, 2019, 38(43):6913-6925.
- [25] XU C, LIU M. Integrative bioinformatics analysis of KPNA2 in six major human cancers[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1):498-511.

(收稿日期:2022-10-20;修回日期:2024-03-15;编辑:王小菊)