

· 综述 ·

转录因子 Twist 在乳腺癌中的作用及研究进展

胡保全¹ 胡春艳² 姜军¹ 徐琰²

【摘要】 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其侵袭和转移是导致患者死亡的重要原因。研究发现,转录因子 Twist 的表达与乳腺癌侵袭、转移、预后、耐药以及血管生成等方面都密切相关,表明其在乳腺癌的发生、发展中发挥着重要作用。笔者就 Twist 基因的结构及其与乳腺癌的关系进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 转录因子; 基因

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

乳腺癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤,其发生、发展、侵袭以及转移是多阶段、多因素导致的极为复杂的过程。随着对乳腺癌研究的深入,研究者发现:各类转录因子在其发生、发展中扮演着极为重要的角色;转录因子 Twist,不仅在胚胎的发育过程中具有重要作用,而且与乳腺癌的发生、发展和转移密切相关^[1-3]。因此,笔者就 Twist 因子在乳腺癌中的作用作一综述。

一、Twist 的结构

1983 年, Simpson^[4] 在研究果蝇胚胎异常发育过程中首先发现了 Twist 基因。Twist 基因在脊椎动物中具有高度同源性。人 Twist 基因位于 7p21.2,其 mRNA 全长 1 669 bp, 包含有 2 个外显子和 1 个内含子。第 1 个外显子长为 772 bp, 包含整个编码区域,第 2 个外显子为 5'非翻译外显子,内含子长为 536 bp。Twist 包含 Twist1 和 Twist2 两种蛋白。目前对乳腺癌中 Twist1 的研究相对较多。

二、Twist 与乳腺癌的关系

1. Twist 的表达与乳腺癌

Twist 不仅在乳腺癌组织中呈高表达,而且与乳腺癌的不良预后密切相关。Riaz 等^[5]通过检测 1 427 例乳腺癌标本发现, Twist 高表达的乳腺癌患者 10 年 OS 和 DFS 均低于 Twist 低表达或阴性的患者,而且 Twist 的表达还与乳腺癌患者的淋巴结转移状态相关。笔者的研究也表明: Twist1 高表达的乳腺癌患者,其淋巴结转移率也高,且与类固醇共激活因子 1 (steroid receptor co-activator 1, SRC1) 的表达呈正相关; Twist1 和 SRC1 均高表达的患者,其 OS 和 DFS 率均低于 Twist1 或 SRC1 低表达的患者^[6]。另外, Twist 2 在乳腺癌组织中的表达与 E-钙黏蛋白呈负相关,也与淋巴结转移呈正

相关^[7]。Lim 等^[8]利用组织芯片技术检测了 271 例乳腺叶状肿瘤中 Twist 的表达,发现 Twist 的表达与患者较短时间内复发和死亡有关。还有研究发现, Twist 在乳腺癌组织中的表达明显高于正常组织,且与肿瘤病理分级呈正相关^[9]。 Twist 高表达还与乳腺癌不良预后相关^[10]。

2. Twist 基因与乳腺癌的发生、发展、侵袭和转移

Twist1 高表达还能促进乳腺癌的侵袭、转移,导致不良预后。Yang 等^[11]研究发现,来源于乳腺癌的 4 种细胞系具有不同的癌转移能力,并通过基因图谱分析发现: (1) Twist1 高表达与肿瘤细胞的转移具有明显的相关性。 (2) 通过 RNA 干扰技术抑制 Twist1 表达,能够降低肿瘤细胞从原发灶转移到肺的能力。 (3) 上皮细胞中 Twist1 表达能够使 E-钙黏蛋白介导的细胞黏附缺失,从而活化间质细胞标志物和诱导细胞运动; Twist1 基因通过与 E-钙黏蛋白启动子序列上的 E-box 元件相结合,进而抑制细胞与细胞间黏附分子的转录表达。基于以上研究,作者认为在肿瘤中, Twist1 可以通过活化上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 而促使肿瘤发生转移。

Twist1 促进乳腺肿瘤的转移与 EMT 的表达密切相关^[12-15]。有文献报道,在转化生长因子 β 1 诱导的乳腺 MCF-10A 细胞 EMT 过程中, Snail 的表达是 EMT 早期进程中所必需的, Twist1 在 EMT 早期作用有限,但是, Twist1 表达对维持 EMT 过程具有重要意义^[14]。 Ai 等^[12]研究发现, Twist 抑制乳腺肿瘤抑制因子 TRIM29 (tripartite motif containing 29) 的启动子活性,从而降低 TRIM29 蛋白表达,进而促进乳腺癌的迁移、浸润和转移。另外, Sox5 可通过上调 Twist 表达而促进 EMT^[15]。 Cheng 等^[16]的研究也发现:在乳腺癌细胞系中,信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 能够增加 Twist1 的表达,而抑制 STAT3 活性则能降低 Twist1 表达,同时乳腺癌细胞的迁移、浸润、克隆形成等能力明显下降。该研究还发现, STAT3 能与人 Twist1 基因启动子近端的结合位点相结合,从而活化 Twist1 基因的转录。由于在晚期乳腺癌中,活化的 STAT3 与 Twist1 表达水平有非常强的相关性,该研究小组推测,活化的 STAT3 能够在转录水平促进 Twist1 的表达,进而促进乳

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.04.010

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81472482);重庆市自然科学基金面上项目(cstc2013jcyjA10116)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院乳腺外科¹;400042 重庆,第三军医大学大坪医院乳腺甲状腺外科²

通信作者:姜军,Email:jcbd@medmail.com.cn;徐琰,Email:xy931@163.com

腺癌细胞的迁移、侵袭。还有研究发现,过表达 Twist 基因能够促进乳腺癌进展,而敲低整合素 $\beta 1$ 后,能够抑制 Twist 介导的 EMT,从而抑制乳腺癌细胞的侵袭转移^[17]。

另有文献报道, Twist 能够招募溴结构域蛋白 4 (bromodomain-containing protein 4, BRD4) 直接作用于 WNT5A,抑制 Twist-BRD4 轴,从而降低基底细胞型乳腺癌的发展^[18-19]。Zhao 等^[20]报道,肿瘤细胞中的 p27 能够激活 STAT3,促进 Twist 介导的 EMT,从而导致肿瘤细胞的转移。Eckert 等^[21]研究发现,血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor- α , PDGFR α) 是 Twist1 基因的靶基因,而 Twist1 可诱导 PDGFR α 活化 Src 激酶形成侵袭性伪足从而降解胞外的基质。这可能是 Twist1 促进乳腺癌转移的又一机制。

3. Twist 与乳腺癌耐药

Twist 不仅能够通过 EMT 促进肿瘤转移,还能促进肿瘤细胞对化疗药物产生耐药现象。Cheng 等^[22]指出,乳腺癌细胞系中 Twist 基因转录上调时,癌细胞的移动、侵袭及对紫杉醇的耐药性均增加。Li 等^[23]发现,多柔比星处理后的乳腺癌细胞能够发生 EMT,且具有较强的侵袭和多药耐药能力,而降低 Twist 表达,可抑制间质转换,部分逆转多药耐药。化疗导致的癌细胞凋亡还可以被核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 调节的基因负向调节,而 Twist1 是 NF- κ B 对抗化疗诱导的细胞凋亡的主要靶基因,说明 Twist1 在 NF- κ B 介导的癌细胞化疗耐药中具有重要作用^[24]。另一方面, Twist1 过表达抑制 ER α 的表达,导致乳腺癌内分泌治疗抵抗^[25-26]。Ma 等^[27]也发现,在三阴性乳腺癌 4T1 细胞中,他莫昔芬能够促进 Twist 降解,从而抑制肿瘤的侵袭和肺转移。而槲皮素也可以抑制 Twist 表达,从而促进乳腺癌 MCF-7 细胞的凋亡^[28]。

4. Twist 与乳腺癌干细胞

Twist1 诱导的 EMT 与干细胞有着密切的联系。Mani 等^[29]发现,在乳腺上皮细胞中,通过表达 Twist1 或 Snail 诱导 EMT 后, CD44 高表达和 CD24 低表达的干细胞数量明显增加,分离出的乳腺上皮干细胞能表达包括 Twist1、Snail、Slug 等在内的多种内源性 EMT 诱导因子。另一项研究发现, Twist 2 能够提高乳腺癌细胞的克隆形成能力和迁移能力,促进体内成瘤, Twist 2 高表达的乳腺癌细胞具备肿瘤干细胞的特征^[30]。Battula 等^[31]还发现:由 Twist1 或 Snail 诱导的细胞 EMT 作用,能将人乳腺上皮细胞转化为间质干细胞,并使其具备分化为多种细胞类型(如成骨细胞、脂肪细胞)的能力;而敲低 Twist1 或 Snail 后,能明显抑制肿瘤干细胞特征^[32]。研究还发现,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 可以使 Shh-GLI 1 通路失活,从而抑制 Twist 阳性肿瘤细胞的干性特征^[33]。Liang 等^[34]研究发现,异黏蛋白通过促进组蛋白 H3 的乙酰化,直接活化 Twist 的启动区域,从而富集肿瘤干细胞。Wang 等^[35]也发现,过表达 Twist 能够上调蛋白酶激活受体 1 (protease activated

receptor 1, PAR1) 的表达,通过活化转录共激活分子,从而促进乳腺癌干样特征的表达。

5. Twist 与乳腺肿瘤血管生成

研究表明,乳腺癌血管生成是乳腺肿瘤生长和转移的重要步骤^[36]。Mironchik 等^[37]发现稳定转染 Twist1 的 MCF-7 细胞可以合成更多的 VEGF,将该肿瘤细胞移植到 SCID 小鼠乳腺脂肪垫成瘤后行 MRI 检测,发现肿瘤中血管容积和血管通透性均明显增加。Hu 等^[38]在包括人乳腺癌细胞系 MCF-7 和小鼠乳腺癌细胞系 4T1 在内的乳腺恶性肿瘤中发现,凝血酶能通过调节 Twist1 的表达来调控 VEGF、激酶插入区受体 (kinase insert domain receptor, KDR)、促血管生成素 2 (angiopoietin-2, Ang-2) 等多种血管生长因子和受体的表达,从而促进乳腺肿瘤血管生成。Banerjee 等^[39]发现, ER 阴性乳腺癌细胞分泌的青蒿琥酯能促进人微血管内皮细胞 1 (human microvascular endothelial cell 1, HMEC-1) 的增殖、迁移和管样结构形成能力,从而促进乳腺肿瘤血管生成。其作用机制可能与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT)-Twist1-VEGF-A 轴信号通路有关。Low-Marchelli 等^[40]报道,人乳腺上皮细胞转染 Twist1 并未明显增加 VEGF 的分泌,而巨噬细胞趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 的表达却明显增高。转染 CCL2 可逆转敲减 Twist1 后细胞减弱的募集巨噬细胞和血管生成能力。所以该研究者认为,在肿瘤微环境中,癌细胞表达 Twist1 可以上调 CCL2 转录,导致 CCL2 蛋白增加以吸引巨噬细胞,然后促进肿瘤血管生成。还有研究发现, Kindlin-3 蛋白能与整合素 $\beta 1$ 共同作用,通过调节转录因子 Twist 增加 VEGF 的分泌,最终促进乳腺肿瘤的血管生成^[41]。这些研究结果表明, Twist1 与乳腺癌的血管生成有密切的调控关系,也是促进乳腺肿瘤生长和转移的重要机制之一。

6. 乳腺癌中 Twist 的调节

Twist 与乳腺癌的发生、发展密切相关,而参与调节其表达的信号通路是复杂的网络系统,有多个因子、分子参与对其的调节。

SRC 1 是激素受体(如 ER、PR)及其他转录因子(如 ETS 2 和 PEA3 等)的共激活因子^[42]。通过促细胞分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 磷酸化 Twist1 能够增加 Twist1 蛋白的稳定性,并可促进乳腺癌细胞的侵袭^[43]。有关人乳腺浸润性导管癌的研究发现, Twist1 蛋白丝氨酸磷酸化的程度与 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/MAPK 的激活密切相关,并且, JNK/MAPK 在 PR 阴性和 HER-2 阳性的乳腺癌组织中高表达^[44]。这些研究表明,通过多种信号通路激活 JNK 可使 Twist1 发生磷酸化进而促进乳腺癌细胞中 HER-2 的表达^[45]。

此外, microRNA 在乳腺癌的进展中也具有重要作用。例如, microRNA-10b 在转移性乳腺癌细胞中呈高表达,并与肿瘤细胞的迁移、侵袭相关^[46],而 microRNA-10b 的转录受 Twist1 直接调控,并且,在原发性乳腺癌中 microRNA-10b 的表达与肿瘤进展相关; microRNA-373 上调低氧诱导因子 1 α

(hypoxia-inducible factor 1 α , HIF 1 α) /Twist 轴,可导致乳腺癌细胞发生 EMT,从而促进肿瘤转移^[47];microRNA-580 可通过抑制 Twist1 基因的表达,降低乳腺正常上皮细胞 MCF-10A 成瘤^[48];microRNA-33b 可以调节 Twist1 基因的表达,抑制乳腺癌细胞的侵袭、迁移和干性特征^[49]。

三、结语

综上所述, Twist 在乳腺癌的发生、侵袭、转移以及耐药过程中发挥着独特而重要的作用,但其作用机制仍需要进一步的研究。笔者相信,随着对 Twist 的深入研究,其有可能成为一个判断乳腺癌预后的重要指标和一个潜在的药物治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Moyret-Lalle C, Ruiz E, Puisieux A. Epithelial-mesenchymal transition transcription factors and miRNAs: "Plastic surgeons" of breast cancer [J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(3):311-322.
- [2] Pérez-Solis MA, Maya-Núñez G, Casas-González P, et al. Effects of the lifestyle habits in breast cancer transcriptional regulation [J]. Cancer Cell Int, 2016, 16:7.
- [3] Betts JA, French JD, Brown MA, et al. Long-range transcriptional regulation of breast cancer genes [J]. Genes Chrom Cancer, 2013, 52(2):113-125.
- [4] Simpson P. Maternal-zygotic gene interactions during formation of the dorsoventral pattern in drosophila embryos [J]. Genetics, 1983, 105(3):615-632.
- [5] Riaz M, Sieuwerts AM, Look MP, et al. High TWIST1 mRNA expression is associated with poor prognosis in lymph node-negative and estrogen receptor-positive human breast cancer and is co-expressed with stromal as well as ECM related genes [J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(5):R123.
- [6] Xu Y, Hu B, Qin L, et al. SRC-1 and Twist1 expression positively correlates with a poor prognosis in human breast cancer [J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(4):396-403.
- [7] Mao Y, Zhang N, Xu J, et al. Significance of heterogeneous Twist2 expression in human breast cancers [J]. PloS One, 2012, 7(10):e48178.
- [8] Lim JC, Koh VC, Tan JS, et al. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition proteins Twist and Foxc2 in phyllodes tumours of the breast [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 150(1):19-29.
- [9] Ranganathan S, Krishnan A, Sivasithambaram ND. Significance of twist and iNOS expression in human breast carcinoma [J]. Mol Cell Biochem, 2016, 412(1/2):41-47.
- [10] Zhang YQ, Wei XL, Liang YK, et al. Over-expressed Twist associates with markers of epithelial mesenchymal transition and predicts poor prognosis in breast cancers via ERK and Akt activation [J]. PloS One, 2015, 10(8):e0135851.
- [11] Yang J, Mani SA, Donaher JL, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis [J]. Cell, 2004, 117(7):927-939.
- [12] Ai L, Kim WJ, Alpay M, et al. TRIM29 suppresses TWIST1 and invasive breast cancer behavior [J]. Cancer Res, 2014, 74(17):4875-4887.
- [13] Chen D, Sun Y, Yuan Y, et al. miR-100 induces epithelial-mesenchymal transition but suppresses tumorigenesis, migration and invasion [J]. PLoS Genet, 2014, 10(2):e1004177.
- [14] Tran DD, Corsa CA, Biswas H, et al. Temporal and spatial cooperation of Snail1 and Twist1 during epithelial-mesenchymal transition predicts for human breast cancer recurrence [J]. Mol Cancer Res, 2011, 9(12):1644-1657.
- [15] Pei XH, Lv XQ, Li HX. Sox5 induces epithelial to mesenchymal transition by transactivation of Twist1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(1):322-327.
- [16] Cheng GZ, Zhang WZ, Sun M, et al. Twist is transcriptionally induced by activation of STAT3 and mediates STAT3 oncogenic function [J]. J Biol Chem, 2008, 283(21):14 665-14 673.
- [17] Yang J, Hou Y, Zhou M, et al. Twist induces epithelial-mesenchymal transition and cell motility in breast cancer via ITGB1-FAK/ILK signaling axis and its associated downstream network [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2016, 71:62-71.
- [18] Shi J, Wang Y, Zeng L, et al. Disrupting the interaction of BRD4 with diacetylated Twist suppresses tumorigenesis in basal-like breast cancer [J]. Cancer Cell, 2014, 25(2):210-225.
- [19] Shi J, Cao J, Zhou BP. Twist-BRD4 complex: potential drug target for basal-like breast cancer [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(10):1256-1261.
- [20] Zhao D, Besser AH, Wander SA, et al. Cytoplasmic p27 promotes epithelial-mesenchymal transition and tumor metastasis via STAT3-mediated Twist1 upregulation [J]. Oncogene, 2015, 34(43):5447-5459.
- [21] Eckert MA, Lwin TM, Chang AT, et al. Twist1-induced invadopodia formation promotes tumor metastasis [J]. Cancer Cell, 2011, 19(3):372-386.
- [22] Cheng GZ, Chan J, Wang Q, et al. Twist transcriptionally up-regulates AKT2 in breast cancer cells leading to increased migration, invasion, and resistance to paclitaxel [J]. Cancer Res, 2007, 67(5):1979-1987.
- [23] Li QQ, Xu JD, Wang WJ, et al. Twist1-mediated adriamycin-induced epithelial-mesenchymal transition relates to multidrug resistance and invasive potential in breast cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(8):2657-2665.
- [24] Pham CG, Bubici C, Zazzeroni F, et al. Upregulation of Twist-1 by NF-kappaB blocks cytotoxicity induced by chemotherapeutic drugs [J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(11):3920-3935.
- [25] Fu J, Zhang L, He T, et al. TWIST represses estrogen receptor-alpha expression by recruiting the NuRD protein complex in breast cancer cells [J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(4):522-532.
- [26] Vesuna F, Lisok A, Kimble B, et al. Twist contributes to hormone resistance in breast cancer by downregulating estrogen receptor-alpha [J]. Oncogene, 2012, 31(27):3223-3234.
- [27] Ma G, He J, Yu Y, et al. Tamoxifen inhibits ER-negative breast cancer cell invasion and metastasis by accelerating Twist1 degradation [J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(5):618-628.
- [28] Ranganathan S, Halagowder D, Sivasithambaram ND. Quercetin suppresses Twist to induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells [J]. PloS One, 2015, 10(10):e0141370.
- [29] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal

- transition generates cells with properties of stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(4):704-715.
- [30] Fang X, Cai Y, Liu J, et al. Twist2 contributes to breast cancer progression by promoting an epithelial-mesenchymal transition and cancer stem-like cell self-renewal [J]. *Oncogene*, 2011, 30(47):4707-4720.
- [31] Battula VL, Evans KW, Hollier BG, et al. Epithelial-mesenchymal transition-derived cells exhibit multilineage differentiation potential similar to mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(8):1435-1445.
- [32] Chanmee T, Ontong P, Mochizuki N, et al. Excessive hyaluronan production promotes acquisition of cancer stem cell signatures through the coordinated regulation of Twist and the transforming growth factor β (TGF- β)-Snail signaling axis [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(38):26 038-26 056.
- [33] Zhou M, Hou Y, Yang G, et al. LncRNA-Hh strengthen cancer stem cells generation in Twist-positive breast cancer via activation of hedgehog signaling pathway [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(1):55-66.
- [34] Liang Y, Hu J, Li J, et al. Epigenetic activation of TWIST1 by MTDH promotes cancer stem-like cell traits in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(17):3672-3680.
- [35] Wang Y, Liu J, Ying X, et al. Twist-mediated epithelial-mesenchymal transition promotes breast tumor cell invasion via inhibition of Hippo pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24 606.
- [36] Mackey JR, Kerbel RS, Gelmon KA, et al. Controlling angiogenesis in breast cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6):673-688.
- [37] Mironchik Y, Winnard PT Jr, Vesuna F, et al. Twist overexpression induces in vivo angiogenesis and correlates with chromosomal instability in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10 801-10 809.
- [38] Hu L, Roth JM, Brooks P, et al. Twist is required for thrombin-induced tumor angiogenesis and growth [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4296-4302.
- [39] Banerjee A, Wu ZS, Qian PX, et al. ARTEMIS promotes de novo angiogenesis in ER negative mammary carcinoma through activation of TWIST1-VEGF-A signalling [J]. *PloS One*, 2012, 7(11):e50098.
- [40] Low-Marchelli JM, Ardi VC, Vizcarra EA, et al. Twist1 induces CCL2 and recruits macrophages to promote angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2):662-671.
- [41] Sossey-Alaoui K, Pluskota E, Davuluri G, et al. Kindlin-3 enhances breast cancer progression and metastasis by activating Twist-mediated angiogenesis [J]. *FASEB J*, 2014, 28(5):2260-2271.
- [42] Xu J, Wu RC, O'Malley BW. Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(9):615-630.
- [43] Hong J, Zhou J, Fu J, et al. Phosphorylation of serine 68 of Twist1 by MAPKs stabilizes Twist1 protein and promotes breast cancer cell invasiveness [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(11):3980-3990.
- [44] Firulli AB, Conway SJ. Phosphoregulation of Twist1 provides a mechanism of cell fate control [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(25):2641-2647.
- [45] Kalra J, Sutherland BW, Stratford AL, et al. Suppression of Her2/neu expression through ILK inhibition is regulated by a pathway involving TWIST and YB-1 [J]. *Oncogene*, 2010, 29(48):6343-6356.
- [46] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer [J]. *Nature*, 2007, 449(7163):682-688.
- [47] Chen D, Dang BL, Huang JZ, et al. MiR-373 drives the epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via the miR-373-TXNIP-HIF1 α -TWIST signaling axis in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32):32 701-32 712.
- [48] Nairismägi ML, Vislovukh A, Meng Q, et al. Translational control of TWIST1 expression in MCF-10A cell lines recapitulating breast cancer progression [J]. *Oncogene*, 2012, 31(47):4960-4966.
- [49] Lin Y, Liu AY, Fan C, et al. MicroRNA-33b inhibits breast cancer metastasis by targeting HMGA2, SALL4 and Twist1 [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:9995.

(收稿日期:2016-04-12)

(本文编辑:罗承丽)

胡保全,胡春艳,姜军,等. 转录因子 Twist 在乳腺癌中的作用及研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2016,10(4):239-242.