

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.007

## 染色体结构维持蛋白4在乳腺癌组织中的表达及其临床病理学意义

林禹伯<sup>a,b</sup>, 卢柯羽<sup>a,b</sup>, 杨洋<sup>a,b</sup> (延边大学 a. 肿瘤研究中心; b. 民族地区高发肿瘤病理生理学国家民委重点实验室, 吉林 延吉 133002)

**[摘要]** **目的:** 探究染色体结构维持蛋白4(SMC4)在乳腺癌中的表达及其评估患者预后的价值。**方法:** 利用TIMER、GEPIA等数据库数据分析SMC4在乳腺癌组织中的表达及其与患者临床病理特征间的相关性; 用免疫组化法检测SMC4蛋白在乳腺癌组织中的表达, 并探讨其与乳腺癌临床病理特征之间的关系; 通过Cox回归模型、Kaplan-Meier生存曲线、GEPIA数据库数据评估SMC4表达与乳腺癌患者生存期之间的关系。**结果:** 生物信息学分析结果显示, SMC4 mRNA在乳腺癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织( $P < 0.01$ ), 并与临床分期、淋巴结转移及化疗耐药密切相关(均 $P < 0.05$ )。免疫组化法检测结果显示, 在乳腺癌组织中SMC4的阳性及强阳性表达率均显著高于癌旁组织(均 $P < 0.05$ ); SMC4蛋白的高表达与乳腺癌患者年龄、临床分期和淋巴结转移密切相关(均 $P < 0.05$ )。SMC4蛋白低表达组的患者累积生存率显著高于SMC4蛋白高表达组, 尤其是在HER2阳性乳腺癌患者中(均 $P < 0.05$ ), 且SMC4是乳腺癌患者预后的独立危险因素。**结论:** SMC4在乳腺癌组织中呈高表达, SMC4高表达与乳腺癌患者的淋巴结转移、临床分期及预后密切相关, 可作为乳腺癌诊断与预后评判的潜在标志物。

**[关键词]** 乳腺癌; 染色体结构维持蛋白4; 免疫组织化学染色法; 预后; 生存分析

**[中图分类号]** R363.2; R737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)09-0888-07

## The expression and clinicopathological significance of structural maintenance of chromosome 4 in breast cancer

LIN Yubo<sup>a,b</sup>, LU Keyu<sup>a,b</sup>, YANG Yang<sup>a,b</sup> (a. Department of Cancer Research Center; b. Key Laboratory of Tumor Pathophysiology in Ethnic Regions, State Ethnic Affairs Commission, Yanbian University Medical College, Yanji 133002, Jilin, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of structural maintenance of chromosome 4 (SMC4) in breast cancer and its prognostic value. **Methods:** The expression of SMC4 gene in breast cancer tissues and its correlation with the clinicopathological characteristics of patients were analyzed using the TIMER, GEPIA, UALCAN and GEO databases. The expression of SMC4 protein in breast cancer and adjacent normal tissues was detected using immunohistochemical (IHC) staining. Correlations between SMC4 expression and clinicopathological features of breast cancer were evaluated. The relationship between SMC4 expression and survival of patients with breast cancer was evaluated by Kaplan-Meier, GEPIA database, Cox proportional hazards regression model. **Results:** Bioinformatics analysis showed that the mRNA level of SMC4 in breast cancer tissues was significantly higher than that in normal adjacent tissues ( $P < 0.01$ ), and was closely related to clinical stage, lymph node metastasis and chemotherapy resistance (all  $P < 0.05$ ). IHC staining showed that the positive and strong positive rates of SMC4 in breast cancer tissues were significantly higher than those in normal adjacent tissues (all  $P < 0.05$ ). The high protein expression of SMC4 was closely related to the age, clinical stage and lymph node metastasis of breast cancer patients (all  $P < 0.05$ ). The cumulative survival rate of patients in SMC4 low expression group was significantly higher than that in the SMC4 high expression group, especially in patients with HER2<sup>+</sup> breast cancer ( $P < 0.05$ ). Additionally, SMC4 is an independent risk factor for prognosis in patients with breast cancer. **Conclusion:** SMC4 is highly expressed in breast cancer tissues. High SMC4 expression is closely related to lymph node metastasis, clinical stage, and prognosis of patients with breast cancer, making it a potential marker for the diagnosis and prognosis of breast cancer.

**[Key words]** breast cancer; structural maintenance of chromosome 4 (SMC4); immunohistochemical staining; prognosis; survival analysis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(9): 888-894. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.09.007]

乳腺癌是一种源于上皮组织的妇科肿瘤, 其发病率呈逐年上升趋势, 且日益年轻化, 严重威胁女性的生命健康<sup>[1]</sup>。目前, 外科根治性手术是乳腺癌最有效的治疗策略。由于乳腺癌生长迅速、强耐药性等

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No. 82160552)

**[作者简介]** 林禹伯(2003—), 男, 学士, 主要从事肿瘤病理学的研究。E-mail: 719895128@qq.com

**[通信作者]** 杨洋, E-mail: yangyang@ybu.edu.cn

特征,限制了放化疗等治疗方案的临床效果。此外,乳腺癌极易转移和复发,患者5年生存率低于5%<sup>[2]</sup>。因此,探究乳腺癌发生发展的潜在机制,寻找新的预后评估及治疗靶点仍是目前研究的热点。染色体结构维持蛋白4(structural maintenance of chromosome 4, SMC4)是染色体凝缩蛋白复合物家族的核心成员,主要参与染色体浓缩与分离、DNA重组及DNA损伤修复等过程<sup>[3-4]</sup>。近年研究<sup>[5-7]</sup>证实,SMC4表达上调能够促进卵巢癌、肺腺癌和肝癌等多种肿瘤的恶性进展。如,SMC4在原发性肝癌患者血清中的浓度显著高于其在健康人群<sup>[8]</sup>;SMC4在宫颈癌组织中表达上调,敲减其表达可显著抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移侵袭及上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)进程,此效应是通过激活NF- $\kappa$ B信号通路完成的<sup>[9]</sup>;另有研究团队<sup>[10]</sup>也得到类似的结果,他们发现敲减SMC4表达可调控FOXO1的表达并抑制子宫内膜癌细胞增殖、诱导细胞凋亡。然而,目前尚没有明确SMC4在乳腺癌预后评估中的临床价值。因此,本研究着重评估SMC4在乳腺癌组织中的表达水平及其与临床病理特征、患者预后之间的临床预测价值,以期为临床治疗乳腺癌提供潜在的治疗靶点和预后因子。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料与主要试剂

乳腺癌组织芯片购自上海芯超公司,组织芯片标本151例,其中包括27例癌旁组织和124例乳腺癌组织,其中包含生存期患者90例。124例乳腺癌患者的年龄范围31~83岁;年龄分级: $\geq 50$ 岁56例, $< 50$ 岁68例;肿瘤直径: $\leq 2$  cm者32例, $> 2$  cm者92例;组织学分级:I级30例,II级70例,III级24例;临床分期:I~IIA期72例,II B~IV期52例;有淋巴结转移者65例,无淋巴结转移者59例;雌激素受体(estrogen receptor, ER):阳性49例,阴性41例;孕激素受体(progesterone receptor, PR):阳性39例,阴性51例;人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2):阳性26例,阴性64例;Ki67:阳性26例,阴性64例。

SMC4兔抗人单克隆抗体购自Proteintech公司,免疫组化SP两步法试剂盒购自北京中杉金桥公司。

### 1.2 生物信息学方法分析SMC mRNA在泛癌、乳腺癌组织以及他莫昔芬敏感/耐药乳腺癌细胞中的表达

利用TIMER数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)数据分析SMC4基因在泛癌中的表达水平,利用GEPIA数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)数据分析SMC4 mRNA在乳腺癌组织( $n = 1\ 085$ )和癌旁

组织( $n = 291$ )中的表达水平,分析SMC4表达水平与不同类型乳腺癌患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)之间的关系。利用UALCAN数据库(<https://ualcan.path.uab.edu/index.html>)数据分析比较SMC4 mRNA在乳腺癌组织( $n = 1\ 097$ )和癌旁组织( $n = 114$ )中的表达水平及其表达水平与乳腺癌患者临床特征之间的关系,其中,不同临床分期患者包括Stage I 183例、Stage II 615例、Stage III 247例和Stage IV 20例;淋巴转移患者包括N0 516例、N1 120例、N2 47例和N3 77例。利用GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>)数据分析比较SMC4 mRNA在乳腺癌及癌旁组织(GDS4077:5例癌旁组织及41例乳腺癌组织)、他莫昔芬敏感/耐药乳腺癌细胞中的表达水平。

### 1.3 免疫组织化学染色法检测乳腺癌芯片组织中SMC4蛋白的表达

芯片内组织经过二甲苯、乙醇脱蜡水化,柠檬酸盐抗原修复,3%  $H_2O_2$ 室温30 min灭活内源过氧化物酶后,滴加SMC4一抗稀释液(1:200),在4℃下处理过夜。次日,滴加辣根过氧化物酶标记的二抗,室温下处理1 h,经过DAB显色,苏木素复染、封片、显微镜下观察、拍照。根据染色程度和阳性细胞百分比对样品进行分类。根据Beesley分级法,以细胞质中出现棕褐色颗粒的比例作为判定SMC4蛋白阳性染色的标准。根据阳性细胞百分比计分:阳性细胞数占0~ $\leq 5\%$ 为-; $> 5\% \sim \leq 25\%$ 为+; $> 25\% \sim \leq 50\%$ 为++; $> 50\%$ 为+++。其中+为阳性,++~+++为强阳性。

### 1.4 统计学处理

使用SPSS 26.0和GraphPad Prism 8.0软件分析处理数据。采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验法分析SMC4表达与临床病理特征之间的相关性。用Kaplan-Meier绘制生存曲线,Log-Rank检验分析SMC4表达水平与乳腺癌患者OS的关系,COX回归模型分析影响乳腺癌患者预后的风险因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

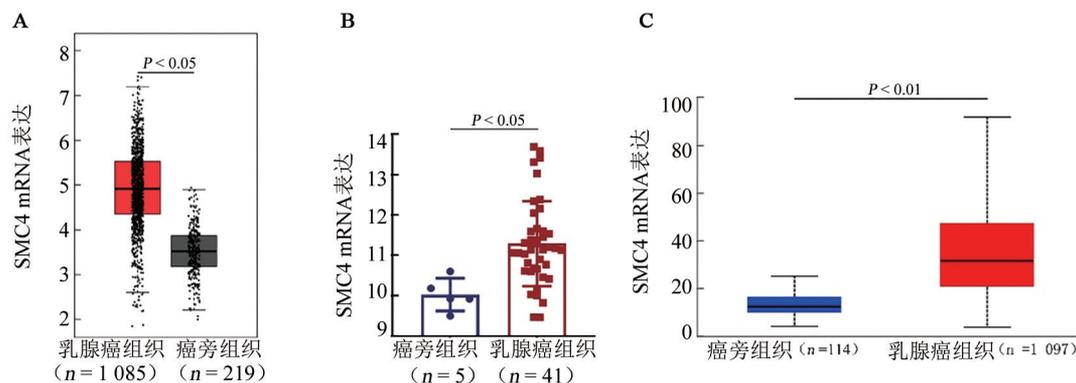
## 2 结果

### 2.1 数据库数据分析显示SMC4 mRNA在乳腺癌组织和他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞中呈高表达

TIMER数据库数据分析结果(图1A)发现,SMC4基因的mRNA在多种恶性肿瘤组织中表达上调,尤其是在乳腺癌组织中,其mRNA表达水平明显高于癌旁组织( $P < 0.01$ );GEO和UALCAN数据库分析结果(图1B~D)与TIMER数据库数据一致,SMC4 mRNA在乳腺癌组织中也呈高表达( $P < 0.01$ )。进一步通过UALCAN数据库分析SMC4 mRNA的表达与患者临床

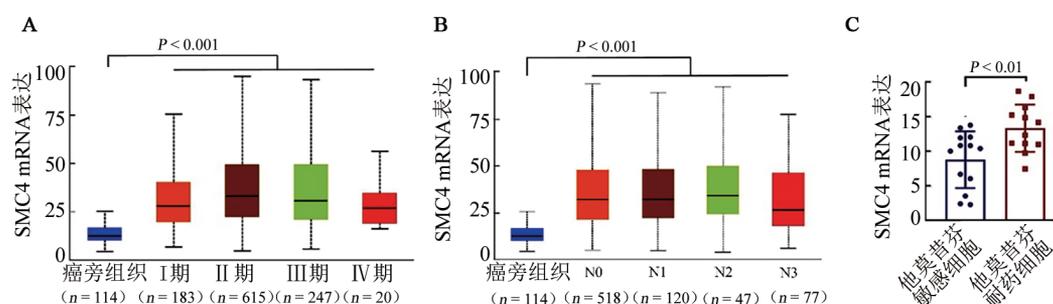
病理特征间的关系,结果(图2A、B)发现,其均与乳腺癌的临床分期和淋巴结转移密切相关(均 $P < 0.05$ )。此外,SMC4 mRNA在他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞中的

表达水平显著高于他莫昔芬敏感的乳腺癌细胞(图2C,  $P < 0.01$ )。分析结果说明,SMC4可能与乳腺癌的发生发展以及化疗耐药有关联。



A~C: GEPIA(A)、GEO(B)和UALCAN(C)数据库中SMC4 mRNA在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达

图1 SMC4 mRNA在泛癌和乳腺癌组织中的表达



A、B: UALCAN数据库中SMC4 mRNA表达水平与乳腺癌患者临床分期(A)和淋巴结转移(B)的关系;C: GEO数据库中SMC4 mRNA在他莫昔芬敏感/耐药乳腺癌细胞中的表达。

图2 SMC4 mRNA在乳腺癌组织和细胞中的差异表达

## 2.2 SMC4蛋白在乳腺组织中呈高表达

免疫组化法检测结果(图3)显示,SMC4蛋白主要表达于细胞质、少量表达于细胞核,且SMC4蛋白在癌旁乳腺组织中呈阴性表达、在乳腺癌组织中呈弱阳性、阳性、强阳性表达(图3A)。进一步统计SMC蛋白在乳腺组织样本中的阳性表达率及强阳性表达率发现,SMC4蛋白在乳腺癌组织中的阳性表达率和强阳性表达率显著高于癌旁组织(图3B,  $P < 0.01$ )。

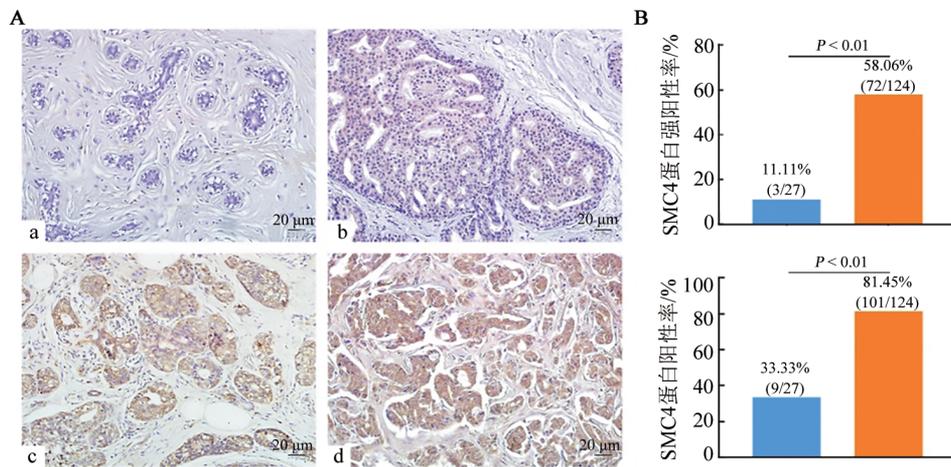
## 2.3 SMC4蛋白高表达与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系

进一步对SMC4蛋白高表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系进行分析,结果(表1)发现,SMC4蛋白的表达水平与乳腺癌患者的年龄、临床分期和淋巴结转移均有关联(均 $P < 0.05$ ),但与肿瘤的组织学分级、大小、激素水平及Ki67表达均无关联(均 $P > 0.05$ )。其中,SMC4蛋白在 $\geq 50$ 岁患者的乳腺癌组织中强阳性表达率显著高于 $< 50$ 岁患者的乳腺癌组织(图4A,  $P = 0.006$ );在晚期(II B~IV)组织中SMC4蛋白的强阳性表达率(32/36, 88.9%)明显高于

早期(I~II A)组织(39/58, 67.2%)(图4B,  $P = 0.004$ );在有淋巴结转移的组织中的强阳性率(30/34, 88.2%)亦明显高于无淋巴结转移的组织(41/60, 68.3%)(图4C,  $P = 0.001$ )。实验结果说明,SMC高表达与乳腺癌患者的临床分期及淋巴结转移均显著相关。

## 2.4 单因素和多因素回归分析显示SMC高表达是乳腺癌患者的独立风险因素

运用Cox风险回归模型进行单因素生存分析,结果(图5A)表明,乳腺癌患者的年龄、肿瘤大小、临床分期和淋巴结转移与生存时间之间并无明显关联( $P > 0.05$ );而SMC4表达、组织学分级均是影响乳腺癌患者预后的风险因素(均 $P < 0.05$ )。进一步的多因素生存分析证实,只有SMC4表达水平是影响乳腺癌患者生存期的独立风险因素(图5B,  $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier生存曲线显示,SMC4蛋白高表达的乳腺癌患者的累积生存率显著短于SMC4蛋白低表达患者(图6A; Log-Rank = 5.117,  $HR = 0.465$ ,  $P = 0.024$ )。特别是在II级分化程度及有淋巴结转移的乳腺癌患者中,SMC4高表达的患者累积生存率亦明显减少(图6B~6C; Log-Rank = 4.202,



A: SMC4 蛋白在癌旁组织中呈阴性表达(a)、在乳腺癌组织中呈弱阳性(b)、阳性(c)、强阳性(d)表达; B: SMC4 蛋白在乳腺癌及癌旁组织中的阳性表达率和强阳性表达率。

图3 SMC4 蛋白在乳腺组织中的表达情况

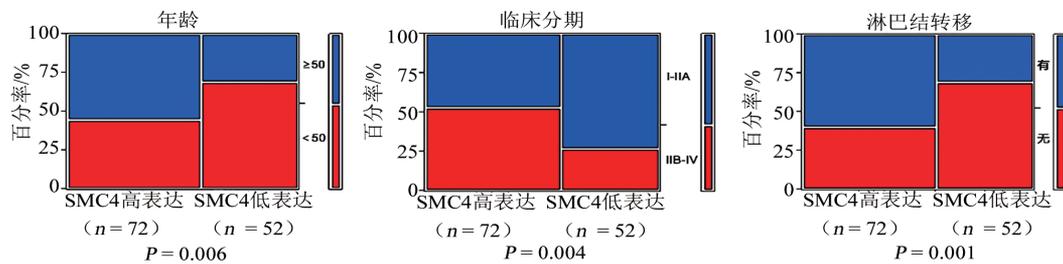
表1 SMC4 蛋白高表达与乳腺癌临床病理特征之间的关系

临床病理特征	病例数 N	SMC4 强阳性 [n(%)]	$\chi^2$	P
年龄/岁			7.490	0.006
≥ 50	56	40 (71.4)		
< 50	68	32 (47.1)		
肿瘤直径/cm			0.058	0.809
≤ 2 cm	32	18 (56.2)		
> 2 cm	92	54 (58.7)		
组织学分级			5.327	0.070
I 级	30	12 (40.0)		
II 级	70	45 (64.3)		
III 级	24	15 (62.5)		
临床分期			8.289	0.004
I - II A 期	72	34 (47.2)		
II B - IV 期	52	38 (73.1)		
淋巴结转移			10.148	0.001
无	65	29 (44.6)		
有	59	43 (72.9)		
ER			1.181	0.277
阳性	49	28 (57.1)		
阴性	41	28 (68.3)		
PR			0.309	0.578
阳性	39	23 (59.0)		
阴性	51	33 (64.7)		
HER2			1.091	0.296
阳性	26	14 (53.8)		
阴性	64	42 (65.6)		
Ki67			0.319	0.572
阳性	26	15 (57.7)		
阴性	64	41 (64.1)		

$HR = 0.504$ ,  $P = 0.040$ ;  $\text{Log-Rank} = 4.123$ ,  $HR = 0.527$ ,  $P = 0.042$ )。随后,运用GEPIA数据进一步评估了SMC4表达与不同类型乳腺癌患者间的OS和PFS之间的关系,结果(图6D、E)显示,SMC4表达水平仅与HER2阳性型乳腺癌患者的OS密切相关( $P < 0.05$ ),与其他类型乳腺癌患者的OS及PFS均无相关性( $P > 0.05$ )。分析结果说明,SMC4蛋白表达水平是评估乳腺癌患者预后的独立风险因素,其高表达预示乳腺癌患者的不良预后。

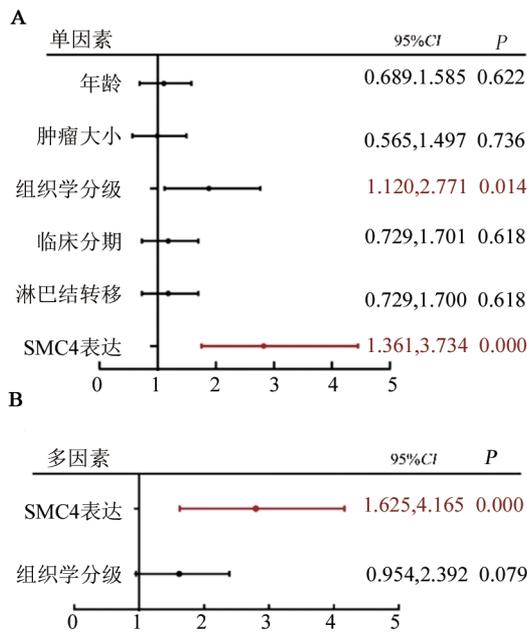
### 3 讨论

SMC4蛋白由1 000~1 400个氨基酸组成,共包含5个不同的结构域,分别是适度保守的铰链区、高度保守的N端和C端结构域以及具有N端和C端连接的盘绕螺旋结构域<sup>[11-12]</sup>。同时,SMC4可通过铰链区与SMC2单体相结合,形成V字形结构的凝缩蛋白复合物的核心亚基<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13-14]</sup>证实,SMC4在胚胎细胞的分裂周期中起着极其重要的作用,并可通过增强核因子- $\kappa\text{B}$ 重要调节因子(nuclear factor- $\kappa\text{B}$  essential modulator, NEMO)的转录来促进炎症的固有免疫反应、诱导促炎细胞因子的激活。近年来,SMC4在癌症中的作用研究越来越受到重视。ZHANG等<sup>[15]</sup>研究发现,SMC4的表达在肺发育过程中逐渐减少,但在肺腺癌中则表达增强,提示SMC4高表达的肿瘤细胞可能会模仿胚胎细胞的基因表达模式,以增强其相对于正常体细胞的竞争优势。另有研究<sup>[9]</sup>也得到类似的结果,SMC4可通过调节胚胎细胞的分裂周期来促进癌细胞的增殖。此外,SMC4高表达与肝癌的肿瘤大小、分化、血管浸润及预后不良密切相关<sup>[16]</sup>; HIF-1-miR-219信号轴通过抑制SMC4表达可诱导G1期阻滞抑制肝癌细胞的



A~C: SMC4 蛋白表达水平与乳腺癌患者的不同年龄(A)、临床分期(B)和淋巴结转移(C)之间的关系

图4 SMC4 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系



A: 单因素分析; B: 多因素分析。

图5 Cox 风险回归模型分析乳腺癌患者预后的风险因素

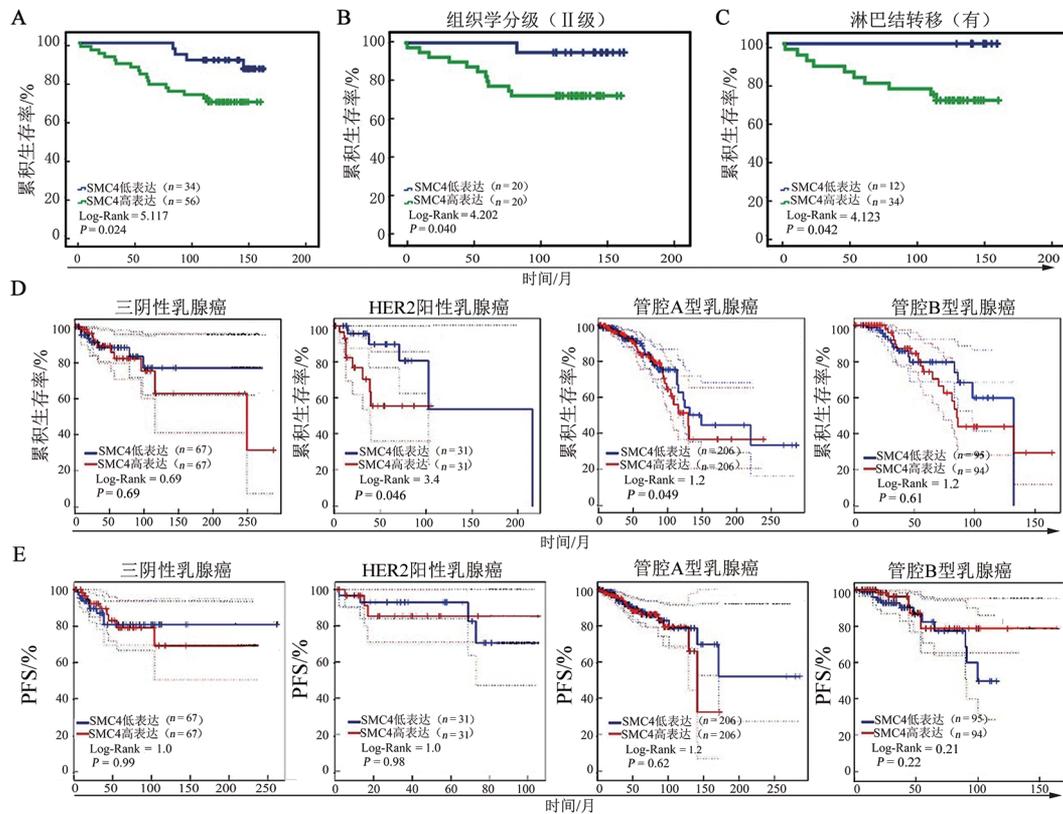
增殖速度,并通过EMT转化过程影响细胞迁移能力<sup>[17]</sup>。最近研究<sup>[18]</sup>还揭示了SMC4通过增强TLR和病毒触发的NF-κB和IRF3的激活参与炎症固有免疫反应,导致炎症细胞因子和IFN-β的产生,这种过度的固有免疫反应不仅破坏免疫稳态,导致自身免疫性疾病甚至的癌症发生,其机制可能与肿瘤微环境(TME)的改变密切相关。在本研究中亦发现,SMC4在乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、肝癌等多种肿瘤中高表达。这均表明SMC4在肿瘤的发生发展中发挥重要的促癌作用。

有关SMC4在乳腺癌中的研究起源于2005年,WANG等<sup>[19]</sup>在Lancet上发表的研究结果证实,SMC4基因在乳腺癌的细胞周期、DNA复制、重组和修复、细胞组装等重要节点中发挥着重要作用。随后,KULAWIEC等<sup>[20]</sup>提出,SMC4的表达变化可通过p53调控网络影响人类乳腺上皮细胞的染色体稳定性,进而诱导致癌转化过程。进一步通过乳腺癌易感基因评价模型及多种统计学方法计算确认了SMC4是乳腺癌潜在的易患基因<sup>[21]</sup>。为此,推测SMC4与乳腺

癌的发生发展具有一定相关性。但截至目前,尚未准确评估SMC4表达水平与乳腺癌预后评估之间的相关性。在本研究中,通过生物信息学分析及免疫组化法检测结果发现,SMC4的mRNA和蛋白表达水平在乳腺癌组织中显著升高,并与乳腺癌患者的年龄、临床分期、淋巴结转移关系密切。提示SMC4在乳腺癌中的表达模式可能模仿胚胎细胞的基因表达模式,在乳腺癌中发挥重要的促癌角色。进一步的Cox回归及Kaplan-Meier生存曲线分析显示,SMC4蛋白高表达的乳腺癌患者的OS显著低于SMC4蛋白低表达的乳腺癌患者,且SMC4表达水平是测评乳腺癌患者预后的独立危险因素。这与课题组的先前研究<sup>[22]</sup>、LI等<sup>[23]</sup>研究结果相一致,SMC4蛋白是判断胰腺癌、神经胶质瘤患者不良预后的潜在分子标志物。

此外,本研究发现,SMC4表达仅与HER2阳性型乳腺癌患者的生存期有关联( $P < 0.05$ ),且在雌激素阳性乳腺癌常用药——他莫昔芬耐药细胞中高表达,推测SMC4表达可能与乳腺癌患者的激素水平密切相关。这与MA等<sup>[24]</sup>研究结果相似,在ER或PR阳性的乳腺癌患者中,SMC4 mRNA表达越高、患者生存率越低,但在三阴性乳腺癌患者中则相反。这说明SMC4高表达可触发双链DNA断裂的形成和独特的染色体重排,进而损害DNA错配修复过程,而这一过程也是影响乳腺癌细胞耐药的关键因素。提示,SMC4表达水平与乳腺癌患者的激素水平及化疗的长期影响有关。然而,SMC4在乳腺癌发生发展及化疗耐药中的复杂性、确切的功能和机制并未阐释。今后的研究中将对乳腺癌小鼠荷瘤模型及乳腺癌细胞中进一步验证,以更深入地阐明SMC4在乳腺癌中的生物学功能和调控机制。

综上所述,SMC4在乳腺癌组织中呈高表达,其高表达可预示乳腺癌有较强的恶性程度、转移潜能和不良预后,对乳腺癌患者的早期诊断和预后评估具有一定的临床指导意义。这一发现可能为将SMC4作为乳腺癌治疗和预后评估的潜在靶点提供新的视角。



A: SMC4 蛋白表达水平与乳腺癌患者 OS 之间关系; B: SMC4 蛋白表达水平与 II 级乳腺癌患者 OS 之间的关系; C: SMC4 蛋白表达水平与有淋巴结转移的乳腺癌患者 OS 之间的关系; D、E: GEPIA 数据库中 SMC4 表达水平与不同类型乳腺癌患者的 OS (D)、PFS (E) 之间的关系

图6 SMC4 蛋白表达水平与乳腺癌患者预后之间的相关性

[参考文献]

[1] 蒋冰, 马琳, 刘骞. LncRNA SLC16A1-AS1 靶向调控 miR-182 对乳腺癌 BT549 细胞增殖能力的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(8): 909-914. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.08.004.

[2] PAI C P, WANG H, SEACHRIST D D, *et al.* The PML1-WDR5 axis regulates H3K4me3 marks and promotes stemness of estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(6): 768-778. DOI: 10.1038/s41418-024-01294-6.

[3] HAERING C H, LÖWE J, HOCHWAGEN A, *et al.* Molecular architecture of SMC proteins and the yeast cohesin complex[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(4): 773-788. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00515-4.

[4] GALLEG0-PAEZ L M, TANAKA H, BANDO M, *et al.* Smc5/6-mediated regulation of replication progression contributes to chromosome assembly during mitosis in human cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(2): 302-317. DOI: 10.1091/mbc.E13-01-0020.

[5] ZHAO Z L, WANG X X, DING Y, *et al.* SMC4, a novel tumor prognostic marker and potential tumor therapeutic target[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1117642[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37007153/>. DOI: 10.3389/fonc.2023.1117642.

[6] ZHU H J, YUE H Y, XIE Y T, *et al.* A comprehensive bioinformatics analysis to identify a candidate prognostic biomarker for ovarian cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(3): 1537-1548. DOI: 10.21037/ter-21-380.

[7] ZHOU B, YUAN T, LIU M G, *et al.* Overexpression of the structural maintenance of chromosome 4 protein is associated with tumor de-differentiation, advanced stage and vascular invasion of primary liver cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4): 1263-1268. DOI: 10.3892/or.2012.1929.

[8] 周波. SMC4 在原发性肝癌中的表达及其临床意义[D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.

[9] HE H, ZHENG C, TANG Y X. Overexpression of SMC4 predicts a poor prognosis in cervical cancer and facilitates cancer cell malignancy phenotype by activating NF-κB pathway[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(6): 1888-1898. DOI: 10.1007/s13577-021-00603-2.

[10] YAN Y N, LIU C, ZHANG J, *et al.* SMC4 knockdown inhibits malignant biological behaviors of endometrial cancer cells by regulation of FoxO1 activity[J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 712: 109026[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34506757/>. DOI: 10.1016/j.abb.2021.109026.

[11] KOIDE H, KODERA N, BISHT S, *et al.* Modeling of DNA binding to the condensin hinge domain using molecular dynamics simulations guided by atomic force microscopy[J/OL]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(7): e1009265[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8357123/>. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009265.

[12] RYU J K, KATAN A J, VAN DER SLUIS E O, *et al.* The condensin holo complex cycles dynamically between open and collapsed states [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(12): 1134-1141. DOI: 10.1038/s41594-020-0508-3.

[13] WEI-SHAN H, AMIT V C, CLARKE D J. Cell cycle regulation of

- condensin Smc4[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(3): 263-276. DOI: 10.18632/oncotarget.26467.
- [14] WANG Q L, WANG C M, LI N, *et al.* Condensin Smc4 promotes inflammatory innate immune response by epigenetically enhancing *NEMO* transcription[J]. *J Autoimmun*, 2018, 92: 67-76. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.05.004.
- [15] ZHANG C L, KUANG M C, LI M, *et al.* SMC4, which is essentially involved in lung development, is associated with lung adenocarcinoma progression[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34508[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5043270/>. DOI: 10.1038/srep34508.
- [16] YAN W, WANG D D, ZHANG H D, *et al.* Expression profile and prognostic values of SMC family members in HCC[J/OL]. *Medicine*, 2022, 101(42): e31336[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9592487/>. DOI: 10.1097/MD.00000000000031336.
- [17] CHEN Y, HUANG F, DENG L, *et al.* HIF-1-miR-219-SMC4 regulatory pathway promoting proliferation and migration of HCC under hypoxic condition[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8983704[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885181/>. DOI: 10.1155/2019/8983704.
- [18] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753[2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259885/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753.
- [19] WANG Y X, KLIJN J G, ZHANG Y, *et al.* Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer[J]. *Lancet*, 2005, 365(9460): 671-679. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17947-1.
- [20] KULAWIEC M, SAFINA A, DESOUKI M M, *et al.* Tumorigenic transformation of human breast epithelial cells induced by mitochondrial DNA depletion[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(11): 1732-1743. DOI: 10.4161/cbt.7.11.6729.
- [21] 徐超, 蒋艳. 基于多目标评价模型的SMC4L1基因的乳腺癌易感性分析[J]. *生物医学工程学杂志*, 2011, 28(3): 582-586.
- [22] 韩安娜, 徐然, 冯麟媛, 等. 胰腺癌中SMC4的表达及其临床病理学意义[J]. *中华病理学杂志*, 2023, 52(5): 504-506. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20230215-00133.
- [23] LI X D, WANG Y C, WU W, *et al.* A novel DNA damage and repair-related gene signature to improve predictive capacity of overall survival for patients with gliomas[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13): 3736-3750. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9258707/>. DOI: 10.1111/jcmm.17406.
- [24] MA R M, YANG F, HUANG D P, *et al.* The prognostic value of the expression of *SMC4* mRNA in breast cancer[J/OL]. *Dis Markers*, 2019, 2019: 2183057[2024-05-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6906798/>. DOI: 10.1155/2019/2183057.

[收稿日期] 2024-05-15

[修回日期] 2024-07-27

[本文编辑] 向正华