



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240451
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240451
China Journal of General Surgery, 2025, 34(11):2397-2405.

· 基础研究 ·

SPC25通过p53信号通路调控乳腺癌细胞增殖、侵袭及凋亡的机制研究

马晓放¹, 李文军², 马文彪¹

(1. 青海省人民医院 乳腺甲状腺外科, 青海 西宁 810000; 2. 青海大学附属医院 胸外科, 青海 西宁 810000)

摘要

背景与目的: 纺锤体极点构成蛋白25 (SPC25) 作为NDC80复合物的组成部分, 在多种恶性肿瘤中异常高表达, 但其在乳腺癌中的作用机制尚未明确。本研究旨在探讨SPC25是否通过调控p53信号通路影响乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭及凋亡, 从而阐明其在乳腺癌发生发展中的分子机制。

方法: 采用慢病毒介导的shRNA构建稳定沉默SPC25的乳腺癌MCF-7细胞系。通过qRT-PCR和Western blot检测SPC25及p53通路相关蛋白(p53、p21、BAX)的表达。采用平板克隆实验、划痕实验和Transwell实验分别评估细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 流式细胞术检测细胞凋亡情况。建立裸鼠皮下成瘤模型以观察移植瘤生长情况, 并检测肿瘤组织中p53通路相关蛋白的表达。同时应用p53抑制剂PFT- α 进行机制验证。

结果: 沉默SPC25显著抑制MCF-7细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进细胞凋亡(均 $P<0.05$)。与空白对照组比较, SPC25沉默后p53、p21和BAX蛋白表达明显上调(均 $P<0.05$)。p53抑制剂PFT- α 可逆转SPC25沉默对乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响, 并下调p53、p21和BAX的表达(均 $P<0.05$)。裸鼠成瘤实验显示, SPC25沉默明显降低移植瘤体积和质量, 同时肿瘤组织中p53通路相关蛋白表达增加, 而PFT- α 干预可明显削弱上述抑制效应(均 $P<0.05$)。

结论: SPC25通过调控p53信号通路促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并抑制细胞凋亡。SPC25可能作为乳腺癌潜在的分子治疗靶点, 为其精准治疗提供新的理论依据。

关键词

乳腺肿瘤; 纺锤体极点构成蛋白25; 肿瘤抑制蛋白质p53; 细胞凋亡

中图分类号: R737.9

Role of SPC25 in the regulation of proliferation, invasion, and apoptosis of breast cancer cells via the p53 signaling pathway

MA Xiaofang¹, LI Wenjun², MA Wenbiao¹

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xi'ning 810000, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xi'ning 810000, China)

Abstract

Background and Aims: Spindle pole component 25 (SPC25), a core subunit of the NDC80 complex, is aberrantly overexpressed in various malignancies; however, its role and underlying mechanism in breast

基金项目: 青海省卫生和计划生育委员会医药卫生科技基金资助项目 (2021-wjzdx-47)。

收稿日期: 2024-08-26; **修订日期:** 2025-11-08。

作者简介: 马晓放, 青海省人民医院主治医师, 主要从事乳腺甲状腺方面的研究。

通信作者: 马晓放, Email: maxf18397115613@163.com

cancer remain unclear. This study aimed to investigate whether SPC25 regulates proliferation, migration, invasion, and apoptosis of breast cancer cells through the p53 signaling pathway.

Methods: A stable SPC25-silenced MCF-7 breast cancer cell line was established using lentivirus-mediated shRNA. The expression levels of SPC25 and p53 pathway-related proteins (p53, p21, and BAX) were examined by qRT-PCR and Western blotting. Cell proliferation, migration, and invasion were assessed using colony formation, wound-healing, and Transwell assays, respectively. Apoptosis was analyzed by flow cytometry. A nude mouse xenograft model was established to evaluate tumor growth in vivo, and the expression of p53 pathway proteins in tumor tissues was detected. A p53 inhibitor (PFT- α) was applied to further verify the mechanism.

Results: SPC25 silencing significantly inhibited the proliferation, migration, and invasion of MCF-7 cells and promoted apoptosis (all $P < 0.05$). The expression levels of p53, p21, and BAX were markedly upregulated following SPC25 knockdown (all $P < 0.05$). Treatment with the p53 inhibitor PFT- α reversed the inhibitory effects of SPC25 silencing on cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis, accompanied by decreased expression of p53, p21, and BAX (all $P < 0.05$). In vivo, SPC25 silencing significantly reduced tumor volume and weight in nude mice and increased the expression of p53 pathway-related proteins in tumor tissues, whereas PFT- α administration attenuated these effects (all $P < 0.05$).

Conclusion: SPC25 promotes breast cancer cell proliferation, migration, and invasion and inhibits apoptosis by modulating the p53 signaling pathway. These findings suggest that SPC25 may serve as a potential therapeutic target for breast cancer.

Key words

Breast Neoplasms; Spindle Pole Body Component 25; Tumor Suppressor Protein p53; Apoptosis

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，2020年全球新发病例约为230万例，占所有癌症发病率的11.7%^[1]。根据国际癌症研究机构的数据，到2040年，乳腺癌新发患者数将增加到300万以上^[1]。核分裂周期蛋白80（nuclear division cycle 80, NDC80）复合物是一种保守的异源四聚体^[2]，它在细胞有丝分裂过程中建立稳定的着丝粒—微管附着和张力的^[3-4]，其功能障碍可影响细胞分裂并最终导致异常增殖^[5]。纺锤体极点构成蛋白25（spindle pole body component 25, SPC25）是构成NDC80复合物的4种蛋白质之一，其异常过表达在多种癌症中被发现^[6-8]。p53是一种肿瘤抑制因子，它是参与多种细胞功能的调节转录因子，也参与调控多种细胞进程，如DNA修复，细胞周期阻滞，细胞凋亡等^[9]。Chen等^[10]表明，SPC25在肝癌中高表达，其可能通过抑制p53通路来促进肝癌细胞的增殖、迁移侵袭等过程。目前，SPC25在乳腺癌中是否能够通过调节p53通路影响肿瘤进展尚无研究报道。基于此，本研究旨在探究在乳腺癌细胞中SPC25是否

能够通过调节p53通路影响癌细胞的增殖、迁移及侵袭等生物学行为，以期为乳腺癌的研究及治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验试剂与仪器 TRIzol 购于美国 Invitrogen 公司（货号 15596018）；DMEM 培养基（货号 C11995500BT）、胎牛血清（货号 10099141C）及青霉素-链霉素混合液（100 \times ）（货号 15140122）购于美国 Thermo Fisher 公司；TaKaRa 荧光 PCR 试剂盒 TB Green Premix Ex Taq™ II（货号 RR820A）和 TaKaRa 反转录试剂盒 PrimeScript™ RT reagent Kit 试剂盒（货号 RR037A）购于日本 TaKaRa 公司。兔抗人 SPC25 一抗（货号 ab121395）、兔抗人 p53 一抗（ab131442）、兔抗人 p21 一抗（货号 ab109199）、兔抗人 BAX 一抗（货号 ab32503）、兔抗人 GAPDH 一抗（货号 ab8245）、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔

IgG (货号 ab6721) 均购自英国 Abcam 公司。细胞凋亡检测试剂盒购于美国 MedChemExpress 生物科技公司 (货号 HY-K1071)。p53 抑制剂 PFT- α (货号 S1816-5 mg) 购于上海碧云天生物科技有限公司。shRNA-SPC25、shRNA-NC 购于上海吉凯基因医学科技有限公司。荧光定量 PCR 仪 (货号 ABI7500) 购于美国 ABI 公司。Transwell 小室 (货号 3422) 及细胞培养皿 (货号 430167) 购于美国康宁公司。酶标仪 (ELx800) 购于美国 Bio-Rad 公司。流式细胞仪 (NovoCyte Quanteon) 购于美国安捷伦公司。

1.1.2 实验所用裸鼠 6~8 周龄 SPF 级 BALB/C-nu/nu 雌性裸鼠 24 只, 购于上海斯莱克实验动物有限责任公司 [生产许可证号: SCXK (沪) 2022-0004], 体质量 18~20 g。随机分为 4 组, 每组 6 只。本研究通过青海大学实验动物福利伦理委员会批准 (伦理编号: QHU-KY-202408152)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞分组及培养 人乳腺癌细胞系 MCF-7 购于上海吉凯基因医学科技有限公司, MCF-7 细胞用含有 10% 胎牛血清及 1% 的 100 \times 青霉素-链霉素混合液的 DMEM 高糖培养基进行培养, 细胞培养箱的参数设置为: 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂。委托上海吉凯基因医学科技有限公司进行慢病毒感染和筛选稳定沉默 SPC25 的 MCF-7 细胞系 (Lv-shRNA-SPC25 组) 及其阴性对照细胞系 (Lv-shRNA-NC 组); 另单独取 Lv-shRNA-SPC25 组的细胞, 往培养基中加入 20 μ mol/L 的 p53 抑制剂 (PFT- α) 干预 24 h 作为 Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 组; 未感染的 MCF-7 细胞系作为空白对照 (MCF-7-WT 组)。

1.2.2 qRT-PCR qRT-PCR 检测细胞 mRNA 表达水平。收集细胞, 用预冷的 1 \times 磷酸缓冲液清洗细胞 2 遍, 离心后 (800 r/min, 5 min) 保留细胞沉淀。采用 TRIzol 提取细胞总 RNA。逆转录合成 cDNA 及 qRT-PCR 的步骤方法和反应体系参考试剂盒说明书。每个样本设置 3 个复孔。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 方法计算基因相对表达量。SPC25 引物序列为: 正向 5'-AGT ACG GAC ACC TCC TGT CAG-3'; 反向 5'-TCT CAA CCA TTC GTT CTT CTT CC-3'。GAPDH 引物序列为: 正向 5'-AGA AGG CTG GGG CTC ATT TG-3'; 反向 5'-AGG GGC CAT CCA CAG TCT TC-3'。

1.2.3 平板克隆实验 平板克隆实验探究细胞增殖情况。将细胞制成单细胞悬液, 以 1 000/孔的密度接种到 6 孔板。继续培养 2 周。当培养皿中出现肉

眼可见的细胞克隆时, 终止培养。弃去培养基, 用 1 \times 磷酸缓冲液轻柔润洗细胞 2 次。用 4% 多聚甲醛固定 30 min, Giemsa 染液孵育细胞 30 min, 流水洗去染液后晾干, 然后在镜下观察并记录 >10 个细胞的克隆形成数量。

1.2.4 划痕实验 划痕实验探究细胞迁移情况。使用 marker 笔在 6 孔板背后均匀地划横线, 大约每隔 0.5~1 cm 划 1 次, 横穿过孔。将细胞接种于 6 孔板中, 待细胞生长到密度为 90% 时, 使用 200 μ L 移液器枪头垂直于细胞平面, 沿着前 1 d 划在平板背面的线在细胞层上进行划痕, 划痕后用 1 \times 磷酸缓冲液清洗细胞 3 次, 使划痕留下的间隙清晰可见, 然后换无血清培养基继续培养 24 h。用显微镜拍照记录 0 h 和 24 h 细胞划痕面细胞生长情况。

1.2.5 Transwell 实验 Transwell 实验探究细胞侵袭情况。将 Transwell 小室上部预先用 Matrigel 基质胶包, 将细胞重悬于无血清培养基中, 接种于 Transwell 小室上部 (密度为 2 \times 10⁵/mL)。小室下部加入含血清的培养基, 继续培养 24 h 后用湿棉棒小心擦去上室底部膜表面上的细胞, Giemsa 染液进行染色, 置于显微镜下观察、拍照并计数。

1.2.6 流式细胞术 弃培养基, 用预冷的 1 \times 磷酸缓冲液清洗细胞 2 次, 保留细胞沉淀。向细胞沉淀中加入 1 mL 70% 乙醇, 将细胞吹散, 在 4 $^{\circ}$ C 下固定细胞过夜。用预冷的 1 \times 磷酸缓冲液清洗细胞 2 次, 保留细胞沉淀。按照试剂盒说明书配置 PI 染色液, 每个细胞样品中加入 0.5 mL PI 染色液, 轻轻重悬细胞沉淀, 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min。用流式细胞仪在激发波长 488 nm 处检测红色荧光, 并检测光散射情况。通过 Flowjo 软件分析细胞凋亡率。

1.2.7 Western blot Western blot 检测细胞或肿瘤组织蛋白表达量。使用 RIPA 裂解液提取总蛋白, BCA 法测定蛋白质浓度。在电泳胶的上样孔中加入等量的蛋白样品, 进行 SDS-PAGE 电泳。电泳后将蛋白转膜至 PVDF 膜上, 转膜后用 5% 的脱脂奶粉 (用 PBST 溶解) 常温封闭 1 h, 用 PBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 在 4 $^{\circ}$ C 孵育一抗过夜。过夜后用 PBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 二抗常温孵育 1 h, PBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 在膜上滴上化学发光显影液后用显影软件扫膜分析。

1.2.8 裸鼠皮下成瘤 取对数生长期的细胞, 用 1 \times 磷酸缓冲液清洗后, 将细胞用 1 \times 磷酸缓冲液重悬, 将细胞移植在裸鼠腋窝中后部。移植的细

胞数量为 2×10^6 个/只，移植体积为 0.1 cm^3 。移植分组为：MCF-7-WT 组（6 只）、Lv-shRNA-NC 组（6 只）和 Lv-shRNA-SPC25 组（12 只）。对移植了 Lv-shRNA-SPC25 细胞的小鼠随机取 6 只，在肿瘤移植第 3 天进行腹腔注射 PFT- α （溶解于 $1 \times$ 磷酸缓冲液），每 2 d 注射 1 次，注射剂量为 2.2 mg/kg 。其余所有小鼠腹腔注射等量的 $1 \times$ 磷酸缓冲液。肿瘤体积测量：用游标卡尺测量肿瘤最长径 a 和肿瘤最短径 b ，计算公式为 $V=ab^2/2$ 。肿瘤质量测量：28 d 后脱颈处死裸鼠，称取肿瘤组织的质量。

1.3 统计学处理

数据统计采用 SPSS 20.0 版和 GraphPad Prism7.0 版

软件进行。数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间实验数据比较采用单因素方差分析，Tukey 检验用于进一步两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转染效率检测

与 MCF-7-WT 组比较，Lv-shRNA-SPC25 组细胞中的 SPC25 mRNA 及蛋白表达水平均明显降低（均 $P < 0.05$ ），而 Lv-shRNA-NC 组细胞的 SPC25 mRNA 及蛋白表达水平无明显变化（ $P > 0.05$ ）（图 1）。

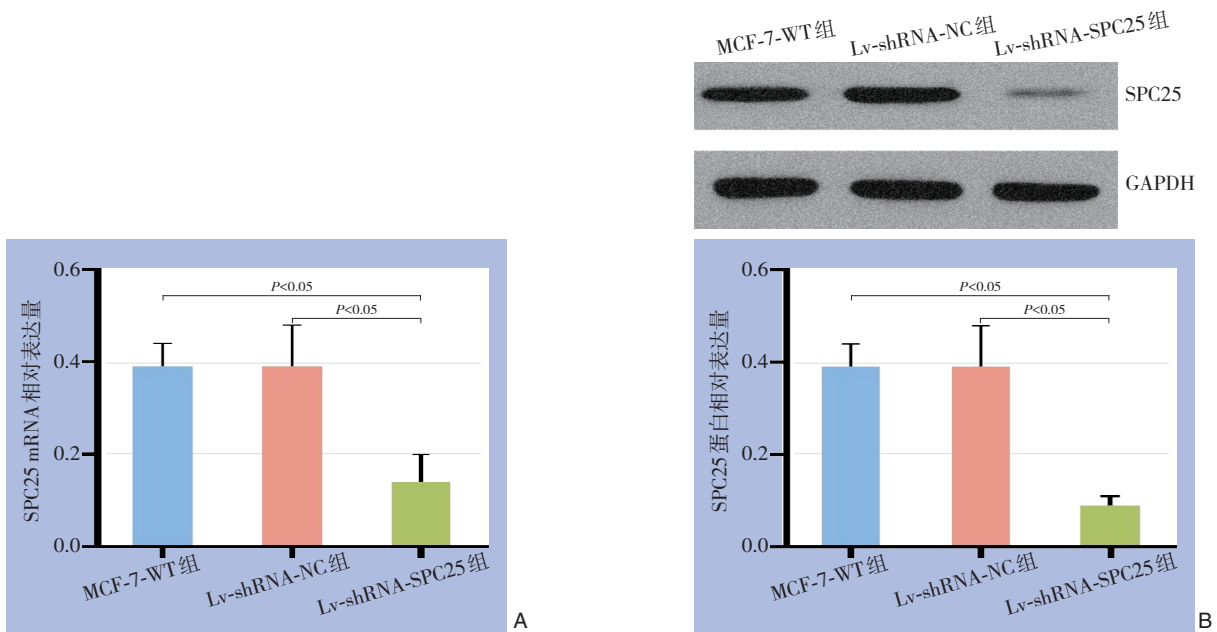


图1 各细胞的SPC25的表达 A: qRT-PCR检测SPC25 mRNA表达; B: Western blot检测SPC25蛋白表达

Figure 1 Expression of SPC25 in different cell groups A: SPC25 mRNA expression detected by qRT-PCR; B: SPC25 protein expression detected by Western blot

2.2 各组乳腺癌细胞增殖能力

与 MCF-7-WT 组和 Lv-shRNA-NC 组比较，Lv-shRNA-SPC25 组的细胞克隆形成数明显减少（均 $P < 0.05$ ）；MCF-7-WT 组与 Lv-shRNA-NC 组的细胞克隆形成数无明显差异（ $P > 0.05$ ）；Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 组的细胞克隆形成数较 Lv-shRNA-SPC25 组明显增加（ $P < 0.05$ ），且与 MCF-7-WT 组无明显差异（ $P > 0.05$ ）（图 2）。

2.3 各组乳腺癌细胞迁移能力

与 MCF-7-WT 组和 Lv-shRNA-NC 组比较，Lv-shRNA-SPC25 组的细胞迁移率明显减少（均 $P < 0.05$ ）；MCF-7-WT 组与 Lv-shRNA-NC 组的细胞迁移

率无明显差异（ $P > 0.05$ ）；Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 组的细胞迁移率较 Lv-shRNA-SPC25 组明显增加（ $P < 0.05$ ），且与 MCF-7-WT 组无明显差异（ $P > 0.05$ ）（图 3）。

2.4 各组乳腺癌细胞侵袭能力

与 MCF-7-WT 组和 Lv-shRNA-NC 组比较，Lv-shRNA-SPC25 组的细胞侵袭个数明显减少（均 $P < 0.05$ ）；MCF-7-WT 组与 Lv-shRNA-NC 组的细胞侵袭个数无明显差异（ $P > 0.05$ ）；Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 组的细胞侵袭个数较 Lv-shRNA-SPC25 组明显增加（ $P < 0.05$ ），且与 MCF-7-WT 组无明显差异（ $P > 0.05$ ）（图 4）。

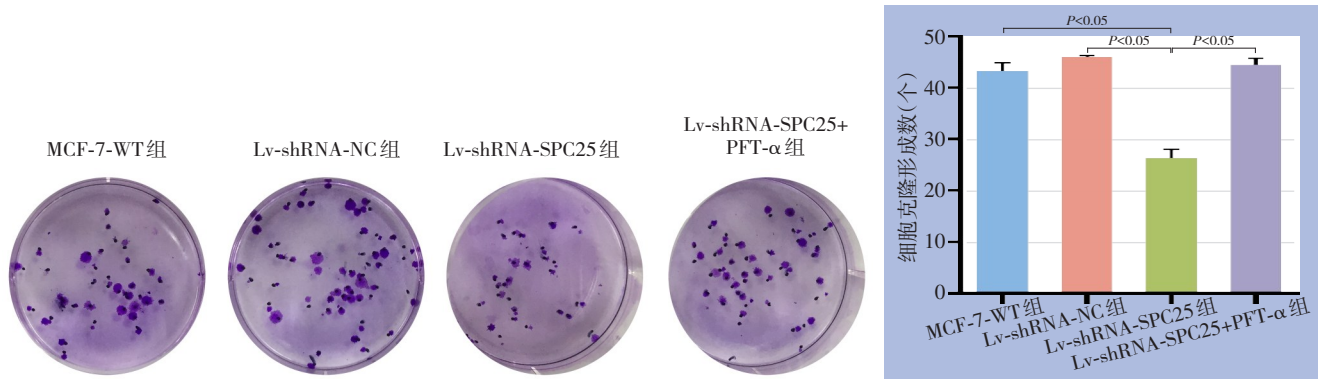


图 2 细胞克隆形成实验比较各组乳腺癌细胞的增殖能力

Figure 2 Colony formation assay showing the proliferative ability of breast cancer cells in different groups

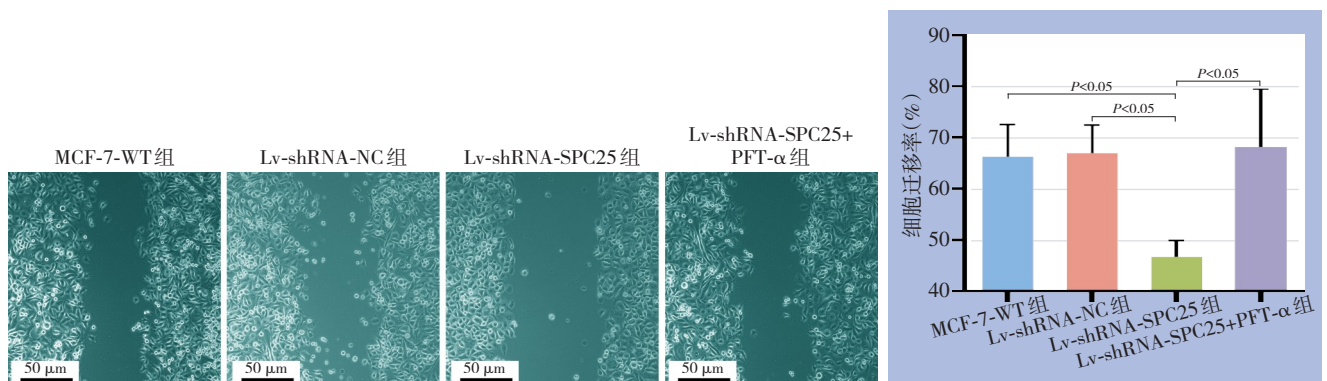


图 3 划痕实验比较各组乳腺癌细胞的迁移能力

Figure 3 Wound-healing assay showing the migratory ability of breast cancer cells in different groups

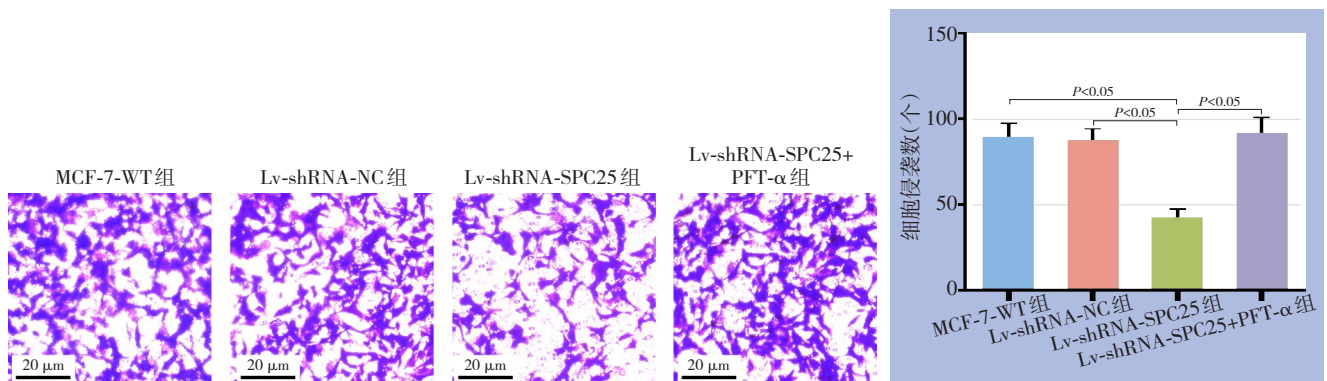


图 4 Transwell 实验比较各组乳腺癌细胞的侵袭能力

Figure 4 Transwell assay showing the invasive ability of breast cancer cells in different groups

2.5 各组乳腺癌细胞凋亡情况

与 MCF-7-WT 组和 Lv-shRNA-NC 组比较, Lv-shRNA-SPC25 组的细胞凋亡率明显增加 ($P < 0.05$); MCF-7-WT 组与 Lv-shRNA-NC 组的细胞凋亡率无明

显差异 ($P > 0.05$); Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 组的细胞凋亡率较 Lv-shRNA-SPC25 组明显降低 ($P < 0.05$), 且与 MCF-7-WT 组无明显差异 ($P > 0.05$) (图 5)。

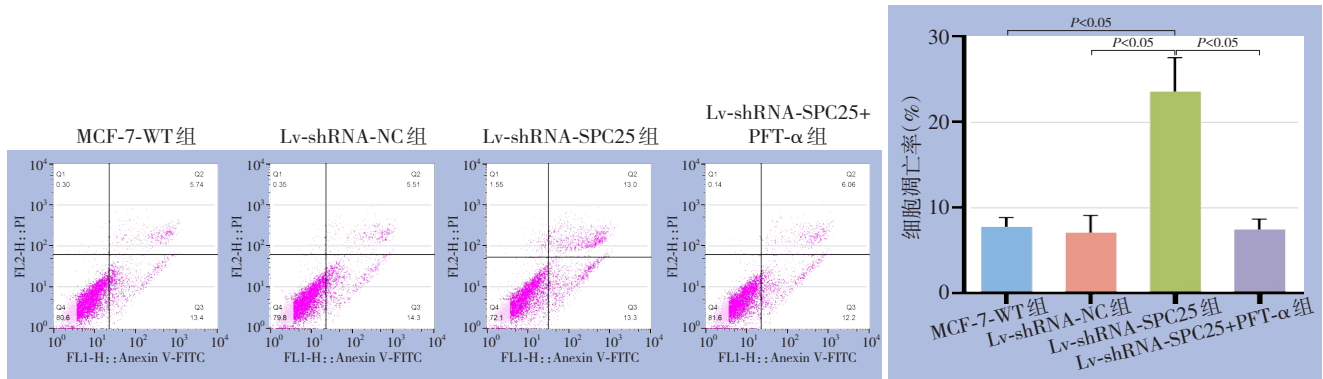


图5 流式细胞术检测各组乳腺癌细胞凋亡率

Figure 5 Apoptosis rates of breast cancer cells detected by flow cytometry in different groups

2.6 各组乳腺癌细胞 SPC25 及 p53 通路相关蛋白表达

与 MCF-7-WT 组和 Lv-shRNA-NC 组比较, Lv-shRNA-SPC25 组的 SPC25 蛋白表达量明显降低, p53、p21 和 BAX 的蛋白表达量明显增加 (均 $P < 0.05$); MCF-7-WT 组与 Lv-shRNA-NC 组的各蛋白量

表达均无明显差异 (均 $P > 0.05$); 与 Lv-shRNA-SPC25 组比较, Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 组 SPC25 的表达量无明显差异 ($P > 0.05$), 但 p53、p21 和 BAX 的蛋白表达量明显降低 (均 $P < 0.05$), 且与 MCF-7-WT 组无明显差异 (均 $P > 0.05$) (图6)。

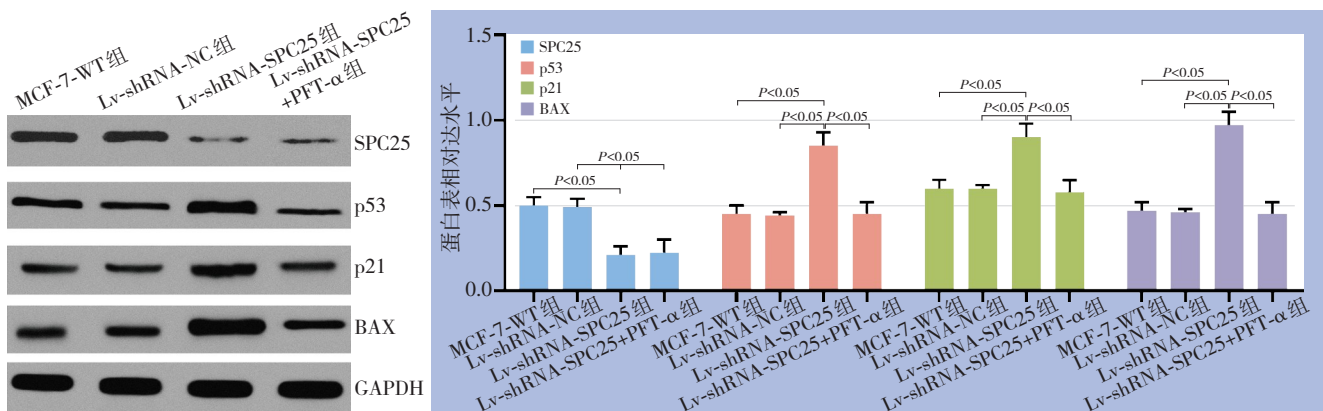


图6 Western blot 检测各组细胞 SPC25 及 p53 通路相关蛋白的表达

Figure 6 Expression of SPC25 and p53 pathway-related proteins in breast cancer cells detected by Western blot

2.7 各组裸鼠肿瘤体积和质量

与移植 MCF-7-WT 和 Lv-shRNA-NC 的裸鼠比较, 移植 Lv-shRNA-SPC25 裸鼠的肿瘤体积和质量均明显降低 (均 $P < 0.05$); 移植 MCF-7-WT 与移植 Lv-shRNA-NC 裸鼠形成的肿瘤体积和质量无明显差异 (均 $P > 0.05$); 与移植 Lv-shRNA-SPC25 的裸鼠比较, Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 注射的裸鼠形成的肿瘤体积和质量均明显增大 (均 $P < 0.05$), 且与移植 MCF-7-WT 的裸鼠肿瘤无明显差异 (均 $P > 0.05$) (图7) (表1)。

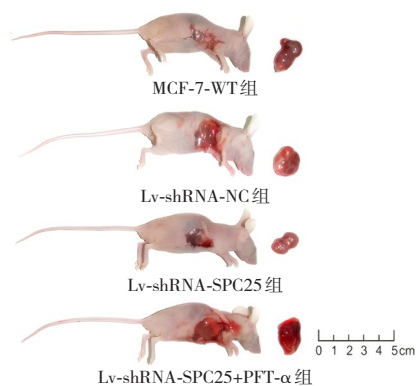


图7 各组裸鼠与移植瘤代表性图片

Figure 7 Representative images of nude mice and xenograft tumors in different groups

表 1 各组裸鼠移植瘤体积与质量比较 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of tumor volume and weight among different xenograft groups (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	肿瘤体积(mm ³)	肿瘤质量(g)
MCF-7-WT 移植组	712.45±51.2	1.02±0.11
Lv-shRNA-NC 移植组	723.36±38.27 ¹⁾	0.97±0.03 ¹⁾
Lv-shRNA-SPC25 移植组	286.67±31.88	0.54±0.06
Lv-shRNA-SPC25+PFT- α 注射组	695.97±32.56 ²⁾	0.98±0.06 ²⁾

注: 1) 与 MCF-7-WT 移植组比较, P<0.05; 2) 与 Lv-shRNA-SPC25 移植组比较, P<0.05

Note: 1) P<0.05 vs. MCF-7-WT transplantation group; 2) P<0.05 vs. Lv-shRNA-SPC25 transplantation group

2.8 裸鼠肿瘤组织中 p53 通路蛋白表达

与移植 MCF-7-WT 和 Lv-shRNA-NC 的裸鼠比较, 移植 Lv-shRNA-SPC25 的裸鼠肿瘤组织中 p53、p21 和 BAX 的表达明显增加 (均 P<0.05); 移植 MCF-7-WT 与移植 Lv-shRNA-NC 的裸鼠形成的肿瘤组织中 p53、p21 和 BAX 的表达无明显差异 (均 P>0.05); 与移植 Lv-shRNA-SPC25 的裸鼠比较, Lv-shRNA-SPC25 移植加 PFT- α 注射裸鼠肿瘤组织中 p53、p21 和 BAX 的表达明显降低 (均 P<0.05), 且与移植 MCF-7-WT 的裸鼠肿瘤无明显差异 (均 P>0.05) (图 8)。

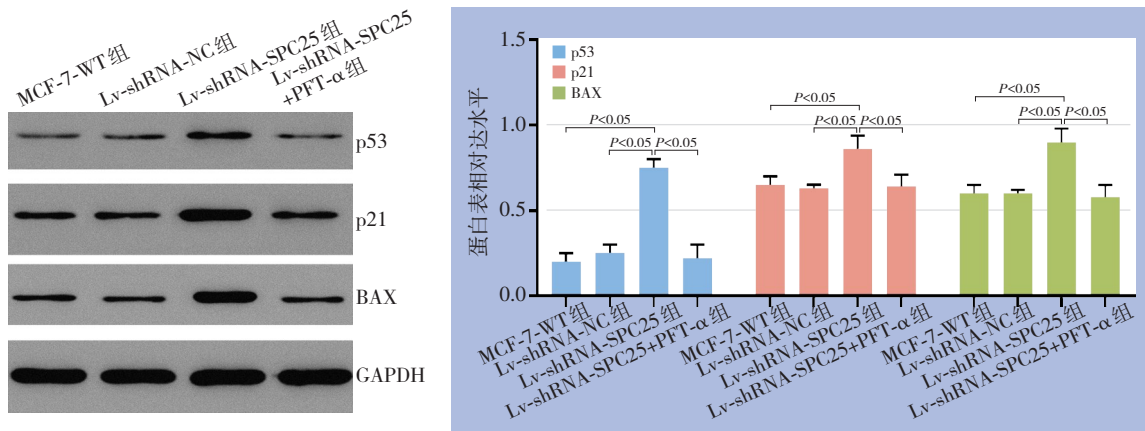


图 8 各组裸鼠肿瘤组织 p53、p21 和 BAX 蛋白表达情况

Figure 8 Expression of p53, p21, and BAX in xenograft tumor tissues detected by Western blot

3 讨论

目前, 乳腺癌依然是严重威胁全球女性健康的癌症之一。虽然手术治疗、放化疗以及免疫治疗已被用于乳腺癌患者的治疗, 然而很大一部分患者预后仍不容乐观。因此, 探寻乳腺癌进展中的关键机制和治疗靶点具有重要意义。SPC25 是一种参与着丝粒-微管相互作用和纺锤体检查点活性的蛋白质。染色体分离不正确, 细胞周期中的遗传不稳定性可能导致癌症, 而着丝粒在此过程中起着重要作用^[11-12]。SPC25 的异常表达在多种癌症中都被发现, 且这些结果均表明, SPC25 是促癌基因。Yang 等^[6]表明, 在肝癌中 SPC25 高表达, 且高表达的 SPC25 与低生存率相关。SPC25 促进肝癌细胞增殖和肝癌细胞的癌症干细胞样细胞表型, SPC25 过表达导致 DNA 损伤发生率增加, 从而激活了 DNA-PK/Akt/Notch1 信号通路, 进而提高了促进细胞干性和增殖的关键基因 (SOX2 和 NANOG) 的

表达。在肺癌中, 也发现了 SPC25 的过表达, 敲除 SPC25 的肺癌细胞增殖被抑制, SPC25 的下调通过增加 S 期和 G₂/M 期细胞的百分比并降低 G₀/G₁ 期细胞的百分比而导致 G₂/M 期和 S 期的细胞周期停滞, SPC25 促进肺癌细胞的糖酵解^[13]。研究^[14]也发现, 与正常组织相比, SPC25 在乳腺癌组织中上调, 较高的 SPC25 mRNA 水平与乳腺癌患者的高复发概率和低生存率有关; SPC25 表达较高的乳腺癌患者表现出较短的无远处转移生存期、无复发生存期和总生存期; SPC25 促进乳腺癌细胞增殖; 单细胞分析表明, SPC25 与细胞周期调控、DNA 损伤和修复以及乳腺细胞增殖有关。与既往研究结果相似, 本研究结果显示, 通过沉默乳腺癌细胞中的 SPC25 表达后, 乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭活性减弱, 凋亡率增加。同时在裸鼠体内实验中同样发现, 沉默乳腺癌细胞中的 SPC25 表达可以抑制移植瘤的生长。由此可见, 下调 SPC25 的表达能够有效抑制乳腺癌细胞的生物学行为, SPC25 可能

是治疗乳腺癌的潜在靶点。

研究^[15-18]发现, *p53* 基因位于 17 号染色体 p13.1 位点, 它编码 *p53* 蛋白 (一种序列特异性的转录因子), 被誉为“基因组守护者”, 通过协调多种细胞应激反应来阻止恶性转化。*p53* 通过多条相互关联的信号通路发挥其抑癌功能, 共同阻止受损或异常细胞的增殖^[19-21]。首先, *p53* 作为重要的检查点守护者, 可阻滞肿瘤细胞周期进程。在受到应激信号激活后, *p53* 转录激活下游基因, “强制”肿瘤细胞在 G_1/S 期和 G_2/M 期发生阻滞^[22-25]。此外, *p53* 还能通过外源性和内源性两条主要信号通路触发程序性细胞死亡^[9,26]。目前, 越来越多证据表明, *p53* 通过转录调控网络在乳腺癌中发挥多重抑癌作用, 包括诱导细胞周期阻滞、*p21* 介导的凋亡清除以及抑制糖酵解等代谢重编程, 已成为乳腺癌尤其是三阴性亚型中兼具预后预测价值和治疗潜力的关键分子靶点^[27-28]。如 Li 等^[29]表明, 在乳腺癌中匹莫齐特通过抑制磷酸肌醇 3-激酶通路促进 *p53* 表达, 抑制乳腺癌细胞的有氧糖酵解, 从而抑制细胞增殖。目前没有 *SPC25* 与 *p53* 在乳腺癌中的报道, 本研究结果显示, 沉默乳腺癌细胞中的 *SPC25* 后, *p53* 的表达随之增加, 乳腺癌细胞的生物学行为及裸鼠移植瘤生长同时受到抑制。然而, 在沉默 *SPC25* 的同时, 也抑制 *p53* 的表达后发现, 乳腺癌细胞的生物学行为及裸鼠移植瘤生长并未受到影响, 并且 *p53* 抑制剂并未明显影响到乳腺癌细胞中 *SPC25* 的表达。由此可见, *SPC25* 能够通过调控 *p53* 影响乳腺癌细胞的生物学行为和肿瘤进展。

综上所述, 本研究的结果表明, *SPC25* 是一个乳腺癌促癌基因, *SPC25* 对乳腺癌的增殖、迁移、侵袭以及凋亡的影响通过作用于 *p53* 通路来实现, *SPC25* 可能是治疗乳腺癌的潜在靶点。

作者贡献声明: 马晓放负责课题设计, 完成实验及数据资料分析, 撰写论文; 李文军参与课题设计、收集数据, 统计分析; 马文飏负责修改论文, 负责拟定写作思路, 指导撰写文章并最后定稿。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 李梦茜, 张克兢, 夏凡. FAP 介导的肿瘤相关成纤维细胞功能在

三阴性乳腺癌免疫微环境及治疗应答中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(5): 963-977. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250023.

Li MX, Zhang KJ, Xia F. Role of FAP-mediated cancer-associated fibroblast function in the immune microenvironment and therapeutic response of triple-negative breast cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(5): 963-977. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250023.

- [2] Sundin LJR, Guimaraes GJ, Deluca JG. The NDC80 complex proteins Nuf2 and Hec1 make distinct contributions to kinetochore-microtubule attachment in mitosis[J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(6): 759-768. doi:10.1091/mbc.E10-08-0671.
- [3] Wei RR, Al-Bassam J, Harrison SC. The Ndc80/HEC1 complex is a contact point for kinetochore-microtubule attachment[J]. Nat Struct Mol Biol, 2007, 14(1):54-59. doi:10.1038/nsmb1186.
- [4] McClelland ML, Gardner RD, Kallio MJ, et al. The highly conserved Ndc80 complex is required for kinetochore assembly, chromosome congression, and spindle checkpoint activity[J]. Genes Dev, 2003, 17(1):101-114. doi:10.1101/gad.1040903.
- [5] Kline-Smith SL, Sandall S, Desai A. Kinetochore-spindle microtubule interactions during mitosis[J]. Curr Opin Cell Biol, 2005, 17(1):35-46. doi:10.1016/j.ceb.2004.12.009.
- [6] Yang J, Huang Y, Song M, et al. SPC25 promotes proliferation and stemness of hepatocellular carcinoma cells via the DNA-PK/AKT/Notch1 signaling pathway[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(14): 5241-5259. doi:10.7150/ijbs.71694.
- [7] Chen J, Chen H, Yang H, et al. SPC25 upregulation increases cancer stem cell properties in non-small cell lung adenocarcinoma cells and independently predicts poor survival[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 100: 233-239. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.015.
- [8] Liao LX, Zhang M, Xu X, et al. SPC25 functions as a prognostic-related biomarker, and its high expression correlates with tumor immune infiltration and UCEC progression[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(2):69. doi:10.31083/j.fbl2902069.
- [9] Marvalim C, Datta A, Lee SC. Role of p53 in breast cancer progression: an insight into p53 targeted therapy[J]. Theranostics, 2023, 13(4):1421-1442. doi:10.7150/thno.81847.
- [10] Chen F, Zhang K, Huang Y, et al. SPC25 may promote proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma via p53[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(7):1261-1275. doi:10.1002/2211-5463.12872.
- [11] Wright RHG, Beato M. Role of the NUDT enzymes in breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2267. doi: 10.3390/ijms22052267.
- [12] Tooley J, Stukenberg PT. The Ndc80 complex: integrating the kinetochore's many movements[J]. Chromosome Res, 2011, 19(3):

- 377–391. doi:10.1007/s10577-010-9180-5.
- [13] Liu XS, Zhang Y, Ming X, et al. SPC25 as a novel therapeutic and prognostic biomarker and its association with glycolysis, ferroptosis and CeRNA in lung adenocarcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(1):779–798. doi:10.18632/aging.205418.
- [14] Wang Q, Zhu Y, Li Z, et al. Up-regulation of SPC25 promotes breast cancer[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(15):5689–5704. doi:10.18632/aging.102153.
- [15] Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(2): 127–144. doi:10.1038/s41573-022-00571-8.
- [16] Koo N, Sharma AK, Narayan S. Therapeutics targeting p53-MDM2 interaction to induce cancer cell death[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5005. doi:10.3390/ijms23095005.
- [17] Chen X, Zhang T, Su W, et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11):974. doi:10.1038/s41419-022-05408-1.
- [18] Zhang X, Yu G, Cai L, et al. Wild-type p53 regulates apoptosis of human breast cancer cells[J]. Discov Med, 2024, 36(191): 2445–2453. doi:10.24976/Discov.Med.202436191.225.
- [19] Liu Y, Su Z, Tavana O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. Cancer Cell, 2024, 42(6):946–967. doi:10.1016/j.ccell.2024.04.009.
- [20] Duffy MJ, Synnott NC, O'Grady S, et al. Targeting p53 for the treatment of cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 79: 58–67. doi:10.1016/j.semcancer.2020.07.005.
- [21] Peugot S, Zhou X, Selivanova G. Translating p53-based therapies for cancer into the clinic[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(3):192–215. doi:10.1038/s41568-023-00658-3.
- [22] Vaddavalli PL, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in cancer and aging[J]. Trends Genet, 2022, 38(6):598–612. doi:10.1016/j.tig.2022.02.010.
- [23] Liao Q, Deng J, Tong J, et al. p53 induces circFRMD4A to suppress cancer development through glycolytic reprogramming and cuproptosis[J]. Mol Cell, 2025, 85(1):132–149. doi:10.1016/j.molcel.2024.11.013.
- [24] Shomali N, Kamrani A, Heris JA, et al. Dysregulation of P53 in breast cancer: causative factors and treatment strategies[J]. Pathol Res Pract, 2023, 247:154539. doi:10.1016/j.prp.2023.154539.
- [25] Andrysik Z, Espinosa JM. Harnessing p53 for targeted cancer therapy: new advances and future directions[J]. Transcription, 2025, 16(1):3–46. doi:10.1080/21541264.2025.2452711.
- [26] Szewczyk-Roszczzenko O, Barlev NA. The role of p53 in nanoparticle-based therapy for cancer[J]. Cells, 2023, 12(24):2803. doi:10.3390/cells12242803.
- [27] Qayoom H, Haq BU, Sofi S, et al. Targeting mutant p53: a key player in breast cancer pathogenesis and beyond[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):484. doi:10.1186/s12964-024-01863-9.
- [28] Yousuf A, Khan NU. Targeting MDM2-p53 interaction for breast cancer therapy[J]. Oncol Res, 2025, 33(4):851–861. doi:10.32604/or.2025.058956.
- [29] Li J, Qu P, Zhou XZ, et al. Pimozide inhibits the growth of breast cancer cells by alleviating the Warburg effect through the P53 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 150: 113063. doi:10.1016/j.biopha.2022.113063.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:马晓放,李文军,马文飏. SPC25通过p53信号通路调控乳腺癌细胞增殖、侵袭及凋亡的机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(11):2397–2405. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240451

Cite this article as: Ma XF, Li WJ, Ma WB. Role of SPC25 in the regulation of proliferation, invasion, and apoptosis of breast cancer cells via the p53 signaling pathway[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(11): 2397–2405. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240451