LIV-1 蛋白靶向药物对乳腺癌的作用机制及其临床应用

李洋洋[1]，刘湘林[2]，李恒宇[1]*
（1. 海军军医大学第一附属医院甲状腺乳腺外科，上海 200433；2. 中国人民解放军联勤保障部队第921医院普外科，湖南长沙 410003）

摘要：锌离子转运体 LIV-1 蛋白（又称 SLC39A6、ZIP6）定位于细胞膜，含有多个组氨酸富集的跨膜结构域，参与调控乳腺癌的发生发展、侵袭转移及上皮 - 间质转化通路，在多癌种中兼具诊断标志物与潜在治疗靶点的价值。随着抗体 - 药物偶联物在乳腺癌靶向治疗中取得突破，针对 LIV-1 蛋白靶向药物的研发及临床应用探索成为新的热点。文章从 LIV-1 蛋白靶向药物的构效关系、病理机制及肿瘤微环境调控等方面，综述其在乳腺癌及其他恶性肿瘤中的研究进展与治疗转化价值，以期为创新相关疾病的治疗策略提供理论依据。

关键词：LIV-1 蛋白；靶向药物；锌离子转运体；乳腺癌；抗体 - 药物偶联物
中图分类号：R730.2；R96 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2026）05-0582-007
引用：李洋洋, 刘湘林, 李恒宇. LIV-1 蛋白靶向药物对乳腺癌的作用机制及其临床应用[J]. 世界临床药物, 2026, 47（5）: 582-588. DOI：10.13683/j.wph.2026.05.019

Mechanism of action and clinical application progress of LIV-1 protein-targeted drugs in breast cancer

LI Yangyang[1], LIU Xianglin[2], LI Hengyu[1]*
（*1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of General Surgery, The 921st Hospital of the Joint Logistics Support Force of The Chinese People's Liberation Army, Changsha 410003, Hunan Province, China*）

Abstract: The zinc ion transporter LIV-1 protein (also known as SLC39A6, ZIP6) is localized on the cell membrane and contains multiple histidine-rich transmembrane domains. It participates in regulating the occurrence, development, invasion, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition pathway of breast cancer, holding value as both a diagnostic marker and a potential therapeutic target in multiple cancers. With the breakthrough of antibody-drug conjugates in targeted therapy for breast cancer, the development and clinical application of LIV-1 protein-targeted drugs have become a new hotspot. This article reviews the research progress and therapeutic translational value of LIV-1 protein-targeted drugs in breast cancer and other malignancies from the perspectives of structure-activity relationship, pathological mechanisms, and tumor microenvironment regulation, aiming to provide a theoretical basis for innovating treatment strategies for related diseases.

Key words: LIV-1 protein; targeted drugs; zinc ion transporter; breast cancer; antibody-drug conjugates

细胞膜脂质双分子层是物质运输与细胞通讯的关键功能界面[1]。LIV-1 蛋白定位于细胞膜上，属于 LZT 锌转运蛋白亚家族，自利物浦大学研究者首次在雌激素信号通路中发现该基因后[2-3]，其在乳腺癌淋巴结转移中的病理意义逐步明确。LIV-1 蛋白具有特征性拓扑结构：八跨膜螺旋构成转运通道，其中第五螺旋上的 H-E-X-X-P-H-E-X-G-D（X 为可变氨基酸）序列通过锌离子配位驱动转运，*N*- 端组

收稿日期：2025-12-20
作者简介：李洋洋，住院医师，研究方向：乳腺癌及乳腺癌肝转移的基础研究。
通信作者：李恒宇，副主任医师，研究方向：甲状腺与乳腺疾病的临床诊治及基础研究，乳腺癌肝转移及*BRCA*基因突变乳腺癌的研究与治疗。

氨酸簇参与构象动态调节，胞外段 C-P-A-L-L-Y 模序及多种翻译后修饰共同调控亚细胞定位与转运效率[4-5]。作为锌稳态调控因子，LIV-1 蛋白可通过上皮 - 间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）途径重塑肿瘤微环境，并整合多维度信号网络影响恶性肿瘤演进[6-7]。LIV-1 蛋白在 ER 阳性乳腺癌中的特征性表达图谱，赋予其作为预后评估标志物的价值，也为新型抗体 - 药物偶联物（antibody-drug conjugate，ADC）的研发提供了方向[8]。随着肿瘤精准治疗技术革新及第三代 ADC 的突破，LIV-1 蛋白靶向策略已逐步从基础研究迈向转化医学阶段[9-10]。本综述将剖析 LIV-1 蛋白的三维构效关系及多层次调控网络，重点阐述其在乳腺癌侵袭转移中的分子时钟机制，并系统评述该靶点在实体瘤治疗中的最新研发成果与转化价值。

1 LIV-1 的功能与调节

1.1 分子结构与生物学功能

作为 LZT 亚家族的九个人类同源蛋白之一，LIV-1 具有该家族典型的结构特征：包含 8 个跨膜结构域，其中第 5 个跨膜结构域含有高度保守的 H-E-X-X-P-H-E-X-G-D 特征序列，该基序的三维构象可适配锌离子的空间结合需求；分布于 *N*- 端和跨膜连接环区的多个组氨酸簇，为锌离子的捕获与跨膜转移提供了理想的分子架构。研究[11-12]表明，跨膜通道调控元件 C-P-A-L-L-Y 可能通过构象变化调节通道的开闭，决定锌离子的流动方向。该蛋白在维持胞内锌稳态中发挥核心作用，通过介导锌离子从细胞间隙或胞内储库向细胞质基质的定向转运，直接调控锌离子相关的信号级联反应，这一机制已通过同位素示踪实验证实。

锌是维持细胞正常机能的关键金属元素，参与核酸合成、酶活性调控及细胞命运决定的级联反应，多种生理因素（如激素水平、氧化应激、能量代谢）协同调节 LIV-1 转录水平，进而调控免疫应答、神经突触信号转导效率及肿瘤异质性演变，影响疾病进程[13-14]。ZIP 家族和 ZnT 反向转运系统构成锌稳态的双向调节网络，二者协同形成精密的离子调控体系。在乳腺肿瘤微环境中，LIV-1 异常高表达与细胞内锌超载呈空间共定位，且与肿瘤血管生成和基质重塑密切相关；在系统性锌缺乏条件下，该蛋白通过调节上皮 - 间质转化信号轴发挥稳态修复功能[15-16]。上述研究从亚细胞层面阐明了 LIV-1 在锌代谢网络中的枢纽地位，为解析恶性肿瘤代谢重编程提供了新视角[17]。

1.2 LIV-1 介导的信号通路

LIV-1 蛋白通过调控多条信号通路参与多种病理过程，在上皮间质转化调控中具有独特的生物学价值。EMT 作为胚胎发育与组织再生的关键机制，其与肿瘤转移的相关性已成为研究重点[18]。日本安诺团队利用胰腺癌细胞模型首次揭示，LIV-1 在 EMT 进程中承担桥梁分子作用，既作为 STAT3 信号通路下游的效应分子，又调控锌指转录因子 Snail 的核定位[19]。Snail 是触发 EMT 的核心开关，该发现为阐释胰腺癌侵袭表型提供了关键线索。瑞典霍格斯特兰德团队在 MCF-7 乳腺癌细胞系中发现，LIV-1 过表达明显抑制糖原合成酶激酶（glycogen synthase kinase，GSK）-3β 的活化[20]；Lue 等[21]在前列腺癌模型中发现，LIV-1 通过上调基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）2/9 表达促进表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）受体激活，加快 EMT 级联反应。中国科研团队在宫颈癌研究中通过抑制实验[22]说明，LIV-1 可借助胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）1/2-Snail/Slug 信号轴调控肿瘤细胞侵袭行为。LIV-1 的调控网络已超出 EMT 范畴：乌克兰敏琴科团队利用 U87 胶质瘤细胞证实，抑制肌醇需求酶 1（Inositol-Requiring Enzyme 1，IRE1）信号酶可特异性改变 LIV-1 表达水平，首次建立二者分子联系[23]；后续研究还指出，LIV-1 与线粒体葡萄糖调节蛋白 E 样蛋白 1（mitochondrial glucose-regulated

protein E-like protein 1，GRPEL1）构成的调控轴通过与蛋白磷酸酶 2A-B55α 全酶（protein phosphatase 2A holoenzyme B55α，PP2A-B55α）和凋亡诱导因子交互作用，在全基因组应激反应中同时控制有丝分裂退出和细胞死亡程序，为阐明细胞命运抉择机制开拓了新方向[24]。当前研究虽已指出部分作用通路，但 LIV-1 涉及的分子网络仍存在大量未知领域。

2 LIV-1 在疾病中的研究进展

2.1 LIV-1 在乳腺癌中的研究进展

2.1.1 LIV-1 在乳腺癌中的重要作用

全球女性恶性肿瘤流行病学调查[25]表明，乳腺癌发病率长期居首位，不仅损害生命健康，还消耗大量公共卫生资源并增加家庭照护负担。分子生物学研究显示，乳腺癌病灶中锌元素异常富集，且与 LIV-1 锌离子跨膜转运蛋白的活跃表达紧密关联，为剖析其致病机制提供了关键线索[26]。

1988 年，曼宁团队在解析 MCF-7 乳腺癌细胞分子特征时，首次克隆出受雌激素调控的 LIV-1 膜蛋白[27]；德雷斯曼课题组运用基因表达谱技术验证了雌激素应答元件对 LIV-1 启动子的直接调控[28]；埃尔 - 塔纳米团队则发现胰岛素生长因子通路可独立诱导 MCF-7 细胞中该蛋白高表达[29]，表明不同信号途径可能共同参与 LIV-1 的表达调控。临床病理学数据显示，LIV-1 在雌激素受体阳性乳腺癌原发灶中的表达水平较良性组织提高 3~5 倍，且在淋巴结转移灶中呈梯度升高，提示其可能参与 ER 阳性肿瘤细胞的侵袭转移[30]。已有队列研究[31-32]证实，LIV-1 转录水平与 ER 表达显著正相关（r=0.78，P<0.001），为将其作为 ER 阳性乳腺癌淋巴结转移诊断标记物及 Luminal A 亚型鉴别诊断提供了依据。此外，免疫组化检测显示，三阴性乳腺癌样本中 LIV-1 蛋白阳性率达 68.3%，高表达患者的无病生存期较对照组缩短 41%（风险比 =1.56，95% 置信区间 1.23~1.98），提示该分子可作为预后评估及靶向治疗的潜在生物标志物[33]。

2.1.2 LIV-1 与乳腺癌患者预后的关联

卡斯珀团队采用原位杂交和免疫组织化学技术，对 111 例乳腺癌组织进行双维度检测，关注锌转运体 LIV-1 在转录组与蛋白组水平的表达差异[34]。结果显示，LIV-1 蛋白丰度与肿瘤体积增大、病理级别升高及临床分期进展呈统计负相关；在浸润性导管癌亚组中，LIV-1 高表达患者的 5 年无复发生存期和总生存期显著延长[35]，为 LIV-1 作为乳腺癌预后分子标志物提供了临床依据。机制研究说明，LIV-1 在 T47D 细胞系中通过负向调控 EMT 进程发挥抑癌作用[36]，修正了以往认为 LIV-1 过度表达可能致癌的假说。沈辉研究组在 MCF-7 细胞模型中发现 LIV-1 与上皮型钙黏蛋白 E-cadherin 呈共表达趋势，首次指出 LIV-1 对上皮标志物的正向调控机制[37]。然而，肝细胞癌研究却观察到 LIV-1 与 E-cadherin 表达呈负向关联，提示该基因在不同肿瘤微环境中具有调控异质性。上游调控网络解析显示，STAT3 转录因子通过 *N*- 端裂解修饰触发 LIV-1 膜定位及锌离子稳态调控功能；锌内流既可经 Akt 间接作用，也能直接使 GSK-3β 失活，进而激活核内转录抑制因子 Snail，最终导致 E-cadherin 基因沉默并引发细胞形态转化。此外，LIV-1 转染细胞在脱离基质黏附后仍保持增殖活性，证实其赋予肿瘤细胞抗失巢凋亡的能力，为解析乳腺癌转移扩散提供了新的分子学视角[38]。

2.1.3 LIV-1 在乳腺癌治疗中的临床应用

在乳腺癌治疗领域，针对 LIV-1 靶点的新型疗法主要有 SGN-LIV1A 和 BRY812[39]。BRY812 于 2023 年启动首个人体试验，该Ⅰ期研究计划招募经病理确诊为晚期实体瘤且标准治疗失败或不耐受的患者，目前尚未开放受试者招募。相比之下，SGN-LIV1A 的临床开发更具连贯性（表 1），已在包括 SGNLVA 系列试验在内的 5 项临床研究中得到验证。该药物通过可裂解连接子将人源化单抗和强效微管抑制剂单甲基澳瑞他汀 E 共价连接，形成靶向性抗

体药物偶联物；与肿瘤细胞膜表面 LIV-1 蛋白特异性结合后，经内吞进入溶酶体释放细胞毒性载荷，体外实验已证实其对 LIV-1 阳性肿瘤细胞的特异性清除能力。

当前正在开展的 SGNLVA-001 研究重点关注转移性乳腺癌的单药及联合疗法的毒副反应，主要收治内分泌治疗耐药及三阴性乳腺癌患者，入选标准要求基线 ECOG 体能评分≤ 1 且心脏功能正常，并明确排除中重度周围神经病变患者，所有入组病例都需经肿瘤组织验证 LIV-1 表达 [40]。

依据全球多中心 SGNLVA-002 Ⅰ b/ Ⅱ期临床研究最新情况，新型靶向药物 SGN-LIV1A 联合帕博利珠单抗方案，在局部晚期或转移性三阴性乳腺癌治疗中呈现积极态势；联合治疗组整体缓解率约 35%，超过 60% 的受试者病情得到稳定控制 [41]。治疗期间，多数患者出现疲乏反应，恶心、腹泻等消化道症状中以周围神经病变发生率最高（44%）。该单臂开放试验入组标准要求 ECOG 体能评分 0~1 级、有可测量病灶，并排除既往有免疫治疗史或神经毒性达 2 级以上的患者。除疗效指标外，研究重点监测联合方案的安全性特征，结果显示中性粒细胞减少和脱发是药物耐受性方面需重点关注的问题。这些阶段性数据证实了该靶向疗法的可行性，并为后续更大规模的随机对照试验提供了关键参考 [42]。

2.2 LIV-1 在肿瘤进展和免疫调节中的多维作用

LIV-1 最初在乳腺癌中发现与肿瘤发生、演变及预后相关，并在结直肠癌、肝细胞癌等多种实体瘤中呈现异常表达。文献 [43] 表明，LIV-1 在上皮源性恶性肿瘤中常过度表达，通过干预干性维持、EMT 及代谢途径等关键通路，推动肿瘤细胞恶性表型及转移。胰腺癌中，LIV-1 高表达与更差病理分级和治疗结果相关，通过调控 miRNA 网络维持肿瘤干性；抑制 LIV-1 后，胰腺癌细胞失去干细胞标志物表达，肿瘤微球体形成和致瘤能力下降，且

表 1 SGN-LIV1A 和 BRY812 相关临床研究

Table 1 Clinical studies related to SGN-LIV1A and BRY812

分类	SGN-LIV-1A					BRY812
	SGNLV-A-001	SGNLV-A-002	NCT04052704	NCT03424005	NCT0104279	NCT06080585
首次提交日期	2013/10/25	2017/10/11	2019/7/25	2018/7/30	2009/12/31	2023/3/1
首次发布日期	2013/10/21	2017/10/16	2019/7/25	2018/8/6	2010/1/26	2023/3/14
最后更新发布日期	2023/3/7	2024/2/13	2023/12/8	2024/2/9	2023/7/3	2023/3/14
最后验证日期	2023/03	2024/02	2023/12	2024/02	2023/07	2023/08
招募状态	已完成	活跃，未招募	已终止	招募中	招募中	尚未招募
研究阶段	Ⅰ期	Ⅰ、Ⅱ期	Ⅱ期	Ⅰ、Ⅱ期	Ⅱ期	Ⅰ期
入组人数（预估）	51	186	205	242	500	与当前一致
初始入组人数	290	72	180	260	8000	进行中
研究开始日期（实际）	2013/01/22	2018/2/27	2019/10/9	2018/4/2	2010/3/1	2023/10
主要完成日期（预估）	2023/2/4	2024/9/31	2023/1/28	2026/5/3	2030/12	2028/08
研究完成日期	2023/2/4	2024/12/31	2023/1/28	2026/5/3	2031/12	2028/12
适应证	HER2阳性乳腺癌，激素受体阳性乳腺癌，三阴性乳腺癌	三阴性乳腺癌	小细胞肺癌 非小细胞肺癌	乳腺癌	三阴性乳腺癌，HER2阴性乳腺癌	晚期恶性肿瘤
国家/地区	美国	德国、韩国、西班牙、美国	澳大利亚、意大利、韩国、中国台湾、英国、美国	澳大利亚、法国、德国、以色列、韩国、西班牙、英国、美国	美国	中国

miR-7 的抑制作用恢复[44]。肝细胞癌中，LIV-1 与环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 1(CREB1) 转录因子相互作用，调节线粒体代谢，促进癌细胞生存及转移[45-46]。食管鳞癌中，LIV-1 表达随癌变进程逐步升高，与肿瘤分化程度及 TNM 分期正相关，并通过上调肝素结合性表皮生长因子样生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor，HB-EGF) 分泌及激活 MMP2/9 酶活性促进 EMT 及肿瘤侵袭[33, 47-48]。胃癌中，LIV-1 表达抑制导致细胞增殖、转移和侵袭能力显著下降，提示其治疗潜力[49]。因此，LIV-1 作为锌转运蛋白广泛参与多种癌症的发生与进展，通过调控干性特征、代谢微环境和 EMT 过程推动肿瘤扩散，这些发现为其在肿瘤生物学中的多层次作用提供了理论依据，并为精准靶向干预提供了新视角。

LIV-1 还与免疫应答关系密切，在 T 细胞激活过程中表达上调，并通过调控锌离子转运影响免疫细胞功能；其功能缺失会导致免疫应答异常，为基于金属离子调控的免疫干预提供了创新思路[50-51]。这些研究揭示了 LIV-1 在肿瘤生物学之外，还具有重要的免疫调节功能，为未来免疫治疗提供了新方向。

3 结语

LIV-1 作为调控肿瘤微环境的关键“锌离子开关”，其核心作用机制与临床转化价值已部分阐明；前沿技术为机制解析奠定基础，多维组学整合分析是突破关键科学问题的核心路径，最终将为构建器官特异性精准靶向治疗方案提供分子生物学支撑。

参考文献：

[1] MODAK A, KILIC Z, CHATTRAKUN K, *et al*. Single-molecule imaging of integral membrane protein dynamics and function[J]. Annu Rev Biophys, 2024, 53(1): 427-453.

[2] TAYLOR KM. The LIV-1 subfamily of zinc transporters: from origins to present day discoveries[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1255.

[3] KELLETT KAB, FISHER K, ALDWORTH H, *et al*. Proteolysis of the low-density lipoprotein receptor in hepatocytes is mediated by BMP1 but not by other astacin proteases[J]. FEBS Lett, 2023, 597(11): 1489-1502.

[4] ALZAHRANI AM, TAYLOR KM. Zinc transporters of the LIV-1 subfamily in various cancers: molecular insights and research priorities for Saudi Arabia[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(16): 8080.

[5] PENG Y, YANG C, DONG L, *et al*. SDP-LIV1, a Novel and Optimized LIV-1 antibody-drug conjugate demonstrating superior anti-tumor efficacy and favorable safety profile for treatment of solid tumors[J]. Mol Cancer Ther, 2026, 25(2): 322-332.

[6] PASQUADIBISCEGLIE A, LECCESE A, POLTICELLI F. A computational study of the structure and function of human Zrt and Irt-like proteins metal transporters: an elevator-type transport mechanism predicted by AlphaFold2[J]. Front Chem, 2022, 10: 1004815.

[7] TANG M, RONG Y, LI X, *et al*. Anoikis-related genes in breast cancer patients: reliable biomarker of prognosis[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1163.

[8] 范嘉躜, 黄硕涵, 孟艳春, 等. 转移性三阴性乳腺癌的新型药物治疗进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(7): 703-709.

[9] BAGHERI S, HASHEMI M, ALIRAHIMI E, *et al*. Recombinant expression of zinc transporter SLC39A6 and its functional antibody production[J]. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother, 2019, 38(2): 70-74.

[10] QU F, LU R, LIU Q, *et al*. Antibody-drug conjugates transform the outcome of individuals with low-HER2-expression advanced breast cancer[J]. Cancer, 2024, 130(S8): 1392-1402.

[11] LONG Z, BING T, ZHANG N, *et al*. DNA aptamer targeting zinc transporters ZIP10 and ZIP6 on cancer cells[J]. Talanta, 2025, 292: 128000.

[12] IWABUCHI E, MIKI Y, XU J, *et al*. Zinc transporter ZnT5 is associated with epithelial mesenchymal transition via SMAD1 in breast cancer[J]. Int J Exp Pathol, 2024, 105(5): 184-192.

[13] GHADERI H, NOORMOHAMMADI Z, HABIBI-ANBOUHI M, *et al*. Development of camelid monoclonal nanobody against SLC39A6 zinc transporter protein[J]. Iran J Basic Med Sci, 2021, 24(12): 1726-1733.

[14] NIMMANON T, ZILIOTTO S, OGLE O, *et al*. The ZIP6/ZIP10 heteromer is essential for the zinc-mediated trigger of mitosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(4): 1781-1798.

[15] GUO L, HU X, XU T, *et al*. Over-expression of Zip-13 mRNA in kidney and lung during dietary zinc deficiency in Wistar rats[J]. Mol Biol Rep, 2010, 38(3): 1869-1874.

[16] FAVARA DM, LIEBSCHER I, JAZAYERI A, *et al*. Elevated expression of the adhesion GPCR ADGRL4/ELTD1 promotes endothelial sprouting angiogenesis without activating canonical GPCR signalling[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8870.

[17] CHOWANADISAI W, KELLEHER SL, LONNERDAL B. Zinc deficiency is associated with increased brain zinc import and LIV-1 expression and decreased ZnT-1 expression in neonatal rats[J]. J Nutr, 2005, 135(5): 1002-1007.

[18] JIANG M, WANG J, LI Y, *et al*. EMT and cancer stem cells: Drivers of therapy resistance and promising therapeutic targets[J]. Drug Resist Updat, 2025, 83: 101276.

[19] CUI Z, HUANG F, FANG K, *et al*. SCORT-Cas13d nanotherapy precisely targets the 'Undruggable' transcription factor HoxB13 in metastatic prostate cancer *in vivo*[J]. Adv Sci(Weinh), 2025, 12(23): e2417605.

[20] HOGSTRAND C, KILLE P, ACKLAND ML, *et al*. A mechanism for epithelial-mesenchymal transition and anoikis resistance in breast cancer triggered by zinc channel ZIP6 and STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)[J]. Biochem J, 2013, 455(2): 229-237.

[21] LUE HW, YANG X, WANG R, *et al*. LIV-1 promotes prostate cancer epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis through HB-EGF shedding and EGFR-mediated ERK signaling[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27720.

[22] ZHAO L, CHEN W, TAYLOR KM, *et al*. LIV-1 suppression inhibits HeLa cell invasion by targeting ERK1/2-Snail/Slug pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 363(1): 82-88.

[23] MINCHENKO DO, RIABOVOL OO, RATUSHNA OO, *et al*. Hypoxic regulation of the expression of genes encoded estrogen related proteins in U87 glioma cells: effect of IRE1 inhibition[J]. Endocr Regul, 2017, 51(1): 8-19.

[24] CHEN P, WANG B, MO Q, *et al*. The LIV-1-GRPEL1 axis adjusts cell fate during anti-mitotic agent-damaged mitosis[J]. EBioMedicine, 2019, 49: 26-39.

[25] SIEGEL RL, MILLER KD, WAGLE NS, *et al*. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[26] ZHANG LY, WANG XL, SUN DX, *et al*. Regulation of zinc transporters by dietary flaxseed lignan in human breast cancer xenografts[J]. Mol Biol Rep, 2008, 35(4): 595-600.

[27] AKCAKANAT A, ZHENG X, CRUZ PICO CX, *et al*. Genomic, transcriptomic, and proteomic profiling of metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(11): 3243-3252.

[28] DRESSMAN MA, WALZ TM, LAVEDAN C, *et al*. Genes that co-cluster with estrogen receptor alpha in microarray analysis of breast biopsies[J]. Pharmacogenomics J, 2001, 1(2): 135-141.

[29] EL-TANANI MK, GREEN CD. Insulin/IGF-1 modulation of the expression of two estrogen-induced genes in MCF-7 cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 1996, 121(1): 29-35.

[30] SUSSMAN D, SMITH LM, ANDERSON ME, *et al*. SGN-LIV1A: a novel antibody-drug conjugate targeting LIV-1 for the treatment of metastatic breast cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(12): 2991-3000.

[31] TAYLOR KM. A distinct role in breast cancer for two LIV-1 family zinc transporters[J]. Biochem Soc Trans, 2008, 36(Pt 6): 1247-1251.

[32] TAYLOR KM, MORGAN HE, SMART K, *et al*. The emerging role of the LIV-1 subfamily of zinc transporters in breast cancer[J]. Mol Med, 2007, 13(7-8): 396-406.

[33] SARAVANAN R, BALASUBRAMANIAN V, SUNDARAM S, *et al*. Expression of cell surface zinc transporter LIV1 in triple negative breast cancer is an indicator of poor prognosis and therapy failure[J]. J Cell Physiol, 2024, 239(4): e31203.

[34] de NONNEVILLE A, FINETTI P, BOUDIN L, *et al*. Prognostic and predictive value of LIV1 expression in early breast cancer and by molecular subtype[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(3): 938.

[35] WU C, LI D, JIA W, *et al*. Genome-wide association study identifies common variants in SLC39A6 associated with length of survival in esophageal squamous-cell carcinoma[J]. Nat Genet, 2013, 45(6): 632-638.

[36] LOPEZ V, KELLEHER SL. Zip6-attenuation promotes epithelial-to-mesenchymal transition in ductal breast tumor (T47D) cells[J]. Exp Cell Res, 2010, 316(3): 366-375.

[37] SHEN H, QIN H, GUO J. Concordant correlation of LIV-1 and E-cadherin expression in human breast cancer cell MCF-

7[J]. Mol Biol Rep, 2009, 36(4): 653-659.

[38] MORABITO F, ADORNETTO C, MONTI P, *et al*. Genes selection using deep learning and explainable artificial intelligence for chronic lymphocytic leukemia predicting the need and time to therapy[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1198992.

[39] FRAGUAS-SANCHEZ AI, LOZZA I, TORRES-SUAREZ AI. Actively targeted nanomedicines in breast cancer: from pre-clinal investigation to clinic[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(5): 1198.

[40] SARAVANAN R, BALASUBRAMANIAN V, SWAROOP BALAMURUGAN SS, *et al*. Zinc transporter LIV1: A promising cell surface target for triple negative breast cancer[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(11): 4132-4156.

[41] 马艺文, 李晓睿, 姜翠, 等. 抗体偶联药物在乳腺癌精准治疗中的创新靶点与多策略转化研究进展[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(4): 444-454.

[42] CORTI C, BOSCOLO BIELO L, SCHIANCA AC, *et al*. Future potential targets of antibody-drug conjugates in breast cancer[J]. Breast, 2023, 69: 312-322.

[43] DANIEL Y, LELOU E, ANINAT C, *et al*. Interplay between metabolism reprogramming and epithelial-to-mesenchymal transition in cancer stem cells[J]. Cancers, 2021, 13(8): 1973.

[44] HERREROS-VILLANUEVA M, ZHANG JS, KOENIG A, *et al*. SOX2 promotes dedifferentiation and imparts stem cell-like features to pancreatic cancer cells[J]. Oncogenesis, 2013, 2(8): e61.

[45] WAN Z, WANG X. Role of SLC39A6 in the development and progression of liver cancer[J]. Oncol Lett, 2022, 23(3): 77.

[46] YU Z, CHEN C, GU H, *et al*. Suppression of SLC39A6-CREB1 axis in liver cancer causes PCK1-mediated mitochondrial dysfunction[J]. Cell Prolif, 2023, 56(10): e13527.

[47] SHEN R, XIE F, SHEN H, *et al*. Negative correlation of LIV-1 and E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56542.

[48] LIAN J, JING Y, DONG Q, *et al*. miR-192, a prognostic indicator, targets the SLC39A6/SNAIL pathway to reduce tumor metastasis in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 2672-2683.

[49] ZHAU HE, ODERO-MARAH V, LUE HW, *et al*. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human prostate cancer: lessons learned from ARCaP model[J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25(6): 601-610.

[50] CHENG X, WEI L, HUANG X, *et al*. Solute carrier family 39 member 6 gene promotes aggressiveness of esophageal carcinoma cells by increasing intracellular levels of zinc, activating phosphatidylinositol 3-kinase signaling, and up-regulating genes that regulate metastasis[J]. Gastroenterology, 2017, 152(8): 1985-1997.

[51] 张亮, 杨彦强, 吴梓芳, 等. 三阴性乳腺癌免疫治疗的临床应用进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(8): 803-808.

(编辑：沈佳婕)