

本文引文格式:陈一平,李文英,李子熔,等. TSPAN 家族通过 EMT 信号通路影响肿瘤转移的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2026, 48(3): 456-462.

【医学综述】

TSPAN 家族通过 EMT 信号通路影响肿瘤转移的研究进展

陈一平¹, 李文英¹, 李子熔¹, 郭美珍¹, 廖婉淑¹, 朱小年¹, 郭雪峰¹, 谭盛葵²

(1. 桂林医科大学公共卫生学院, 广西 桂林 541199;

2. 右江民族医学院公共卫生学院, 广西 百色 533000)

摘要: 肿瘤侵袭与转移是导致患者预后不良的核心原因, 上皮-间质转化(EMT)是肿瘤细胞获得迁移侵袭能力、药物耐受与表型可塑性的关键程序, 受多条信号通路协同调控。然而, 传统研究多聚焦于胞内信号级联与转录调控, 对信号在细胞膜起始界面的整合与放大机制认识仍有限。四跨膜蛋白(TSPAN 家族)是细胞膜微区的重要组织者, 可通过形成四跨膜蛋白富集微区(TEMs)调控整合素、受体酪氨酸激酶等信号分子的空间组装与膜定位, 并参与外泌体介导的细胞间通讯。现有研究已在消化系统、呼吸系统、泌尿系统、乳腺及妇科肿瘤、血液系统肿瘤等多种类型中观察到 TSPAN 家族成员与 EMT 的关联。TSPAN 家族通过 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、Notch 等经典信号通路, 在 EMT 的启动、维持及反馈固化阶段发挥关键调控作用: 在启动阶段, TSPAN 家族通过膜微区重塑降低信号激活阈值; 在维持阶段, 与经典通路协同稳定间质表型; 在反馈固化阶段, EMT 相关转录因子及微环境因素反向塑造 TSPAN 表达, 形成正反馈环路锁定表型。从“膜结构组织—信号整合—表型输出—反馈固化”的层级视角可形成对 TSPAN-EMT 调控轴的整合性认识。该框架为深入理解肿瘤 EMT 的空间组织依赖性调控特征提供新视角, 也为靶向膜微结构的抗肿瘤转移策略提供理论参考。

关键词: TSPAN 蛋白家族; 肿瘤; 上皮间质转化; 信号调控

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2026)03-0456-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.03.019

根据肿瘤流行病学数据显示, 恶性肿瘤仍是威胁人类健康的重要疾病, 肿瘤侵袭与转移则是导致患者预后不良的核心原因之一^[1]。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤细胞获得迁移侵袭能力、药物耐受与表型可塑性的关键程序, 长期受到众多学者的广泛关注^[2]。作为多种胞外信号的整合枢纽, EMT 通过 TGF- β ^[3]、WNT^[4]等上游通路激活 SNAIL^[5]、ZEB^[6]、TWIST^[7]等核心转录因子, 将微环境信号转化为协调的转录输出, 赋予肿瘤细胞侵袭、干性、治疗抵抗及免疫逃逸等恶性表型。

近年来, 四跨膜蛋白(tetraspanin, TSPAN)家族因其独特的四跨膜结构及膜平面组织能力成为肿瘤研究的重要方向。TSPAN 家族可通过形成四跨膜蛋白富集微区(tetraspanin-enriched microdomains, TEMs)调控膜受体、整合素及信号复合体的空间分布与聚集状态; 此外, 特定的 TEMs 不仅参与细胞信号、细胞黏附、迁移、增殖和分化等各种正常细胞过程, 还参与基本的免疫功能^[8]。目前, 研究已在多种肿瘤模型中观察到 TSPAN 家族成员与 EMT 之间的关联^[8],

但现有研究往往聚焦于单一 TSPAN 成员或特定信号轴, 缺乏从膜结构组织层面对“TSPAN—信号整合—EMT 表型输出”进行系统归纳的综述性阐释。

本研究在典型信号与网络 EMT 关键分子事件的基础上, 重点归纳 TSPAN 家族成员在不同肿瘤类型中参与 EMT 调控的事实证据, 并从“膜微区组织—信号通路耦联—表型稳定”的视角构建整合性认识。本课题组旨在为理解肿瘤 EMT 的空间组织依赖性调控特征提供结构框架, 并为后续膜结构与信号整合的抗转移研究提供参考。

1 EMT: 肿瘤表型可塑性的信号整合枢纽

EMT 是肿瘤细胞获得迁移侵袭能力、实现远处转移的关键过程, 非简单的二元转换, 而是一个动态可逆的连续谱; 细胞可在完全上皮与完全间质之间呈现多种中间状态, 这种表型可塑性正是肿瘤恶性进展的核心驱动力^[9]。TGF- β /Smad 通路是诱导 EMT 的最经典通路之一。TGF- β 信号经 Smad2、Smad3 和 Smad4 介导, 调控 Snail、ZEB、Twist 等 EMT 转录因子的表达^[10], 进而影响肿瘤细胞。Wnt/ β -catenin 通路是另

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(202310601040、202510601057); 广西壮族自治区级大学生创新创业训练计划项目(202310601159、202410601153)

第一作者: 陈一平, 本科, E-mail: 19331476695@163.com

通讯作者: 谭盛葵, 博士, 教授, 博士、硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤分子流行病学, E-mail: sktan2008@sina.com

一条核心 EMT 调控轴。研究表明^[11], Wnt 信号可诱导 EMT, 从而促进肿瘤进展; 该通路可介导脑、血液、泌尿、妇科及胃肠道等多种癌症的 EMT 过程。PI3K/AKT 信号通路同样在 EMT 调控中发挥关键作用, 通过调控 E-cadherin 等上皮标志物、N-cadherin 等间质标志物及 EMT 相关转录因子(如 SNAI2、JUN/FOS 家族等), 促进肿瘤细胞获得间质表型、增强侵袭迁移能力, 并与化疗耐药密切相关^[12]。然而, 传统研究多聚焦于胞内信号级联和转录调控, 对于信号如何在膜这一起始界面被整合与放大的认识仍相对有限。近年来, 以 TSPAN 家族为代表的膜组织蛋白因其在膜微区结构中的独特作用而受到关注。研究表明^[8], TSPAN 家族可通过形成 TEMs, 进而调控上述 EMT 相关信号通路的膜近端事件。因此, TSPAN 家族可能通过整合 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin 等多条信号通路, 在 EMT 的启动、维持及表型固化中发挥关键调控作用。

2 TSPAN 家族

2.1 TSPAN 家族结构 TSPAN 家族是一类广泛存在于真核细胞质膜及胞内膜系统中的跨膜蛋白超家族。目前, 人类基因组中已鉴定出 33 个 TSPAN 家族成员, 其表达水平在不同组织以及不同发育阶段呈现出明显差异^[13]。尽管 TSPAN 整体分子量较小、结构相对简单, 并不具备典型受体或酶蛋白的功能特征, 但有研究逐渐表明, 该蛋白家族在细胞膜空间结构组织和多信号通路整合中发挥着重要枢纽作用^[14], 因此在肿瘤生物学领域受到越来越多的关注。

TSPAN 在结构上普遍由 4 个高度保守的疏水性跨膜螺旋构成, 其间形成两个胞外环, 同时 N 端和 C 端均位于胞内且长度较短。此构型虽不利于其直接参与配体识别或信号转导, 但为其在膜平面内进行横向聚集以及多蛋白复合体的组装提供了结构基础。其中, 大型胞外环(extracellular loop 2, EC2)被认为是决定不同 TSPAN 成员功能差异的重要区域^[15]。EC2 区富含高度保守的半胱氨酸残基, 通过二硫键形成稳定构象, 为 TSPAN 与整合素、受体酪氨酸激酶及其他跨膜蛋白之间的选择性相互作用提供结构基础^[8]。此外, TSPAN 胞内区存在多处可发生棕榈酰化修饰的半胱氨酸位点, 这一翻译后修饰不仅增强蛋白在脂筏样结构中的稳定定位, 也促进其参与更高阶膜微区的形成^[16]。

基于上述特征, TSPAN 逐渐被视为“膜信号组织者”, 而非传统意义上的信号受体。研究表明^[15], TSPAN 可与整合素、受体酪氨酸激酶、免疫相关分子及细胞骨架蛋白等形成 TEMs, 主要在空间层面对多条信号通路进行整合与调控。然而, TEMs 并非静止结

构, 其组分随细胞类型、微环境刺激及细胞病理状态发生动态调整。

2.2 TSPAN 家族生物学功能 在正常生理条件下, TSPAN 参与免疫细胞迁移与活化、神经系统发育、组织稳态维持及病原体感染等多种生物学过程, 表现出显著的精细调控特征^[15]。现有研究认为^[15], TSPAN 的功能多样性难以仅由其结构特征解释, 更可能源于其在细胞膜微环境中参与的信号网络状态及其动态重构过程。在不同细胞类型或生理情境下, TEMs 组成与稳定性的差异可改变 TSPAN 蛋白与整合素、受体酪氨酸激酶及下游信号分子的空间耦联方式, 进而影响信号复合体的组装模式与传递效率。另外, 低氧、炎症因子及生长因子等微环境刺激可调控 TSPAN 的表达水平、膜定位特征及翻译后修饰状态, 进而塑造其信号调节能力。上述调控对 TSPAN 在不同生物学情境下影响信号通路输出强度与持续性的特征具有决定性作用, 因此 TSPAN 更适宜被视为一种高度情境依赖的膜信号组织与调节因子, 而非具有单一方向效应的功能分子^[14]。作为外泌体膜结构的重要组成部分, 部分 TSPAN 家族成员参与外泌体的形成、分选及靶向识别过程, 这提示其功能影响范围可由单细胞膜信号调控进一步扩展至细胞间信息传递层面^[17]。

2.3 TSPAN 家族成员在肿瘤中的作用 随着对 TSPAN 家族研究的不断深化, 不同 TSPAN 成员在多种肿瘤中呈现出显著不同的表达模式及生物学功能。然而, 由于家族成员数量较多, 且各成员在不同肿瘤类型中的研究程度和证据充分性存在明显差异, 需指出并非所有 TSPAN 家族成员均在 EMT 调控中发挥同等作用, 其功能往往具有明显的情境依赖性。对于目前证据不足或结论尚不一致的成员, 本研究不作进一步展开。

2.3.1 消化系统肿瘤 在消化系统肿瘤中, TSPAN 的研究相对系统, 相关证据较为充分。已有研究表明, TSPAN1^[18]、TSPAN6^[19]、TSPAN7^[20]、TSPAN8^[21]等多个成员存在相关研究报道及差异表达。例如, TSPAN7 是唯一一种在 3 种消化道肿瘤中表达减少的蛋白。研究发现^[22], TSPAN7 在肝癌细胞中的表达明显降低, 而在胃癌和结肠癌中的表达与正常细胞无显著差异。此外, TSPAN7 的高表达不仅抑制 HCC-LM3 细胞的增殖, 还抑制其侵袭和转移。结合表 1 证据, TSPAN 成员在消化系统肿瘤中通过多条经典 EMT 相关通路发挥作用: TSPAN1 在胰腺癌中协同 WNT 通路促进转移, 提示其参与 Wnt/ β -catenin 介导的 EMT 调控; TSPAN7 通过 AMPK/mTOR 轴抑制结直肠癌恶性进展, 该轴与 EMT 代谢重编程密切相关。

2.3.2 乳腺癌及妇科肿瘤 在乳腺癌及妇科肿瘤中，TSPAN 的功能呈现出更为复杂且多样的调控模式。多项研究指出，TSPAN1^[23]、TSPAN13^[24]等家族成员在乳腺癌中与肿瘤侵袭性增强及转移风险升高密切相关，其可能通过影响细胞黏附和迁移能力，增强肿瘤细胞的运动性。据表 1 显示，TSPAN1 在乳腺癌和宫颈癌中均通过 PI3K/AKT 通路发挥促 EMT 作用，其机制涉及下调 E-cadherin、上调 N-cadherin 及调控细胞外基质重塑。此外，TSPAN4 在乳腺导管原位癌中通过调控 WNT 通路影响免疫微环境，间接驱动 EMT 相关进展，提示 TSPAN 成员可通过免疫逃逸与 EMT 的耦联机制参与肿瘤恶性演进。

2.3.3 呼吸系统及泌尿系统肿瘤 在呼吸系统及泌尿系统肿瘤中，关于 TSPAN 的研究相对分散，但总体上呈现出双向调控的特点。在非小细胞肺癌中，部分 TSPAN 成员被认为参与肿瘤细胞迁移和侵袭过程，其高表达常与肿瘤进展相关^[25]；而在膀胱癌^[26]和前列腺癌^[27]中，TSPAN 被提示在抑制侵袭和转移方面发挥作用。表 1 证据揭示了 TSPAN 成员在呼吸系统肿瘤中调控 EMT 的多样性机制：TSPAN8 通过维持癌症干细胞特性间接支持 EMT；TSPAN12 作为 EMT 相关预后基因，其表达异常直接关联 EMT 进程；TSPAN15 则通过 Notch1 通路直接驱动 EMT，体现了 TSPAN 家族通过不同信号轴整合 EMT 调控的网络化特征。

2.3.4 血液系统肿瘤 相较实体瘤，TSPAN 在血液

系统肿瘤中的研究仍处于起步阶段。目前有限的研究主要集中于部分 TSPAN 成员在白血病和淋巴瘤中的表达特征，其在调控肿瘤细胞黏附、迁移及微环境相互作用中的潜在作用逐渐受到关注。其中 TSPAN32 受 MYC/TCF3-ID3 轴调控，在各亚型 B 细胞淋巴瘤中下调并发挥抑癌效应^[28]。但由于样本量和研究深度有限，其具体分子机制尚不明确，仍需更多系统性研究加以验证。尽管 EMT 概念在血液系统肿瘤中较少直接使用，但肿瘤细胞获得迁移能力及微环境适应性的过程与实体瘤 EMT 具有相似性。表 1 总结了 TSPAN 成员在实体瘤中调控整合素信号（如 TSPAN7 在骨肉瘤中与整合素 β 1 结合激活 FAK-Src-Ras-ERK1/2 通路）、细胞骨架重塑及外泌体生成（如 TSPAN8 参与外泌体生成）的机制，据此推测 TSPAN 成员在血液系统肿瘤中或许可通过类似方式影响白血病细胞的骨髓归巢与耐药性，这一过程可视为“EMT 样”表型转化。总体而言，近年研究进展显示，TSPAN 家族成员在不同肿瘤类型中呈现出明显的表达异质性和功能多样性。研究较为深入的成员在多种实体瘤中被证实与肿瘤进展密切相关，而其他成员的作用则更多表现为肿瘤类型和微环境依赖性。通过按肿瘤类型和生物学功能对 TSPAN 家族成员进行整合分析，有助于避免简单罗列基因所带来的碎片化问题，也为后续从整体信号网络层面理解 TSPAN 蛋白在肿瘤发生发展中的作用提供了更清晰的逻辑框架。

表 1 TSPAN 主要成员通过 EMT 相关信号轴影响肿瘤侵袭转移的研究概览

TSPAN 成员	肿瘤类型	调控的信号通路	对 EMT 及肿瘤转移的影响	关键分子机制
TSPAN1	胰腺癌	WNT-CTNNB1	调控自噬与 WNT 通路协同促进转移	通过 MIR454-FAM83A 轴调控自噬，协同 WNT 通路促进癌变 ^[29]
	乳腺癌	PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin	促进 EMT，增强侵袭与迁移	下调 E-cadherin，上调 N-cadherin；TSPAN1 下调可抑制 PI3K/AKT 磷酸化 ^[30] ；上调则影响 Wnt/ β -catenin 通路 ^[31]
	宫颈癌	PI3K/AKT、EGFR/MAPK/ERK	促进 EMT、侵袭、迁移及远处转移	上调基质金属蛋白酶，调控 EPCs 功能、重塑细胞外基质 ^[32]
	甲状腺乳头状癌	PI3K/AKT	抑制 EMT、增殖与迁移	TSPAN1 低表达，协同 PTEN 下调，发挥抑癌作用 ^[33]
TSPAN4	胰腺癌	PI3K/Akt	促进胰腺癌细胞迁移、侵袭，诱导 EMT 相关恶性表型，加速肿瘤转移	TSPAN4 高表达，降低可降低癌细胞增殖迁移能力 ^[29]
	乳腺导管原位癌	WNT	参与乳腺导管原位癌免疫微环境调控，免疫逃逸间接驱动 EMT 进程向浸润性导管癌进展、增加转移风险	为乳腺导管原位癌差异表达基因 (DEG)，通过调控肿瘤微环境影响免疫逃逸，间接参与 EMT 相关的乳腺导管原位癌恶性进展过程 ^[34]
	胶质母细胞瘤	整合素相关通路	参与迁移小体形成，释放 ECM 相关因子；稳定 EGFR 激活其下游通路，促进 GBM 细胞增殖、迁移及 EMT 相关恶性进展，增强肿瘤致瘤性	TSPAN4 敲低可升高 PD-L1；迁移小体释放 PAK4、LAMA4 结合整合素，形成促侵袭正反馈 ^[35] ；且与 EGFR 直接相互作用维持其稳定性以激活下游通路、促进 GBM 进展 ^[36]
TSPAN7	结直肠癌	STK11/AMPK/mTOR 轴 (间接调控 EMT 相关增殖迁移)	在结直肠癌中低表达，上调可抑制结直肠癌细胞迁移、侵袭及 EMT 相关恶性进展	调控 STK11/AMPK/mTOR 轴，激活 AMPK、下调 mTORC1 磷酸化，抑制结直肠癌细胞增殖迁移，参与细胞物质交换调控 ^[20]
	胶质母细胞瘤	MAPK、钙通道相关通路	低表达于胶质母细胞瘤，关联高恶性、差预后，促进免疫抑制，低表达者更易从抗 PD-1 治疗获益	TSPAN7 低表达致 Ca^{2+} 内流增加，促肿瘤增殖迁移，调控细胞骨架及免疫浸润，关联免疫检查点表达 ^[37]
	骨肉瘤	FAK-Src-Ras-ERK1/2 (与整合素 β 1 相互作用)	高表达促 EMT、增殖及转移，敲低则抑制	TSPAN7 与整合素 β 1 结合调控其蛋白水平，激活相关通路，上调 EMT 标志物，Ras 抑制剂可逆转其促转移作用 ^[38]

表 1(续) 主要 TSPAN 成员通过 EMT 相关信号轴影响肿瘤侵袭转移的研究概况

TSPAN 成员	肿瘤类型	调控的信号通路	对 EMT 及肿瘤转移的影响	关键分子机制
TSPAN8	肺腺癌	未明确具体通路;参与细胞黏附、信号传导及外泌体生成	TSPAN8 高表达于 LUAD,为致癌基因,促进 EMT、肿瘤转移及化疗耐药	TSPAN8 是 LUAD 预后特征 LCaMPs 的膜相关基因,高表达于肿瘤区域,调控癌症干细胞相关基因,促进细胞黏附侵袭,关联患者预后 ^[39]
	黑色素瘤	EMT-TFs(ZEB1)	细胞硬度降低促进 EMT、侵袭转移与免疫逃逸;软细胞更易逃避免疫杀伤,高硬度细胞可增强免疫敏感性	ZEB1 上调 Tspan8 调控细胞硬度与侵袭,Tspan8 抑制可逆转 ZEB1 诱导的硬度下降;Tspan8 联合硬度调控或可增强免疫治疗效果;驱动 EMT,耦合 MRTF/YAP-TAZ 及肌动蛋白重塑 ^[40]
TSPAN9	肝癌	ERK1/2 通路	TSPAN9 低表达于肝细胞癌,过表达可抑制细胞增殖、转移及 EMT 进展,低表达提示不良预后	TSPAN9 为抑癌基因,受 AL139383.1/hsa-miR-9-5p 轴调控,通过 ERK1/2 通路发挥作用,关联免疫检查点及 CD4 ⁺ T 细胞,可作为免疫标志物 ^[41]
	骨肉瘤	FAK-Ras-ERK1/2、与整合素 β 1 相互作用	在肿瘤中高表达,敲低抑制细胞增殖、迁移侵袭,过表达促进转移及 EMT,发挥致癌作用	TSPAN9 与整合素 β 1 直接结合,激活 FAK-Ras-ERK1/2 通路,上调 FN1 及 EMT 标志物(N-钙黏蛋白、波形蛋白等),促进 OS 细胞 EMT 及转移 ^[42]
TSPAN12	肝癌	Wnt/ β -catenin、受 METTL3 介导的 m6A 修饰调控	lnc-TSPAN12 高表达于肝细胞癌,促进 EMT、细胞侵袭转移及肝转移,关联低生存率	METTL3 通过 m6A 稳定 lnc-TSPAN12,其作为支架增强 SENP1-EIF31 相互作用,抑制 EIF31 降解并激活 Wnt/ β -catenin 通路,驱动 EMT 和转移 ^[43]
	肺腺癌(早期)	TGF β 、KRAS、Wnt/ β -catenin	在肺腺癌中低表达,敲低促进细胞增殖迁移,关联 EMT 及肺腺癌(早期)早期复发	TSPAN12 是 EMT 相关预后基因,参与肺腺癌(早期)侵袭转移,表达异常关联 EMT 与早期复发,可作为复发预测靶点 ^[44]
TSPAN15	肝内胆管癌	Notch1、受 Tspan15-ADAM10 调控	Tspan15 高表达于肝内胆管癌,促进 EMT、转移及化疗耐药,提示不良预后	Tspan15 介导 m-ADAM10 膜转位并激活 ADAM10,剪切 Notch1 使其活化,诱导 EMT 和 CSC 样特性,增强 ICC 侵袭性与耐药性 ^[45]
TSPAN31	胶质瘤	PI3K/AKT	高表达促增殖、侵袭、EMT 及免疫抑制,提示不良预后	TSPAN31 激活 PI3K/AKT 通路,诱导 EMT,可作为预后标志物与治疗靶点 ^[46]
	甲状腺乳头状癌	Wnt/ β -Catenin、NF- κ B/TNF α	高表达与甲状腺乳头状癌的 TMB、MSI 相关,提示为晚期甲状腺乳头状癌标志物,可作为免疫治疗潜在靶点	高表达参与甲状腺乳头状癌进展,是晚期甲状腺乳头状癌标志物及免疫治疗潜在靶点 ^[47]

3 TSPAN-EMT-信号通路轴在肿瘤进展中的关联机制

3.1 启动阶段:TSPAN 通过膜微区重塑降低 EMT 信号激活阈值 EMT 的发生始于细胞膜层对外界刺激信号的感知与整合,因此膜结构的调控在 EMT 启动阶段具有重要作用。TSPAN 家族不直接诱导 EMT 相关基因转录,而是通过形成 TEMs 重塑整合素、受体酪氨酸激酶及相关信号复合体的空间分布,降低 EMT 信号通路的激活阈值,从而增强肿瘤细胞对微环境刺激的敏感性^[8]。

3.1.1 TSPAN 介导的膜信号放大效应与 EMT 启动敏感性提升 在多种实体瘤中,TSPAN 表达增高常伴随 EMT 表型出现。表 1 显示,TSPAN1 在乳腺癌和宫颈癌中通过增强 PI3K/AKT 及 EGFR/MAPK/ERK 通路的持续活化,抑制 E-cadherin 表达并诱导间质标志物上调^[30,32]。此过程表明,TSPAN1 在 EMT 早期通过稳定促 EMT 信号分子的膜定位,使肿瘤细胞对外源刺激更敏感,进而降低 EMT 启动阈值。

3.1.2 TSPAN-整合素轴在细胞骨架重塑中的作用 类似的调控模式亦见于 TSPAN8 和 TSPAN7。表 1 表明,TSPAN8 在黑色素瘤中通过调控 ZEB1 影响细胞硬度,驱动 EMT 并耦合 MRTF/YAP-TAZ 及肌动蛋白重塑^[40];TSPAN7 在骨肉瘤中与整合素 β 1 结合,激活

FAK-Src-Ras-ERK1/2 通路,上调 EMT 标志物^[38]。这些证据提示,TSPAN 成员通过调控整合素介导的细胞骨架重塑,为 EMT 启动提供结构基础。

3.2 维持阶段:TSPAN 与经典信号通路协同稳定 EMT 程序 在 EMT 维持阶段,TSPAN 家族通过与多条经典 EMT 相关信号通路协同作用,共同参与 EMT 程序的稳定和扩展^[8]。

3.2.1 TSPAN-Wnt/ β -catenin 轴与间质表型的长期维持 Wnt/ β -catenin 信号通路是 EMT 维持阶段的重要调控轴。表 1 显示,TSPAN1 在胰腺癌中通过协同 WNT-CTNNB1 通路促进癌变与转移^[29];TSPAN12 在肝癌中作为支架增强 SENP1-EIF3I 相互作用,激活 Wnt/ β -catenin 通路,驱动 EMT 和转移^[43]。此外,TSPAN4 在乳腺导管原位癌中通过调控 WNT 通路影响免疫微环境,间接驱动 EMT 相关进展^[34]。这些证据表明,TSPAN 成员通过增强 β -catenin 的核转位效率及信号输出强度,使肿瘤细胞长期维持间质样特征。

3.2.2 TSPAN 家族增强 TGF- β 及 Notch 信号持续性的正反馈机制 TGF- β 和 Notch 信号在 EMT 维持和扩展中发挥关键作用。表 1 显示,TSPAN15 在肝内胆管癌中介导 ADAM10 膜转位并激活 ADAM10,剪切 Notch1 使其活化,诱导 EMT 和癌症干细胞样特性^[45];TSPAN12 在早期肺腺癌中作为 EMT 相关预后基因,

其表达异常关联 TGF-β 及 Wnt/β-catenin 通路^[44]。提示 TSPAN 可能通过正反馈放大 TGF-β 及 Notch 驱动的 EMT 过程。

3.2.3 PI3K/AKT 信号在 EMT 维持中的生存支持作用 PI3K/AKT 通路通过抑制细胞凋亡、增强存活能力,从而支持间质表型稳定。表 1 显示,TSPAN1 在乳腺癌和宫颈癌中通过 PI3K/AKT 通路促进 EMT^[30,32];TSPAN4 在胰腺癌中通过 PI3K/AKT 通路促进癌细胞迁移侵袭及 EMT 相关恶性表型^[29];TSPAN31 在胶质瘤中激活 PI3K/AKT 通路诱导 EMT^[46]。TSPAN 对该通路的持续激活有助于已发生 EMT 的肿瘤细胞获得生存优势,从而促进侵袭性和转移潜能的逐步积累。

3.3 反馈与固化阶段:EMT 信号通路反向塑造 TSPAN 表达实现表型锁定 EMT 发生后常伴随 TSPAN 家族表达谱及功能状态的重塑。已有研究表明^[8],EMT 相关信号通路可通过转录调控及翻译后修饰对 TSPAN 进行反向塑造,从而促进 EMT 表型的长期稳定。

3.3.1 EMT-TFs 对 TSPAN 成员的转录调控 表 1 显示,在黑色素瘤中,ZEB1 可直接上调 Tspan8 表达,调控细胞硬度与侵袭;Tspan8 抑制可逆转 ZEB1 诱导的硬度下降^[40]。这一发现揭示了 EMT 核心转录因子与 TSPAN 成员之间的直接调控联系,形成“EMT-TFs→TSPAN 上调→EMT 信号增强”的正反馈环路。

3.3.2 信号通路介导的 TSPAN 表达重塑 在 Wnt/β-catenin 及 TGF-β 信号长期激活下,多种 TSPAN 成员表达水平显著上调。据表 1 显示,TSPAN12 在肝癌中受 METTL3 介导的 m6A 修饰调控稳定表达,进而增强 Wnt/β-catenin 通路输出^[43];TSPAN15 在肝内胆管癌中受 Notch1 通路调控,同时其本身又介导 ADAM10 激活 Notch1,形成双向调控环路^[45]。这种相互调控使 TSPAN 在膜微区中的富集与稳定组装得到促进,进一步改变膜信号平台特性,降低肿瘤细胞对 EMT 信号的响应阈值。

3.3.3 微环境因素对 TSPAN-EMT 耦联的强化作用 低氧、炎症等微环境因素可同时诱导 EMT 发生与 TSPAN 上调。表 1 显示,TSPAN9 在肝癌中受 AL139383.1/hsa-miR-9-5p 轴调控,通过 ERK1/2 通路发挥作用,关联免疫检查点及 CD4⁺ T 细胞^[41];TSPAN1 在甲状腺乳头状癌中低表达,协同 PTEN 下调发挥抑癌作用^[33]。这些证据提示,TSPAN-EMT 耦联机制使肿瘤细胞在复杂微环境中仍保持迁移和侵袭能力,成为肿瘤适应性进化的重要分子基础。

3.4 TSPAN-EMT-信号通路轴的层级化整合认识 综合表 1 证据及上述分析,可形成“膜结构组织—信号

整合—表型输出—反馈固化”的层级化认识框架:在启动阶段,TSPAN 通过 TEMs 组织降低 EMT 信号激活阈值(如 TSPAN1 稳定促 EMT 信号分子膜定位);在维持阶段,TSPAN 与 Wnt/β-catenin、TGF-β/Notch、PI3K/AKT 等通路协同作用,稳定 EMT 程序输出(如 TSPAN12 增强 β-catenin 核转位,TSPAN15 激活 Notch1);在反馈与固化阶段,EMT 信号通路及微环境因素反向调控 TSPAN 表达,形成正反馈环路锁定 EMT 表型(如 ZEB1 上调 TSPAN8,TSPAN12 受 m6A 修饰稳定表达)。上述模型基于不同肿瘤体系的结构化归纳。在不同 TSPAN 成员、肿瘤分子背景及微环境压力下,该轴中关键节点的权重与耦联方式可能存在显著差异。未来需结合单细胞与空间组学、膜微区成像及信号动力学分析等技术,系统解析 TSPAN 相关膜微区在 EMT 不同阶段的动态特征。

4 讨论与展望

随着对 EMT 调控机制的研究不断深化,其理论框架已由以单一信号通路为核心的线性模型向强调多通路协同、反馈调节及空间组织依赖的网络化模式转化。TSPAN 家族通过介导 TEMs 的形成,参与促 EMT 信号复合体的空间组装与稳定输出,在 EMT 的启动、维持及表型固化过程中发挥“信号整合节点”的作用。这不仅有助于从膜结构组织层面理解 EMT 表型可塑性的形成机制,也为传统以单通路为中心的调控模型提供了重要补充。

TSPAN 成员在 EMT 调控中的作用具有显著的情境依赖性,其功能结果取决于肿瘤类型、分子分型、膜微区组成以及下游信号网络状态。因此,TSPAN 蛋白更可能通过调节多条信号通路的空间耦联方式,影响 EMT 程序的整体输出强度与稳定性。在转化研究中,围绕 TSPAN 介导的膜结构组织与信号整合过程进行调控,比单一 EMT 信号轴的直接干预更可能为限制肿瘤细胞侵袭性和表型可塑性提供新的研究方向。因此,未来需结合单细胞与空间组学、膜微区成像及信号动力学分析等技术,系统解析 TSPAN 相关膜微区在 EMT 不同阶段的动态特征,进而更全面地评估其潜在的生物学价值与临床应用前景。

参考文献:

[1] SCHWARTZ S M. Epidemiology of cancer[J]. Clin Chem, 2024,70(1):140-149.
[2] ZHANG Y E,STUELTEN C H. Alternative splicing in EMT and TGF-β signaling during cancer progression[J]. Semin Cancer Biol,2024,101:1-11.
[3] FANG Z Q,ZHANG W T,WANG H Z,et al. *Helicobacter pylori* promotes gastric cancer progression by activating the TGF-β/Smad2/EMT pathway through HKDC1 [J].

- Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 453.
- [4] ZHAO H, MING T Q, TANG S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 144.
- [5] XU X Y, ZHUANG X F, YU H W, et al. FSH induces EMT in ovarian cancer *via* ALKBH5-regulated Snail m6A demethylation[J]. Theranostics, 2024, 14(5): 2151-2166.
- [6] PARK M K, LEE H, LEE C H. Post-translational modification of ZEB family members in cancer progression[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 15127.
- [7] LI Q, LIU Y, ZHI R H, et al. The prognostic significance of twist in pancreatic cancer and its role in cancer promotion through the regulation of the immune microenvironment and EMT mechanisms [J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 593.
- [8] ZHANG Y Z, PAN C W, WANG S J, et al. Distinctive function of tetraspanins: implication in viral infections[J]. Virulence, 2025, 16(1): 2474188.
- [9] LAMPROPOULOU D I, PAPADIMITRIOU M, PAPADIMITRIOU C, et al. The role of EMT-related lncRNAs in ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10079.
- [10] WANG X C, EICHHORN P J A, THIERY J P. TGF- β , EMT, and resistance to anti-cancer treatment[J]. Semin Cancer Biol, 2023, 97: 1-11.
- [11] XUE W H, YANG L, CHEN C X, et al. Wnt/ β -catenin-driven EMT regulation in human cancers[J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 79.
- [12] ZHOU X, HAN J S, ZUO A N, et al. THBS2⁺ cancer-associated fibroblasts promote EMT leading to oxaliplatin resistance *via* COL8A1-mediated PI3K/AKT activation in colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 282.
- [13] HEMLER M E. Tetraspanin proteins promote multiple cancer stages[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(1): 49-60.
- [14] TERMINI C M, GILLETTE J M. Tetraspanins function as regulators of cellular signaling[J]. Front Cell Dev Biol, 2017, 5: 34.
- [15] ZHANG H H, SONG Q H, SHANG K W, et al. Tspan protein family: focusing on the occurrence, progression, and treatment of cancer[J]. Cell Death Discov, 2024, 10: 187.
- [16] YANG X W, KOVALENKO O V, TANG W, et al. Palmitoylation supports assembly and function of integrin-tetraspanin complexes[J]. J Cell Biol, 2004, 167(6): 1231-1240.
- [17] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [18] SUWATTHANARAK T, THANORMJIT K, SUWATTHANARAK T, et al. Spatial transcriptomic profiling of tetraspanins in stage 4 colon cancer from primary tumor and liver metastasis[J]. Life, 2024, 14(1): 126.
- [19] WANG ZY, LI XH, WANG J, et al. Comprehensive molecular characterization of high-stemness gastric cancer cells using single-cell transcriptomics, spatial mapping, and machine learning[J]. npj Precis Oncol, 2025, 9: 400.
- [20] WENG T, HONG F F. TSPAN7 functions as an antitumor agent through the STK11/AMPK/mTOR axis in colorectal cancer[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2025, 2025(1): 5209381.
- [21] ASIF P J, BORGHUIS L H, VAN HOOFF S R, et al. Mesenchymal colorectal cancers secrete vesicles with unique cargo that can be used for liquid biopsy based diagnostics[J]. J Extracell Vesicles, 2025, 14(11): e70171.
- [22] QI Y Y, LI H, LV J, et al. Expression and function of transmembrane 4 superfamily proteins in digestive system cancers[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20(1): 314.
- [23] LIU X J, ZHANG J H, ZHAO J, et al. TSPAN1 overexpression as an indicator of poor prognosis in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(8): 4159-4171.
- [24] MENDONÇA J B, FERNANDES P V, FERNANDES D C, et al. Unlocking overexpressed membrane proteins to guide breast cancer precision medicine[J]. Cancers, 2024, 16(7): 1402.
- [25] ZHANG Y, WANG C L, XU Y T, et al. Tetraspanin 3 promotes NSCLC cell proliferation via regulation of β 1 integrin intracellular recycling[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 124.
- [26] HAO Y N, WANG C H, XU D F. Identification and validation of a novel prognostic model based on platinum resistance-related genes in bladder cancer [J]. Int Braz J Urol, 2023, 49(1): 61-88.
- [27] WU J. Developing prognostic models for cholesterol-related genes linked with immune infiltration in prostate cancer[J]. Front Genet, 2025, 16: 1604113.
- [28] SCUDERI G, MANGANO K, LEONE G M, et al. TCF3 and ID3 regulate TSPAN32 expression in Burkitt lymphoma[J]. Scand J Immunol, 2025, 102(1): e70040.
- [29] HU Q W, CHEN J L, LIU Y, et al. TSPAN4(+) fibroblasts coordinate metastatic niche assembly through miRasome-driven metabolic reprogramming and stromal-immune crosstalk in pancreatic adenocarcinoma[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1594879.
- [30] WU Y G, CHEN W X, GONG Y F, et al. Tetraspanin 1 (TSPAN1) promotes growth and transference of breast cancer cells via mediating PI3K/Akt pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10761-10770.
- [31] VIEDMA-RODRÍGUEZ A R, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ M G, FLORES-LÓPEZ L A, et al. High glucose promotes cisplatin chemoresistance in MDA-MB-231 breast cancer derived cells through changes in gene expression and multiple signaling pathways[J]. Biomed Rep, 2025, 23(6): 186.
- [32] LI Y M, LIN Z H, LIN G Y, et al. Revolutionizing cervical

cancer treatment: single-cell sequencing of TSPAN1 + tumor EPCs and immune checkpoints to assess drug sensitivity and optimize therapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1574174.

[33] ABOOSHAHAB R,ZARKESH M,SAMENI M, et al. Expression of TSPAN1 and its link to thyroid nodules: one step forward on the path to thyroid tumorigenesis biomarkers[J]. *BMC Cancer*,2024,24(1):1414.

[34] MO C Q,XIE R W,LI W W, et al. Integration of eQTL and GEO datasets to identify genes associated with breast ductal carcinoma *in situ* [J]. *Curr Issues Mol Biol*,2025, 47(9):747.

[35] HUANG Z,WANG M,CHEN Y T, et al. Glioblastoma-derived migrasomes promote migration and invasion by releasing PAK4 and LAMA4[J]. *Commun Biol*,2025,8: 91.

[36] DONG Y B,TANG X L,ZHAO W H, et al. TSPAN4 influences glioblastoma progression through regulating EGFR stability[J]. *iScience*,2024,27(8):110417.

[37] CHEN L,LIU H W,LI Y W, et al. Functional characterization of TSPAN7 as a novel indicator for immunotherapy in glioma[J]. *Front Immunol*,2023,14:1105489.

[38] SHAO S J,PIAO L H,GUO L W, et al. Tetraspanin 7 promotes osteosarcoma cell invasion and metastasis by inducing EMT and activating the FAK-Src-Ras-ERK1/2 signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*,2022,22(1):183.

[39] TU B,WU J,ZHANG W, et al. A novel cancer-associated membrane signature predicts prognosis and therapeutic response for lung adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 25482.

[40] RUNEL G,LOPEZ-RAMIREZ N,BARBOLLAT-BOUT RAND L, et al. Cancer cell biomechanical properties accompany Tspan8-dependent cutaneous melanoma invasion [J]. *Cancers*,2024,16(4):694.

[41] XU L,YAN B Y,YAO Z N, et al. TSPAN9 inhibits malignant progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Cancer Res*,2025,14(7):4046-4057.

[42] SHAO S J,PIAO L H,WANG J S, et al. Tspan9 induces EMT and promotes osteosarcoma metastasis *via* activating FAK-ras-ERK1/2 pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:774988.

[43] LI B,XIONG X Z,XU J R, et al. METTL3-mediated m6A modification of lncRNA TSPAN12 promotes metastasis of hepatocellular carcinoma through SENP1-depentence SUMOylation of EIF3I [J]. *Oncogene*, 2024, 43 (14): 1050-1062.

[44] HAN Y,WONG F C,WANG D, et al. An *In silico* analysis reveals an *EMT*-associated gene signature for predicting recurrence of early-stage lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Inform*,2022,21:11769351221100727.

[45] YOSHIKUMI A,KUBOKI S,TAKAYASHIKI T, et al. Tspan15-ADAM10 signalling enhances cancer stem cell-like properties and induces chemoresistance *via* Notch1 activation in ICC[J]. *Liver Int*,2023,43(10):2275-2291.

[46] TONG H,ZHANG A B,SHI Y P, et al. TSPAN31 activates EMT through the PI₃ K/AKT signaling pathway to promote glioma progression[J]. *Neurochem Res*,2025,50 (3):192.

[47] WANG K,LI H M,ZHAO J Y, et al. Potential diagnostic of lymph node metastasis and prognostic values of TM4SFs in papillary thyroid carcinoma patients[J]. *Front Cell Dev Biol*,2022,10:1001954.

收稿日期:2026-02-06;修回日期:2026-03-16
(本文编辑 钟琳)