

· 综述 ·

缝隙连接在乳腺疾病发生发展中的作用

明佳 综述 范林军 姜军 审校

乳腺是一个非常复杂的器官,成熟乳腺主要由 15 ~ 20 个乳腺腺叶组成,乳腺腺叶由小乳管和 10 ~ 100 个腺泡及小叶间质构成,每个小叶通过一个导管系统引向乳头。其中,导管和腺泡被覆单层、具有分泌功能的管状上皮细胞,上皮细胞周围由肌上皮细胞所覆盖。哺乳期,肌上皮细胞的收缩促进了哺乳。刚出生时乳腺主要由处于静止期、未发育的小导管组成;青春期,导管开始生长延长、形成多级分支,填充乳房脂肪垫;妊娠期,腺泡开始发育,导管进一步分支,此时的乳腺具有了分泌乳汁的功能;哺乳期结束后,乳腺腺体发生退化,腺体大量凋亡、重塑,恢复至哺乳前结构。乳腺的这种周期性变化受着多种因素的调控,如激素、生长因子、上皮细胞和周围基质等^[1]。精确的细胞间交流对于乳腺的发育和分化是必需的。缝隙连接是存在于相邻细胞间的一种膜通道结构,它参与了乳腺上皮细胞间、上皮细胞与肌上皮细胞间直接的物质和信息交流,在正常乳腺和乳腺肿瘤的发生、发展等方面起着重要的调节作用。

1 缝隙连接的形态与结构

缝隙连接是存在于相邻细胞间的膜通道结构,它的基本组成单位是连接蛋白(connexin, Cx), 6 个相同或不同的连接蛋白在细胞膜内环绕排列成中空的半通道,形成连接子(connexon);相邻细胞膜上的两个连接子连成直径约 1.5 nm 的亲水性通道,即缝隙连接。在人类基因谱中连接蛋白有 21 个成员,分别以其相对分子质量命名,例如:Cx43,代表了相对分子质量为 43 000 的连接蛋白。如果组成连接子的 6 个连接蛋白相同,被称为同聚体连接子(homomeric connexon);如果 6 个连接蛋白不同,被称为异聚体连接子(heteromeric connexon)。一个细胞上的连接子可与另一个细胞膜上的连接子形成一个完整的缝隙连接通道。如果两个细胞间的连接子相同,被称为同型缝隙连接(homotypic gap junction);如果两个细胞上的连接子不同,被称为异

基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(2008BB5102)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院乳腺疾病中心

型缝隙连接(heterotypic gap junction)。缝隙连接在胞质膜上成簇出现,形成缝隙连接斑(gap junction plaques)。利用免疫组织化学和电镜技术对心肌 Cx43 进行形态学研究发现,缝隙连接斑由一些 9~10 nm 的小斑点紧密排列而成,每个小斑点代表一个独立的缝隙连接通道,一个斑块内包含几对甚至千对连接子,其数量直接影响缝隙连接的功能。

2 缝隙连接的基本功能

近年来的研究发现,缝隙连接不仅在细胞间起机械连接作用,还可以通过电偶联和化学偶联两种方式介导细胞间电和化学信号的传递,它允许电信号和相对分子质量低于 1000 或直径<1.0 nm 的离子或小分子物质通过,如:小分子代谢产物,水分子,第二信使(钙离子、三磷酸肌醇和环核苷酸)^[2]。连接蛋白的表达比例与缝隙连接的功能密切相关,当机体受到外部或内部刺激后,通过改变连接蛋白的表达使机体适应这种变化,Cx40 的表达与缝隙连接的通透性呈负相关关系,Cx43 的表达与缝隙连接的通透性呈正相关关系。对阴离子递质(三磷酸肌醇、cAMP 等)和直径<1.0 nm 的物质而言,连接蛋白的通透性 $Cx32 \geq Cx43 > Cx26 \approx Cx40$ 、 $Cx45 \geq Cx37$ 。与 Cx45 相比,Cx43 通道直径较大,具有较小的阳离子选择性。表达 Cx43 的细胞对 ATP 的通透性是表达 Cx32 细胞的 300 倍,对 ADP 和 AMP 的通透性是后者的 8 倍^[3]。

3 缝隙连接蛋白在正常乳腺中的表达及其作用

3.1 缝隙连接蛋白在正常乳腺中的表达

人类乳腺组织主要表达 Cx26、Cx43^[4]。文献报道在人类乳腺癌细胞系 MDA-MB-435 中有 Cx32 mRNA 表达^[5];除 Cx26、Cx32、Cx43 以外,大鼠乳腺组织还表达 Cx30。Monaghan 等^[6-7]对人类乳腺组织的研究证实,Cx43 主要表达于乳腺导管的肌上皮细胞,Cx26 主要表达于导管上皮细胞,偶尔在腺泡上皮细胞有表达。

由于不同阶段的人类乳腺标本较难获得,目前多采用大鼠模型研究连接蛋白在乳腺中的作用。研究发现,Cx26 是大鼠乳腺上皮表达的主要连接蛋白,主要定位于乳腺导管的上皮细胞基底面,在导管上皮细胞未观察到 Cx43、Cx40 和 Cx32 表达^[6-7]。Cx26 在孕前乳腺上皮没有表达,在孕 4 d 时,导管上皮低表达 Cx26;随着孕期的延长,Cx26 的表达逐渐增加;在孕 12~19 d 时,随着乳腺小叶的发育,腺泡的上皮细胞才开始出现 Cx26,并伴随有乳汁的产生;

到达孕 24 d 时(泌乳的第 5 天)Cx26 的表达达最高峰,随着胎鼠的降生 Cx26 的表达迅速下降并消失,在以后的复旧期没有进一步的改变,即使在孕 24 d 时 Cx32、Cx43 也没有或仅有很微弱的表达,因此, Cx26 是哺乳期乳腺主要表达的连接蛋白^[6-7]。对 Cx26 表达的研究表明, Cx26 在乳汁的产生和分泌中起着重要作用。

Cx30 在人类乳腺组织中尚未被发现表达。Cx30 是大鼠上皮细胞特异性表达的连接蛋白,主要受催乳素的调节。对大鼠的研究发现, Cx30 在大鼠孕 15 d 后开始表达,哺乳开始时达最高峰,复旧期表达降低^[8]。由于 Cx30 可以与 Cx26 形成异型缝隙连接通道,具有独特的门控特异性, Locke 等^[9]推测异型通道的形成参与了乳汁产生的调节。

Cx43 主要在静止期乳腺导管的肌上皮细胞间表达^[10],在怀孕中期表达下降,哺乳期表达缺如,在乳腺复旧期重新表达^[11]。但是, Talhouk 等^[8]研究发现, Cx43 可以出现在乳腺导管肌上皮细胞与上皮细胞的连接处,却不能确定此处连接中 Cx43 来自于乳腺上皮细胞还是肌上皮细胞;同时,在大鼠和小鼠怀孕晚期和哺乳初期磷酸化 Cx43 明显增加。这种变化的意义目前尚不清楚,有待进一步的深入研究。

3.2 缝隙连接蛋白在正常乳腺中的作用

基础研究发现, Cx26、Cx30、Cx32 对正常乳腺的发育和泌乳有重要作用。当乳腺上皮的 Cx26 基因被抑制后,腺体的小叶腺泡及其泌乳功能受到抑制^[12],但是,如果在孕期敲除 Cx26,大鼠可以通过表达 Cx32 维持乳腺的正常发育和生长,说明在哺乳期 Cx26 和 Cx32 具有互补功能。遗憾的是,目前鲜见 Cx26 和 Cx32 同时敲除的大鼠研究。但是, Locke 等^[9]研究发现,在大鼠乳腺中, Cx26 和 Cx32 可以协同寡聚化形成连接子和缝隙连接通道,在分娩初期,缝隙连接通道主要由 Cx26 组成, Cx32 开始表达;随着哺乳期的到来, Cx32 的表达比例逐渐超过 Cx26,最终形成主要由 Cx32 组成的同型连接子^[13],而 Cx32 通道对 cAMP、cGMP 等大分子具有良好的通透性,乳腺组织中 Cx26 和 Cx32 的这种表达变化适应了机体的生理需要。Cx26 也可以与 Cx30 形成缝隙连接通道,而且由 Cx30、Cx32 组成的通道对牛磺酸诱导的通道关闭均不敏感;由此推测,在乳腺早期发育中, Cx26 对于上皮的增殖和腺体的发育起着调节作用,在发育晚期, Cx30 和 Cx32 协同作用对泌乳进行精细调节^[9,13]。

Cx43 敲除大鼠因右心室畸形在出生时便死亡^[14],运用 Cx32 代替 Cx43 基因,大鼠的乳腺能够正常发育成熟,也能够产生乳汁,但是泌乳的功能明显减

弱,在大鼠分娩时磷酸化的 Cx43 明显增加^[15],而磷酸化状态对于连接蛋白在细胞表面的定位及其功能都起着重要作用。这些实验结果提示,Cx43 并非在乳腺发育的各个阶段都能发挥作用,它可能在泌乳时肌上皮细胞的收缩中起着重要的调节作用。

4 缝隙连接在乳腺癌发生、发展中的作用

对乳腺癌原发肿瘤的研究发现:肿瘤的发生与连接蛋白的表达降低以及连接蛋白由细胞膜向细胞内移位有关^[16];细胞间缝隙连接交流的降低或丧失可以引起细胞的异质性增加,而异质性是恶性肿瘤细胞的重要特征之一^[17];在人类和大鼠乳腺癌及乳腺癌细胞系中均存在着 Cx26 和 Cx43 的 mRNA 表达降低^[18];将 Cx43cDNA 转染肺癌细胞、肝癌细胞、骨肉瘤细胞促进其表达 Cx43,表现出恶性细胞的生长减慢^[19];通过对已知的 80 余种致癌物的研究发现,近 60% 致癌物的致癌性与其抑制细胞的缝隙连接交流有关^[20]。

有关连接蛋白表达降低的机制研究发现,Cx26 的促进子定位于 CpG 岛,该区域的 CG(胞嘧啶、鸟嘌呤)含量高于预测值,甲基化可以抑制 Cx26 基因的表达。Tan 等^[21]研究发现,MD-MBA-453 细胞系的 Cx26 促进子高度甲基化,同时伴有 Cx26 mRNA 表达的缺失,此种缺失可被 DNA 甲基转换酶抑制剂所逆转;Singal 等^[22]研究发现,MCF-7 乳腺癌细胞的 Cx26 也处于高度甲基化状态,但是抑制 DNA 甲基转移酶并不能诱导 Cx26 基因的表达。这些矛盾现象提示,甲基化使 Cx26 的表达下降并失去肿瘤抑制作用,但是甲基化并不是 Cx26 表达下降的唯一原因,一定还有其他机制参与了 Cx26 表达的调节。

相对于连接蛋白的肿瘤抑制作用,尚有一些相反的研究报道。Jamieson 等^[23]研究发现,乳腺癌组织中连接蛋白的表达上调,50% 的浸润性乳腺癌 Cx43 表达为阳性,75% 的导管原位癌和超过 50% 的浸润性癌均有 Cx26 表达,但是它们多定位于细胞内,而在正常乳腺的基质中却没有 Cx43 和 Cx26 的表达。有研究发现,在原位癌的肌上皮细胞、转化的导管上皮细胞以及浸润性乳腺癌的细胞中可以看见磷酸化的 Cx43 增加^[24],Cx26 的高表达与肿瘤体积、组织学分级、淋巴结转移正相关,与预后负相关^[25]。这些结果与连接蛋白具有抑癌作用的观点是相悖的。然而,这些实验并没有明确指出连接蛋白是否促进了肿瘤的进展,同时,上调的连接蛋白多是移位于细胞内,并不像正常情况下在细胞膜上的定位。

促进乳腺癌细胞 MDA-MB-435(缺乏缝隙连接交流)表达 Cx26 和 Cx43,

可导致肿瘤细胞生长抑制并重新分化出 3D 结构^[26]。有趣的是,这些重新表达的连接蛋白并未形成功能性缝隙连接通道交流,它们多移位于溶酶体内,说明连接蛋白抑制肿瘤生长的作用可能并不依赖于缝隙连接交流。Conklin 等^[4]的研究也证实了这点。

毫无疑问,有关连接蛋白在乳腺癌发生、发展中的作用是复杂的,甚至有些实验结果是矛盾的,这也许与研究使用的细胞类型、细胞的基因背景、细胞的培养条件、连接蛋白表达或抑制的程度有关。

5 连接蛋白在乳腺癌远处转移中的作用

恶性肿瘤的远处转移是一个连续的过程,其中涉及肿瘤细胞与原发肿瘤的分离、穿过血管内膜进入血液循环,然后与血管内皮细胞黏附、穿出血管壁,最终在继发部位形成转移灶。这个过程需要细胞与基质、细胞与细胞的相互作用,连接蛋白在乳腺癌的转移中可能起着重要的调节作用。在肿瘤的发生、转移过程中 Cx43 表达呈动态变化,乳腺癌原发灶的 Cx43 表达降低,同时存在着细胞内定位异常(细胞质内的表达增加,而细胞膜表达降低),细胞间的缝隙连接交流减少;在乳腺癌淋巴结转移灶中,Cx43 的表达量增加,细胞膜上的表达也是增加的。Kanczuga Koda 等^[27]运用免疫组织化学法研究了 51 例乳腺癌原发肿瘤及其配对的淋巴结转移灶中连接蛋白的表达。51 例乳腺癌原发灶中有 27 例(53%) Cx26 阳性,42 例(82.4%) Cx43 表达阳性,但是,Cx26 全部定位于细胞质内,Cx43 在细胞质及细胞膜上均有表达,以细胞质内占优势;在淋巴结转移灶中,45 例(88.2%) Cx26 阳性,49 例(96.1%) Cx43 表达阳性,二者的表达均是混合性的,即在细胞质和细胞膜上均有表达,Cx43 在细胞膜上的表达明显高于其在原发灶中的表达^[27]。Park 等^[28]研究发现,乳腺浸润性导管癌中 Cx43 的表达明显高于微浸润的导管原位癌。

Cx43 的表达直接与肿瘤细胞的转移能力相关。Li 等^[29]研究发现,人乳腺癌细胞株 MDA-MB-435 表达 Cx43 后,乳腺癌细胞的转移能力降低,表现在细胞凋亡增加、N-钙黏素表达降低、乳腺癌肺转移降低。但是,Pollmann 等^[30]研究发现,人乳腺上皮细胞株 HBL-100(不表达 Cx43)转染 Cx43、增加 Cx43 的表达后,可与人肺微血管内皮细胞形成功能性的缝隙连接交流,促进了 HBL-100 从内皮细胞间的游出。由裸鼠尾静脉注射高表达和不表达 Cx43 的乳腺癌细胞株,黏附在肺血管内膜的以高表达 Cx43 细胞为主;在癌细胞与内皮细胞的接触区域、肿瘤内的血管和体内转移灶中更多见高表达 Cx43 的细胞^[31]。

有研究者推测,连接蛋白是一种肿瘤抑制因子,而在某些条件下,它又可以促进转移,具体的机制需要进一步的深入研究。目前所知的是,癌细胞穿过血管内皮细胞是恶性肿瘤转移过程中关键的步骤之一。并且,有研究发现,当血管内皮细胞与乳腺癌细胞共培养时,内皮细胞的缝隙连接交流降低了,削弱了细胞与细胞间的黏附,直接导致癌细胞更容易穿过内皮细胞屏障向远处转移^[32]。

Cx43 的表达与乳腺癌的骨转移相关。最近的一项研究发现,易发生骨转移的细胞系 B02 与其亲本乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 相比较,与成骨细胞分化密切相关的 50 个基因中有 11 个基因的 mRNA 和蛋白表达增加,有 9 个基因的 mRNA 和蛋白表达却降低^[33];将 B02 细胞注射入大鼠体内,在形成的转移灶中,骨转移灶高表达 Cx43,且 Cx43 能够与骨髓基质形成功能性的缝隙连接^[34],而肝转移灶中没有 Cx43 表达。MaLachlan 等^[35]研究发现,Cx43 能够抑制乳腺癌细胞向成骨细胞迁移,同时还可以降低乳腺癌细胞穿过单层成骨细胞的能力。但是,在骨的微环境中连接蛋白是否有直接促进或抑制骨转移的作用,Cx43 究竟是促进还是抑制乳腺癌的骨转移,目前尚不清楚。

由于目前有关 Cx43 在乳腺癌骨转移中作用的研究多是观察乳腺癌细胞与成骨细胞的相互作用,而破骨细胞是骨破坏的关键分子之一,它与乳腺癌细胞的相互作用尚未见有关报道,因此这方面的研究有待进一步的拓宽和深入。

6 结语

综上所述,连接蛋白在乳腺发育和乳腺癌的发生、发展中发挥着多种作用。大鼠模型的研究显示:在人类,Cx26 主要在哺乳期乳腺中表达,Cx43 主要在静止期乳腺中表达,Cx26、Cx30 和 Cx32 对乳腺的早期发育和分化是必需的,同时调节了产后泌乳;Cx43 主要在泌乳和乳腺腺体的发育分化中发挥作用。连接蛋白可能作为肿瘤抑制因子对乳腺提供了一定程度的保护;在乳腺癌的转移中,连接蛋白的功能是多重的,并与肿瘤分期有关,在从血管游出和侵入血管过程中,连接蛋白的表达和缝隙连接交流促进了乳腺癌的进展;尚有些研究支持连接蛋白抑制肿瘤转移及浸润的观点;连接蛋白在乳腺癌骨转移中的作用及机制尚不清楚,缝隙连接在正常乳腺的发育及乳腺癌的发生、发展中的作用有待于进一步的深入研究。

【关键词】 缝隙连接;乳腺发育;乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Lamote I, Meyer E, Massart-Leen AM, et al. Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation, and involution[J]. Steroids, 2004, 69(3):145-159.
- [2] Parthasarathi K, Ichimura H, Monma E, et al. Connexin 43 mediates spread of Ca^{2+} dependent proinflammatory responses in lung capillaries[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8):2193-2200.
- [3] Goldberg GS, Moreno AP, Lampe PD. Gap junctions between cells expressing connexin 43 or 32 show inverse periselectivity to adenosine and ATP[J]. J Biol Chem, 2002, 277(39):36 725-36 730.
- [4] Conklin CM, Bechberger JF, MacFabe D, et al. Genistein and quercetin increase connexin 43 and suppress growth of breast cancer cells[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(1):93-100.
- [5] Saunders MM, Seraj MJ, Li Z, et al. Breast cancer metastatic potential correlates with a breakdown in homospecific and heterospecific gap junctional intercellular communication[J]. Cancer Res, 2001, 61(5):1765-1767.
- [6] Monaghan P, Clarke C, Perusinghe NP, et al. Gap junction distribution and connexin expression in human breast[J]. Exp Cell Res, 1996, 223(1):29-38.
- [7] Monaghan P, Moss D. Connexin expression and gap junctions in the mammary gland[J]. Cell Biol Int, 1996, 20(2):121-125.
- [8] Talhouk RS, Elble RC, Bassam R, et al. Developmental expression patterns and regulation of connexins in the mouse mammary gland: expression of connexin30 in lactogenesis[J]. Cell Tissue Res, 2005, 319(1):49-59.
- [9] Locke D, Jamieson S, Stein T, et al. Nature of Cx30- containing channels in the adult mouse mammary gland[J]. Cell Tissue Res, 2006, 328(1):97-107.
- [10] Pozzi A, Risek B, Kiang DT, et al. Analysis of multiple gap junction gene products in the rodent and human mammary gland[J]. Exp Cell Res, 1995, 220(1):212-219.
- [11] Lambe T, Finlay D, Murphy M, et al. Differential expression of connexin 43 in mouse mammary cells[J]. Cell Biol Int, 2006, 30(5):472-479.
- [12] Bry C, Maass K, Miyoshi K, et al. Loss of connexin 26 in mammary epithelium during early but not during late pregnancy results in unscheduled apoptosis and impaired development[J]. Dev Biol, 2004, 267(2):418-429.
- [13] Locke D, Stein T, Davies C, et al. Altered permeability and modulatory character of connexin channels during mammary gland development[J]. Exp Cell Res, 2004, 298(2):643-660.
- [14] Reaume AG, de Sousa PA, Kulkarni S, et al. Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin 43[J]. Science, 1995, 267(5205):1831-1834.
- [15] Plum A, Hallas G, Magin T, et al. Unique and shared functions of different connexins in mice[J]. Curr Biol, 2000, 10(18):1083-1091.
- [16] Kanczuga-Koda L, Sulkowski S, Tomaszewski J, et al. Connexins 26 and 43 correlate with Bak, but not with Bcl-2 protein in breast cancer[J]. Oncol Rep, 2005, 14(2):325-329.
- [17] Oktem G, Bilir A, Ayla S, et al. Role of intercellular communications in breast cancer multicellular tumor spheroids after chemotherapy[J]. Oncol Res, 2006, 16(5):225-233.
- [18] Lee SW, Tomasetto C, Paul D, et al. Transcriptional downregulation of gap-junction proteins blocks junctional communication in human mammary tumor cell lines[J]. J Cell Biol, 1992, 118(5):1213-1221.
- [19] Zhang YW, Nakayama K, Morita I. A novel route for connexin 43 to inhibit cell proliferation: negative regulation of S-phase kinase-associated protein (Skp2) [J]. Cancer Res, 2003, 63(7):1623-1630.
- [20] Rosenkranz HS, Pollack N, Cunningham AR. Exploring the relationship between the inhibition of gap junctional intercellular communication and other biological phenomena[J]. Carcinogenesis, 2000, 21(5):1007-1011.

- [21] Tan LW, Bianco T, Dobrovic A. Variable promoter region CpG island methylation of the putative tumor suppressor gene connexin 26 in breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23(2):231-236.
- [22] Singal R, Tu ZJ, Vanwert JM, et al. Modulation of the connexin26 tumor suppressor gene expression through methylation in human mammary epithelial cell lines[J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(1A):59-64.
- [23] Jamieson S, Going JJ, D'Arcy R, et al. Expression of gap junction proteins connexin 26 and connexin 43 in normal human breast and in breast tumours[J]. *J Pathol*, 1998, 184(1):37-43.
- [24] Gould VE, Mosquera JM, Leykauf K, et al. The phosphorylated form of connexin 43 is up-regulated in breast hyperplasias and carcinomas and in their neoformed capillaries[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(5):536-545.
- [25] Naoi Y, Miyoshi Y, Taguchi T, et al. Connexin 26 expression is associated with lymphatic vessel invasion and poor prognosis in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 106(1):11-17.
- [26] McLachlan E, Shao Q, Wang HL, et al. Connexins act as tumor suppressors in three-dimensional mammary cell organoids by regulating differentiation and angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(20):9886-9894.
- [27] Kanczuga-Koda L, Sulkowski S, Lenczewski A, et al. Increased expression of connexins 26 and 43 in lymph node metastases of breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2006, 59(4):429-433.
- [28] Park SY, Lee HE, Li H, et al. Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3):876-887.
- [29] Li Z, Zhou Z, Welch DR, et al. Expressing connexin 43 in breast cancer cells reduces their metastasis to lungs[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(8):893-901.
- [30] Pollmann MA, Shao Q, Laird DW, et al. Connexin 43 mediated gap junctional communication enhances breast tumor cell diapedesis in culture[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(4):R522-534.
- [31] Elzarrad MK, Haroon A, Willecke K, et al. Connexin-43 upregulation in micrometastases and tumor vasculature and its role in tumor cell attachment to pulmonary endothelium[J]. *BMC Med*, 2008, 6:20-35.
- [32] Cai J, Jiang WG, Mansel RE. Gap junctional communication and the tyrosine phosphorylation of connexin 43 in interaction between breast cancer and endothelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 1998, 1(1):273-278.
- [33] Bellahcene A, Bachelier R, Detry C, et al. Transcriptome analysis reveals an osteoblast-like phenotype for human osteotropic breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(2):135-148.
- [34] Moharita AL, Taborga M, Corcoran KE, et al. SDF-1 α regulation in breast cancer cells contacting bone marrow stroma is critical for normal hematopoiesis[J]. *Blood*, 2006, 108(10):3245-3252.
- [35] MaLachlan E, Shao Q, Laird DW. Connexins and gap junctions in mammary gland development and breast cancer progression[J]. *J Membr Biol*, 2007, 218(1/3):107-121.

(收稿日期:2010-11-10)

(本文编辑:罗承丽)

明佳. 缝隙连接在乳腺疾病发生发展中的作用[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2011, 5(6):713-720.