



Periostin调控AKT信号通路激活胃癌细胞的上皮间质转化

金良玉, 耿志军, 张小凤, 宋雪, 李静

引用本文:

金良玉,耿志军,张小凤,宋雪,李静. Periostin调控AKT信号通路激活胃癌细胞的上皮间质转化[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(4): 421-425,431.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.04.001>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

NLRP3炎性小体在胃癌细胞中的表达及其对凋亡、增殖、侵袭、迁移的影响

Expression of NLRP3 inflammasome in gastric cancer cells and its effect on the pyroptosis, proliferation, invasion and migration

蚌埠医学院学报. 2022, 47(5): 570-575 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.003>

miR-431-5p通过调控AKT1抑制胰腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和促进凋亡研究

Study on the miR-431-5p inhibiting the proliferation, migration, invasion and promoting the apoptosis of pancreatic cancer cells by regulating AKT1

蚌埠医学院学报. 2022, 47(6): 716-721 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.004>

白藜芦醇对食管鳞癌Eca-109细胞侵袭迁移及EMT的影响

Effect of resveratrol on the invasion migration of Eca-109 cells and epithelial-mesenchymal transition in esophageal squamous cell carcinoma

蚌埠医学院学报. 2015, 40(12): 1617-1620,1623 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.12.001>

下调MTHFD2对前列腺癌PC3细胞的侵袭和转移的作用及影响机制

Down-regulation of MTHFD2 inhibits invasion and metastasis in prostate cancer PC3 cells

蚌埠医学院学报. 2023, 48(3): 286-289 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.03.002>

miRNA-101在胃癌组织和细胞中的表达及对胃癌生物学行为的影响

The expression level of miRNA-101 in gastric cancer tissue and cell, and its influence on biological behavior of gastric cancer

蚌埠医学院学报. 2017, 42(12): 1589-1592 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.12.005>

Periostin 调控 AKT 信号通路激活胃癌细胞的上皮间质转化

金良玉¹, 耿志军², 张小凤², 宋雪², 李静³

[摘要] **目的:**探讨 Periostin (POSTN) 调控 AKT 信号通路激活胃癌细胞的上皮间质转化(EMT)的机制。**方法:**选取胃癌病人的癌旁、原发灶、转移灶以及不同临床分期的原发灶胃癌组织标本,采用 POSTN 与 CD44 共同免疫荧光染色。选择人胃癌细胞 MGC 803 细胞,并分别过表达和敲除 POSTN 基因,分别添加 AKT 抑制剂 LY294002 进行孵育培养,采用 RT-qPCR 法检测各组细胞的 POSTN、CD44 和 EMT 相关基因的表达水平;采用蛋白印迹技术检测各组细胞的 POSTN、CD44 和 EMT 相关蛋白的表达水平;采用 CCK-8 检测各组细胞的增殖水平;采用 Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力。**结果:**胃癌病人的转移灶中 POSTN 表达高于原发灶,且原发灶中 POSTN 表达高于癌旁组织。与 MGC 803 细胞相比,过表达 POSTN 基因的胃癌细胞中 POSTN、CD44、 α -sma、snail、slug、Vimentin 表达升高和 E-Cadherin 表达降低以及增殖活性、迁移和侵袭能力升高;敲除 POSTN 基因的胃癌细胞中 CD44、 α -sma、snail、slug、Vimentin 表达降低以及 E-Cadherin 表达升高以及增殖活性、迁移和侵袭能力降低;添加 LY294002 会显著地改善胃癌细胞中过表达 POSTN 基因引起的 α -sma、snail、slug、Vimentin、E-Cadherin 表达变化和增殖活性及迁移与侵袭能力的改变($P < 0.01$)。**结论:**胃癌原发灶和转移灶中 POSTN 表达上调且临床分期越晚的原发灶中 POSTN 表达越高;POSTN 通过调控 AKT 信号通路激活胃癌细胞的 EMT,进而促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

[关键词] 胃肿瘤; Periostin; 上皮间质转化; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R 735.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.04.001

Periostin regulates AKT signaling pathway to activate epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells

JIN Liang-yu¹, GENG Zhi-jun², ZHANG Xiao-feng², SONG Xue², LI Jing³

(1. Laboratory Animal Center, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030;

2. Central Laboratory, 3. Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of Periostin (POSTN) regulating AKT signaling pathway to activate the epithelial-mesenchymal transition (EMT) of gastric cancer cells. **Methods:** Pericancerous, cancerous, metastases and primary tumor tissues of patients with gastric cancer at different pathological stage were selected for immunofluorescence staining with POSTN and CD44. POSTN gene was overexpressed or knocked out in human gastric cancer cells MGC 803, and AKT inhibitor LY294002 was added for culture. The expression levels of POSTN, CD44 and EMT-related genes in gastric cancer cells were detected using RT-qPCR and Western blotting. The proliferation level of gastric cancer cells was detected using CCK-8. Transwell assays were used to detect the migration and invasion of cells. **Results:** The expression of POSTN in metastasis was higher than that of primary tumor, and the expression of POSTN in primary tumor was higher than that of pericancerous tissue. Compared with normal MGC 803 cells, the expressions of POSTN, CD44, α -sma, snail, slug, Vimentin were increased and E-Cadherin was reduced in gastric cancer cells overexpressing POSTN, while POSTN knockout inhibited the expressions of CD44, α -sma, snail, slug, Vimentin and increased the expressions of E-Cadherin. The overexpression of POSTN promoted the metastasis and invasion of gastric cancer cells, while the reduction of POSTN inhibited the metastasis and invasion of gastric cancer cells. The addition of LY294002 significantly improved the expression changes of α -sma, snail, slug, Vimentin, E-Cadherin, proliferation activity, migration and invasion ability caused by overexpression of POSTN gene in gastric cancer cells ($P < 0.01$). **Conclusions:** The expression of POSTN in the cancerous and metastatic of gastric cancer is up-regulated, and the later the clinical stage, the higher the expression of POSTN in the cancerous; POSTN activates the EMT of gastric cancer cells by regulating the AKT signaling pathway, thereby promoting the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells.

[Key words] gastric neoplasms; Periostin; epithelial-mesenchymal transition; migration; invasion

[收稿日期] 2021-01-18 [修回日期] 2021-12-06

[基金项目] 安徽省高等院校自然科学研究项目(KJ2019A0328, KJ2020A0563)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院 实验动物中心, 安徽 蚌埠 233030; 蚌埠医学院第一附属医院 2. 中心实验室, 3. 检验科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 金良玉(1990-), 女, 助理实验师。

[通信作者] 李静, 博士, 副教授。E-mail: sdjl13409@163.com

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤, 是全球第三大癌症死亡原因^[1]。我国癌症报告显示, 胃癌位居我们恶性肿瘤发病率和死亡率的第 2 位, 仅次于肺癌, 造成了巨大的经济以及公共卫生负担^[2]。

Periostin (POSTN) 为成骨细胞特异性因子^[3]。研究^[4]发现 POSTN 参与细胞黏附、结缔组织的发育、细胞存活、血管形成、组织修复和再生。且 POSTN 在乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌和卵巢癌等癌症中过表达^[5]。上皮间质转化(EMT)在癌细胞的增殖、浸润和远处转移过程中发挥重要作用^[6],以及蛋白激酶 B(AKT)信号通路在胃癌的癌变和细胞生存控制过程中的发挥着重要作用^[7]。本研究探讨了 POSTN 调控 AKT 信号通路激活胃癌细胞 EMT 的机制。现作报道。

1 材料与方法

1.1 材料 人胃组织收集于蚌埠医学院第一附属医院普外科,并已获得病人的知情同意。人胃癌细胞 MGC 803(购自北京协和细胞库)、RPMI-1640 培养基和胎牛血清(美国 Gibco 公司)、过表达和敲除 POSTN 基因的慢病毒(吉凯基因)、Trizol(美国 Invitrogen 公司)、PCR 引物(上海生工生物工程股份有限公司)、SYBR Green PCR Master Mix 和 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒(北京天根生化科技有限公司)、MTT 试剂和结晶紫染料(北京索莱宝生物科技有限公司)、Transwell 小室(美国 Corning 公司)。

1.2 方法

1.2.1 免疫荧光 将胃癌组织置于 4% 多聚甲醛固定、脱水机脱水、石蜡包埋、制片、烤片和抗原修复后,孵育 POSTN(stanta cruz biotechnology, 1:100)和 CD44(abcam, 1:200),洗涤 3 次后,孵育 Alexa Fluor[®] 594 标记兔抗山羊 IgG(H+L)和 FITC 标记山羊抗小鼠 IgG(H+L)(北京中杉金桥生物有限公司, 1:200),洗涤后滴加 DAPI(thermo)对细胞核进行染色,置于激光共聚焦显微镜(Leica, SP8)采集图片。

1.2.2 细胞培养 将 MGC 803 细胞移入含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,置于含有 5% CO₂、37 °C 的培养箱中培养。

1.2.3 细胞转染 将 MGC 803 细胞种植于 6 孔板中,提前 1 h 换新鲜的培养,分别滴加过表达和敲除 POSTN 基因的慢病毒溶液,置于培养箱中培养 6 h,更换新鲜的培养基。培养 3 d 后,更换含有 5 μg/mL 嘌呤霉素的完全培养基进行阳性细胞筛选,收集各组细胞进行后续实验。

1.2.4 抑制剂的孵育 将细胞种植 6 孔板中,更换新鲜的无血清 RPMI-1640 培养基置于培养箱中培

养 24 h,更换含有 LY294002(sigma, 10 μmol/L)的无血清 RPMI-1640 培养基于培养箱中培养 24 h,用于后续实验。

1.2.5 RT-qPCR 采用 Trizol 法提取 MGC 803、过表达 POSTN 基因的 MGC 803 和敲除 POSTN 基因的 MGC 803 以及添加 LY294002 抑制剂的胃癌细胞,按照 PCR 说明书进行 PCR 实验。GAPDH 作为内参,所用的引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因名称	上游序列	下游序列
GAPDH	CTG GGC TAC ACT GAG CAC C	AAG TGG TCG TTG AGG GCA ATG
CD44	CTG CCG CTT TGC AGG TGT A	CAT TGT GGG CAA GGT GCT ATT
POSTN	CTC ATA GTC GTA TCA GGG GTC G	ACA CAG TCG TTT TCT GTC CAC
α-sma	CCT GTG TTG TGG TTT ACA CTG G	GGG GGA ATT ATC TTT CCT GGT CC
VIM	AGT CCA CTG AGT ACC GGA GAC	CAT TTC ACG CAT CTG GCG TTC
Snail	TCG GAA GCC TAA CTA CAG CGA	AGA TGA GCA TTG GCA GCG AG
Slug	CGA ACT GGA CAC ACA TAC AGT G	CTG AGG ATC TCT GGT TGT GGT
CDH1	ATT TTT CCC TCG ACA CCC GAT	TCC CAG GCG TAG ACC AAG A

1.2.6 Western blotting 采用 RAPI 裂解液提取胃癌细胞,经 BCA 蛋白定量、loading buffer 稀释和煮沸变性后经 SDS-PAGE 电泳与转膜后,孵育 POSTN(1:1 000)、CD44(1:1 000)、α-sma(CST, 1:1 000)、VIM(CST, 1:1 000)、snail + slug(CST, 1:1 000)、E-cad(CST, 1:1 000)和 GAPDH(CST, 1:1 000),在经过氧化物酶连接的二抗(北京中杉金桥生物有限公司, 1:2 000)孵育,经暗室曝光并采集图片。

1.2.7 CCK-8 将胃癌细胞种植于 96 孔板中,每孔 1 × 10³ 个细胞,置于培养箱中培养 24 h,每孔加入 10 μL 的 CCK-8 试剂,培养箱中进行培养 4 h,在 490 nm 下经酶标仪检测吸光度(OD)值。

1.2.8 Transwell 迁移 消化稀释胃癌细胞,用无血清的 RPMI-1640 培养基重悬细胞,取 4 × 10⁴/mL 的细胞 100 μL 种植于 Transwell 小室中,在 24 孔板中加入 1 mL 的完全培养,并种植好细胞的 Transwell 小室置于 24 孔板中,培养 24 h 后,再经多聚甲醛固定和结晶紫染色后,再显微镜下随机选取 5 个视野采集图片并统计分析。侵袭:冰上完全溶解 Matrigel 基质胶,取 40 μL 加入预冷的 Transwell 小室中;其余的操作步骤同迁移实验。

1.3 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 POSTN 在胃癌病人的癌旁、原发灶和转移灶

组织中表达水平比较 与癌旁组织相比, 原发灶和转移灶组织中 POSTN 的表达均明显地升高, 以及转移灶组织中 POSTN 表达也明显高于原发灶组织, 且 POSTN 的表达与 CD44(肿瘤干性标志物) 有共定位现象(见图 1)。

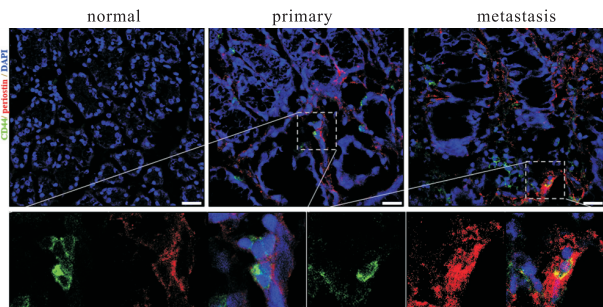


图1 免疫荧光显示POSTN和CD44在胃癌组织中的表达

2.2 POSTN 在不同临床分期的胃癌原发灶组织中表达水平 免疫荧光显示胃癌原发灶组织临床分期

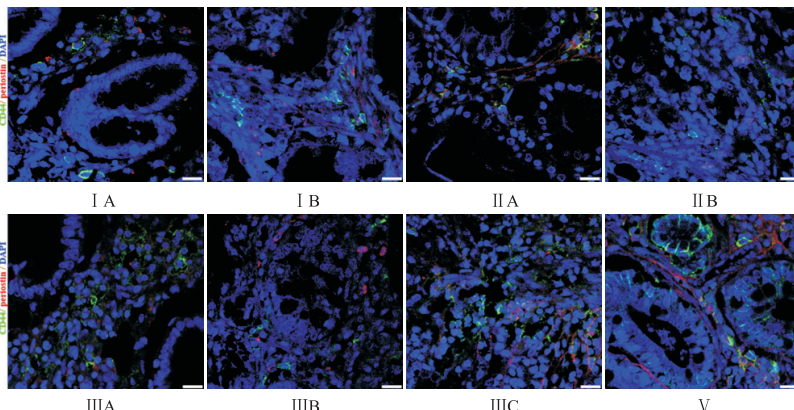


图2 免疫荧光显示POSTN和CD44在不同临床分期的胃癌组织中的表达

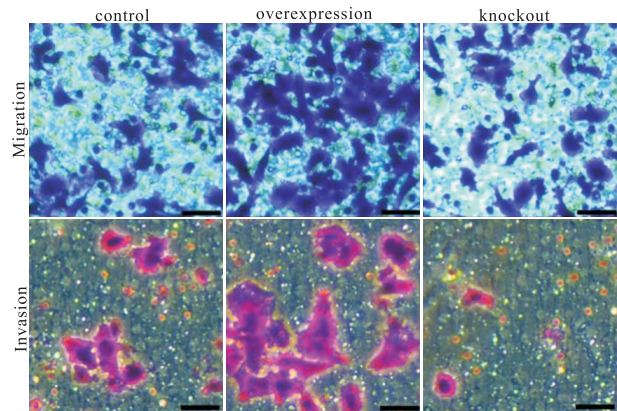


图3 POSTN促进MGC 803细胞迁移和侵袭

2.5 添加 LY294002 和过表达 POSTN 基因对 MGC 803 细胞的增殖、转移和侵袭的影响 分别与正常的和过表达 POSTN 基因的 MGC 803 相比, 添加 LY294002 会明显地降低细胞的增殖、转移和侵袭能力($P < 0.01$) (见图 5、表 6)。

越晚, POSTN 的表达越高, 且 POSTN 的表达与 CD44 也有共定位现象(见图 2)。

2.3 过表达和敲除 POSTN 基因对 MGC 803 细胞的增殖、转移和侵袭的影响 与对照组相比, 过表达 POSTN 基因 MGC 803 的细胞增殖活性、迁移和侵袭能力明显地升高; 敲除 POSTN 基因 MGC 803 的细胞增殖活性、迁移和侵袭能力细胞明显地降低($P < 0.01$) (见图 3 和表 2~4)。

2.4 过表达和敲除 POSTN 基因对 MGC 803 细胞 EMT 的影响 与对照组相比, 过表达 POSTN 基因 MGC 803 的间质标志物(α -sma、VIM、snail 和 slug) 的表达升高, 上皮标注物 E-Cadherin 表达下降; 而敲除 POSTN 基因 MGC 803 的间质标志物(α -sma、VIM、snail 和 slug) 的表达下降, 上皮标注物 E-Cadherin 表达升高($P < 0.01$) (见表 5、图 4)。

2.6 添加 LY294002 和过表达 POSTN 基因对 MGC 803 细胞 EMT 的影响 Western blotting 和 RT-qPCR 显示, 分别与正常的和过表达 POSTN 基因的 MGC 803 相比, 添加 LY294002 会明显地降低间质标志物(α -sma、VIM、snail 和 slug) 的表达, 以及升高上皮标志物 E-Cadherin 的表达($P < 0.01$) (见图 6、表 7~9)。

表 2 CCK8 检测调控 POSTN 基因对 MGC 803 细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	n	OD 值
对照组	3	1.06 ± 0.21
过表达组	3	1.80 ± 0.24 **
敲除组	3	0.68 ± 0.18 **△△
F	—	25.92
P	—	<0.01
MS _{组内}	—	0.045

q 检验: 与对照组比较 ** $P < 0.01$; 与过表达组比较 △ $P < 0.01$

表3 调控 POSTN 基因对 MGC 803 细胞转移的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	细胞个数
对照组	3	557.33 ± 125.10
过表达组	3	1 004.67 ± 143.14 **
敲除组	3	328.67 ± 94.88 ** $\Delta\Delta$
F	—	24.67
P	—	<0.05
MS _{组内}	—	14 448.000

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$;与过表达组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

表4 调控 POSTN 基因对 MGC 803 细胞侵袭的影响

分组	n	细胞个数
对照组	3	110.00 ± 44.00
过表达组	3	550.00 ± 166.10 **
敲除组	3	55.33 ± 11.02 ** $\Delta\Delta$
F	—	22.33
P	—	<0.05
MS _{组内}	—	9 981.778

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$;与过表达组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

表5 RT-qPCR 检测 POSTN 对 MGC 803 细胞 EMT 相关基因的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	POSTN	CD44	α -SMA	VIM	Snail	Slug	CDH1
对照组	3	1	1	1	1	1	1	1
敲除组	3	0.01 ± 0.01 **	0.58 ± 0.32 **	0.57 ± 0.17 **	0.48 ± 0.15 **	0.66 ± 0.10 **	0.57 ± 0.31 **	1.96 ± 0.38 **
过表达组	3	7.66 ± 1.95 ** $\Delta\Delta$	3.30 ± 1.00 ** $\Delta\Delta$	2.88 ± 0.57 ** $\Delta\Delta$	2.67 ± 0.47 ** $\Delta\Delta$	1.88 ± 0.24 ** $\Delta\Delta$	2.10 ± 0.32 ** $\Delta\Delta$	0.55 ± 0.08 ** $\Delta\Delta$
F	—	41.01	17.48	38.62	49.30	53.48	28.20	31.06
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	1.268	0.369	0.117	0.080	0.022	0.066	0.050

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$;与过表达组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

表6 CCK8 检测 LY294002 对 MGC 803 细胞调控 POSTN 基因后增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	OD 值
对照组	3	1.28 ± 1.28
LY294002	3	0.61 ± 0.15 **
过表达组	3	2.34 ± 0.17 **
过表达组 + LY294002	3	1.51 ± 0.17 ** $\Delta\Delta$
F	—	60.23
P	—	<0.01
MS _{组内}	—	0.028

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$;与过表达组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

表7 LY294002 对 MGC 803 细胞的调控 POSTN 基因后转移的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	细胞个数
对照组	3	412.33 ± 63.12
LY294002	3	269.67 ± 36.23 **
过表达组	3	831.33 ± 87.30 **
过表达组 + LY294002	3	460.33 ± 116.07 $\Delta\Delta$
F	—	26.06
P	—	<0.01
MS _{组内}	—	6 597.580

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$;与过表达组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

表8 LY294002 对 MGC 803 细胞的调控 POSTN 基因后迁移的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	细胞个数
对照组	3	107.67 ± 24.01
LY294002	3	40.00 ± 19.97 **
过表达组	3	270.67 ± 67.00 **
过表达组 + LY294002	3	136.67 ± 37.22 $\Delta\Delta$
F	—	16.42
P	—	<0.01
MS _{组内}	—	1 712.500

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$;与过表达组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

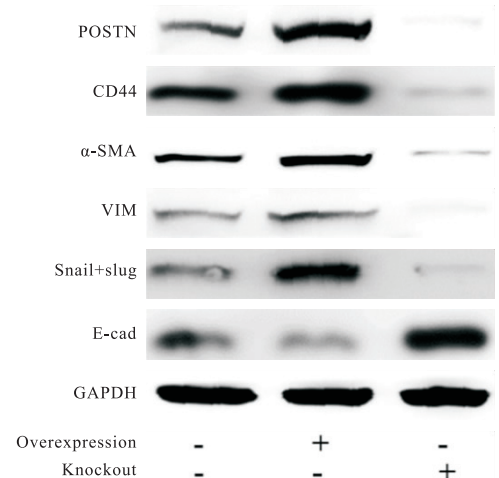


图4 POSTN促进MGC 803细胞EMT

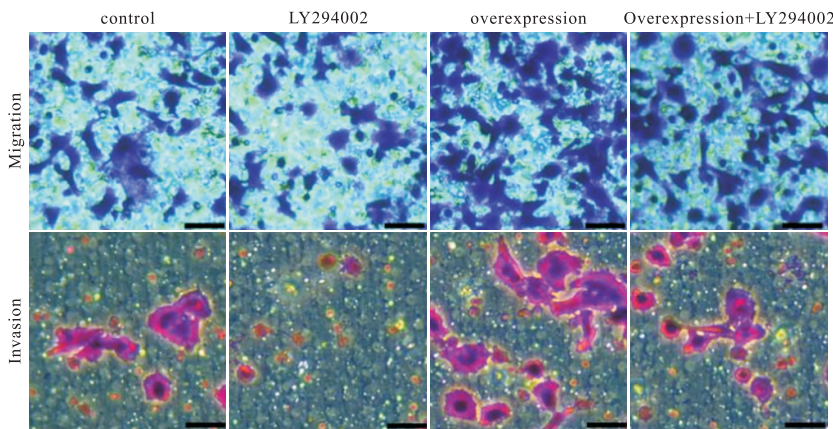


图5 LY294002抑制POSTN激活MGC 803的细胞增殖、迁移和侵袭

表9 RT-qPCR 检测 LY294002 抑制 POSTN 激活 MGC 803 细胞的 EMT($\bar{x} \pm s$)

分组	n	POSTN	CD44	α -SMA	VIM	Snail	Slug	CDH1	AKT
对照组	3	1	1	1	1	1	1	1	1
LY294002	3	1.02 ± 0.18 **	0.60 ± 0.16 **	0.49 ± 0.15 **	0.55 ± 0.11 **	0.64 ± 0.07 **	0.62 ± 0.10 **	1.92 ± 0.64 **	0.12 ± 0.08 **
过表达组	3	6.45 ± 1.81 **	3.34 ± 0.89 **	2.92 ± 0.35 **	2.82 ± 0.17 **	2.14 ± 0.46 **	2.17 ± 0.19 **	0.52 ± 0.11 **	1.03 ± 0.20 **
过表达组 + LY294002	3	6.30 ± 2.46 $\Delta\Delta$	1.68 ± 0.39 $\Delta\Delta$	1.38 ± 0.25 $\Delta\Delta$	1.22 ± 0.18 $\Delta\Delta$	1.06 ± 0.09 $\Delta\Delta$	0.95 ± 0.09 $\Delta\Delta$	1.11 ± 0.18 $\Delta\Delta$	0.53 ± 0.11 $\Delta\Delta$
F	—	12.32	18.13	64.06	161.55	22.50	101.98	8.89	38.90
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	2.336	0.242	0.051	0.018	0.055	0.014	0.115	0.014

q 检验:与对照组比较 ** $P < 0.01$;与过表达组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

POSTN 已被证实在各种转移性肿瘤的癌症基质中上调,例如肝细胞癌、肝内胆管癌、食道鳞状细胞癌、结肠癌、神经胶质瘤、乳腺癌、肺癌、黑素瘤、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈癌、甲状腺癌和前列腺癌^[8]。POSTN 被认为在肿瘤的发生、肿瘤细胞浸润性、肿瘤细胞转移性、血管生成、淋巴结血管生成、化疗耐药性和病人复发中均起着重要作用^[9]。本研究进行了 POSTN 和 CD44 共同免疫荧光染色,以检测 POSTN 在胃癌转移灶组织、原发灶组织及其邻近正常组织中的表达。与邻近的正常组织相比,POSTN 在原发灶和转移灶胃癌组织中的表达更高。对不同临床阶段胃癌病人的原发灶组织中的 POSTN 蛋白进行了免疫荧光染色,发现晚期胃癌病人的原发灶组织中 POSTN 的蛋白表达水平明显地高于早期。这些结果表明 POSTN 可能在胃癌的进展中起重要作用。

为了进一步验证 POSTN 在胃癌发生中的作用,我们对 MGC 803 进行过表达和敲除 POSTN 基因,发现过表达 POSTN 基因可以增强胃癌细胞的增殖活性,以及促进胃癌细胞的迁移和侵袭;并且敲除

POSTN 基因会降低胃癌细胞的增殖活性和减弱胃癌细胞的迁移和侵袭。这些实验结果表明 POSTN 促进了胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,为胃癌提供了支持肿瘤生长以及促进胃癌细胞增殖和转移的微环境。

EMT 是指上皮细胞失去根尖-基底极性和细胞间质黏附,转化为具有侵袭性间充质细胞的过程^[10]。EMT 在肿瘤的进展、转移和耐药性中发挥着重要作用^[11]。本研究发现,与正常细胞相比,过表达 POSTN 会促进胃癌细胞间质标志物的表达和抑制上皮标志物的表达;以及敲除 POSTN 会抑制胃癌细胞间质标志物的表达和促进上皮标志物的表达。这些结果提示 POSTN 会促进胃癌细胞的 EMT。然而 POSTN 如何影响 EMT 的,目前尚不清楚。另有研究^[12]表明,AKT 信号通路参与胃癌细胞增殖、肿瘤发生和预后,我们发现 AKT 抑制剂 LY294002 明显缓解过表达 POSTN 导致的胃癌细胞增殖活性、迁移和侵袭能力,以及抑制胃癌细胞间质标志物的表达和促进上皮标志物的表达。这些结果表明 POSTN 可以经 AKT 信号通路调控胃癌细胞的 EMT,进而促进胃癌细胞的增殖、转移和侵袭。

综上所述,POSTN 不仅促进胃癌的转移,还加

(下转第 431 页)

- 2020,52(9):944.
- [11] ZHANG B, CAO K, LIU Z, *et al.* Receptor interacting protein kinase 3 promotes cisplatin-induced necroptosis in apoptosis-resistant HepG2/DDP cells [J]. *Neoplasma*,2019,66(5):694.
- [12] MOUSA SA, PETERSEN LJ. Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: preclinical evidence [J]. *Thromb Haemost*,2009,102(2):258.
- [13] RUI Y, WANG D, HU D, *et al.* Role of dalteparin sodium on the growth of cancer cells and tumor-associated angiogenesis in A549 human lung cancer cell line and grafted mouse model [J]. *J Cancer Res Ther*,2018,14(Supplement):S985.
- [14] TONG NA, NGUYEN TP, CUU KHOA N, *et al.* Aquated cisplatin and heparin-pluronic nanocomplexes exhibiting sustainable release of active platinum compound and NCI-H460 lung cancer cell antiproliferation [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2016, 27(8):709.
- [15] CHEN HT, LIU H, MAO MJ. Crosstalk between autophagy and epithelial-mesenchymal transition and its application in cancer therapy [J]. *Mol Cancer*,2019,18(1):101.
- [16] KLIONSKY DJ, ABDELMOHSEN K, ABE A, *et al.* Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) [J]. *Autophagy*,2016,12(1):1.
- [17] LI Y, CHEN Y. AMPK and Autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019,1206:85.
- [18] DONG YZ, LI L, ESPE M, *et al.* Hydroxytyrosol attenuates hepatic fat accumulation via activating mitochondrial biogenesis and autophagy through the AMPK pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2020,68(35):9377.
- [19] HONG-BROWN LQ, BROWN CR, NAVARATNARAJAH M, *et al.* FoxO1-AMPK-ULK1 regulates ethanol-induced autophagy in muscle by enhanced ATG14 association with the BECN1-PIK3C3 complex [J]. *Alcohol Clin Exp Res*,2017,41(5):895.
- [20] PETRICCA S, FLATI V, CELENZA G, *et al.* Tebuconazole and econazole act synergistically in mediating mitochondrial stress, energy imbalance, and sequential activation of autophagy and apoptosis in mouse sertoli TM4 cells: possible role of AMPK/ULK1 axis [J]. *Toxicol Sci*,2019,169(1):209.
- [21] XIE X, LIN W, ZHENG W, *et al.* Downregulation of G2/mitotic-specific cyclinB1 triggers autophagy via AMPK-ULK1-dependent signal pathway in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Cell Death Dis*,2019,10(2):94.
- [22] ZHOU GZ, WANG QQ, WANG PB, *et al.* One novel curcumin derivative ZYX01 induces autophagy of human non-small lung cancer cells A549 through AMPK/ULK1/Beclin-1 signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*,2019,65(2):1.
- [23] 于北凯,程龙,翟玮玮,等. 低相对分子量肝素对人肝癌细胞生长的影响及机制 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014,34(2):149.
- [24] 武文娟,于北凯,耿英华. 低相对分子量肝素增强顺铂诱导肝癌细胞的凋亡作用 [J]. *中南大学学报(医学版)*,2015,40(12):1298.

(本文编辑 周洋)

(上接第 425 页)

剧了癌症的行为。最重要的是,POSTN 的高表达与晚期胃癌有关,POSTN 的高表达水平是胃癌的危险因素之一。因此,POSTN 可能是胃癌肿瘤浸润、转移和组织学分化的预测因子。这表明 POSTN 是恶性肿瘤及其转移的潜在治疗靶标。

[参 考 文 献]

- [1] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, *et al.* Gastric cancer [J]. *Lancet*,2020,396(10251):635.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394.
- [3] LV YJ, WANG W, JI CS, *et al.* Association between periostin and epithelial - mesenchymal transition in esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance [J]. *Oncol Lett*,2017,14(1):376.
- [4] SCHWANERKAMP JA, LORTS A, VAGNOZZI RJ, *et al.* Deletion of periostin protects against atherosclerosis in mice by altering inflammation and extracellular matrix remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2016,36(1):60.
- [5] SUN B, GUO W, HU S, *et al.* Gprc5a-knockout mouse lung epithelial cells predicts ceruloplasmin, lipocalin 2 and periostin as potential biomarkers at early stages of lung tumorigenesis [J]. *Oncotarget*,2017,8(8):13532.
- [6] DU B, SHIM JS. Targeting epithelial-mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer [J]. *Molecules*, 2016,21(7):965.
- [7] FATTAHI S, AMJADI-MOHEB F, TABARIPOUR R, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond [J]. *Life Sci*,2020,262:118513.
- [8] GONZÁLEZ-GONZÁLEZ L, ALONSO J. Periostin: A matricellular protein with multiple functions in cancer development and progression [J]. *Front Oncol*,2018,8:225.
- [9] NUZZO PV, BUZZATTI G, RICCI F, *et al.* Periostin: a novel prognostic and therapeutic target for genitourinary cancer? [J]. *Clin Genitourin Cancer*,2014,12(5):301.
- [10] SUAREZ-CARMONA M, LESAGE J, CATALDO D, *et al.* EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression [J]. *Mol Oncol*,2017,11(7):805.
- [11] CHO ES, KANG HE, KIM NH, *et al.* Therapeutic implications of cancer epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Arch Pharm Res*,2019,42(1):14.
- [12] WANG L, OUYANG F, LIU X, *et al.* Overexpressed C1SD2 has prognostic value in human gastric cancer and promotes gastric cancer cell proliferation and tumorigenesis via AKT signaling pathway [J]. *Oncotarget*,2016,7(4):3791.

(本文编辑 刘梦楠)