

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.002

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.002>

AKIP1 在胃癌中的临床意义及生物学功能

凌家生, 颜莉芳, 杜少雄, 林天耀, 谭文涛

(惠州市中医医院消化内科, 广东 惠州 516000)

[摘要] **目的:** 研究A激酶相互作用蛋白1(A kinase-interacting protein 1, AKIP1)在胃癌组织中的表达水平及临床意义, 并探讨AKIP1在胃癌中的生物学功能。**方法:** 采用qRT-PCR检测AKIP1 mRNA在50例胃癌组织和其配对的癌旁组织中的表达水平, 分析AKIP1 mRNA在胃癌组织中的表达水平与患者临床病理参数的关系, 采用Kaplan-Meier生存曲线分析AKIP1 mRNA表达对患者预后的影响。采用蛋白质印迹法检测4对新鲜胃癌组织和癌旁组织中AKIP1蛋白的表达。采用qRT-PCR和蛋白质印迹法检测AKIP1 mRNA、蛋白质在胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803和人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1中的表达; MGC-803经脂质体分别转染AKIP1 siRNA(si-AKIP1)和对照(si-NC)48 h后, 采用MTS实验检测各组细胞增殖能力, 采用Boyden实验检测各组细胞侵袭能力, 采用Transwell实验检测各组细胞转移能力。**结果:** qRT-PCR结果显示AKIP1 mRNA在胃癌组织中的表达显著高于癌旁组织, 其高表达与TNM分期和淋巴结转移有关($P < 0.05$), 胃癌组织中AKIP1 mRNA表达高水平的患者生存期较短。蛋白质印迹法结果显示AKIP1蛋白在胃癌组织中的表达显著高于癌旁组织。AKIP1 mRNA和蛋白在胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803中的表达均显著高于人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1, 且在MGC-803细胞中的表达最高($P < 0.05$); 转染AKIP1 siRNA后, MGC-803细胞增殖、侵袭和转移能力均下降($P < 0.05$)。**结论:** AKIP1在胃癌组织和细胞系中均高表达, 且高表达与TNM分期、淋巴结转移及不良预后相关, 同时干扰AKIP1的表达抑制胃癌细胞增殖、侵袭和转移。AKIP1可以作为胃癌患者预后分子标志物及潜在治疗靶点。

[关键词] 胃癌; A激酶相互作用蛋白1; 临床病理参数; 增殖; 侵袭; 转移

Clinical significance and biological function of AKIP1 in gastric cancer

LING Jiasheng, YAN Lifang, DU Shaoxiong, LIN Tianyao, TAN Wentao

(Department of Gastroenterology, Huizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huizhou Guangdong 516000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the expression of A kinase-interacting protein 1 (AKIP1) in gastric cancer and explore its clinical significance and the biological function of AKIP1 in gastric cancer. **Methods:** qRT-PCR was used to detect the expression level of AKIP1 mRNA in 50 gastric cancer tissues and its matched paracancerous tissues. The relationship between the expression level of AKIP1 mRNA in gastric cancer tissues and clinic-pathological parameters was analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the effect of AKIP1 mRNA expression

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-12

通信作者 (Corresponding author): 凌家生, Email: linyugdmm@sina.com

on the prognosis of patients. Western blot was used to detect the expression of AKIP1 protein in 4 pairs of fresh gastric cancer tissues and adjacent normal tissues. qRT-PCR and Western blot were used to detect the expression of AKIP1 mRNA and protein in gastric cancer cell lines SGC-7901, MKN-45, MGC-803 and human normal gastric mucosal epithelial cells RGM-1; MGC-803 was transfected with AKIP1 siRNA (si-AKIP1) and control group (si-NC) group by liposome for 48 hours, the proliferation ability of each group was detected by MTS assay, the invasion ability of each group was detected by Boyden, and the metastasis ability of each group was detected by Transwell. **Results:** qRT-PCR results showed that the expression of AKIP1 mRNA in gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues. The high expression was associated with TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$), gastric cancer patients with high expression of AKIP1 had shorter survival. Western blot results showed that the expression of AKIP1 protein in gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues. The expression of AKIP1 mRNA and protein in gastric cancer cell lines SGC-7901, MKN-45 and MGC-803 was significantly higher than that in human normal gastric mucosal epithelial cells RGM-1, and the expression was highest in MGC-803 cells ($P<0.05$). After transfection with AKIP1 siRNA, the proliferation, invasion and metastasis ability of MGC-803 cells were decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** AKIP1 is highly expressed in gastric cancer tissues and cell lines, and high expression is associated with TNM stage, lymph node metastasis and poor prognosis. Interfering with AKIP1 expression inhibits proliferation, invasion and metastasis of gastric cancer cells. AKIP1 can be used as a molecular marker and potential therapeutic target for gastric cancer.

Keywords gastric cancer; A kinase interacting protein 1; clinic-pathological parameters; proliferation; invasion

胃癌是常见的恶性肿瘤之一，其发病率位居第4位，但其病死率位居肿瘤相关死亡原因的第3位^[1]。据统计学数据^[2]显示：每年大约有100万新发确诊胃癌病例，约70万胃癌死亡病例。有研究指出随着胃癌诊断和治疗新策略的发展，近些年胃癌的发病率和病死率具有下降的趋势，但是由于胃癌具有高分子异质性、高侵袭性和高复发，胃癌患者的预后仍然不尽人意^[3-4]。目前胃癌现有的治疗方法仍有很大临床治疗局限性，因此阐明与胃癌发病相关的新机制对于开发有效的胃癌靶向治疗至关重要。A激酶相互作用蛋白1(A kinase-interacting protein 1, AKIP1)最初在乳腺癌和前列腺癌细胞系中被鉴定，在正常生理过程中发挥重要功能^[5]。最近AKIP1在肺癌、肝癌和乳腺癌等常见恶性肿瘤中被报道为致癌基因，参与恶性肿瘤的生理和病理改变，促进肿瘤恶性增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为^[6-8]。而AKIP1在胃癌中的表达水平及发挥功能的相关研究尚未见有报道，因此本研究首先检测了AKIP1在胃癌组织的表达情况，并分析其在胃癌组织中的表达水平与患者临床病理参数及预后的关系，进一步在细胞层面研究AKIP1表达对胃癌细胞增殖、侵袭和转移的影响，旨在发掘在胃癌发生发展过程中发挥重要功能的候选癌基因，为开发治疗胃癌靶向药物提供实验数据。

1 材料与方法

1.1 临床样本

收集2013年6月至2018年6月于惠州市中医医院行手术治疗的胃癌患者，患者手术前未接受过任何形式的抗肿瘤治疗，未患有其他肿瘤或威胁生命健康的疾病，具有完整的病例资料和随访资料，并经病理专家证实为胃癌组织和癌旁组织的标本共计50例。本研究经惠州市中医医院医学伦理委员会审核通过(伦审批科研2013-09号)，患者均签署知情同意书。对患者进行专业随访，随访时间为5年，随访截止时间或者患者死亡即为观察终点。

1.2 试剂与仪器

Prime Script™ RT Reagent Kit反转录试剂盒、SYBR Premix Ex Taq™ qRT-PCR试剂盒等均购自日本TaKaRa公司；AKIP1、内参GAPDH引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成；蛋白裂解液购自北京索莱宝公司；胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803和人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1均购自美国ATCC细胞库；RPMI1640、DMEM-F12培养基、FBS购自美国Gibco公司；AKIP1 siRNA购自广州瑞博公司；MTS试剂购自普洛麦格(北京)生物技术有限公司；Boyden和Transwell均购于美国

Thermo公司。

1.3 qRT-PCR

收集胃癌组织、癌旁组织研磨粉末和细胞系, 采用TRIzol裂解法提取总RNA。设计合成AKIP1引物: 正向引物为5'-ATGCCAGAGGAAGGAGGAGC-3', 反向引物为5'-GAGCCACAGTGACAGAATAGG-3'。内参GAPDH引物: 正向引物为5'-ACAACCTTGGTATCGTGAAGG-3', 反向引物为5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3'。将RNA反转录成cDNA作为模板, 按照以下反应条件: 95℃预变性5s, 95℃变性5s, 60℃退火30s, 共40个循环, 进行荧光定量PCR。每个样品设置3个反应复孔, 分析各样品的循环阈值(Ct), 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各组实验数据。

1.4 细胞培养及转染

SGC-7901和MKN-45细胞的培养基为RPMI 1640+10%FBS, MGC-803和RGM-1细胞的培养基为DMEM-F12+10%FBS, 在37℃, 5% CO₂培养箱中培养。在MGC-803呈对数生长期时, 将其用胰酶消化后铺至6孔板中, 细胞融合度为70%左右时, 按说明书将脂质体2000与各组转染试剂转染至细胞中, 分为AKIP1 siRNA(si-AKIP1)和对照组(si-NC), 放至培养箱中培养。

1.5 蛋白质印迹法

新鲜组织剪碎后或者细胞用PBS洗涤后, 加入高效蛋白质裂解液, 超声充分裂解, 离心后测蛋白浓度, 煮沸变性, 10%SDS-PAGE凝胶电泳进行蛋白分离, 湿转, 封闭非特异性抗原后, 采用AKIP1一抗4℃孵育过夜, 二抗室温孵育1h, 超敏化学发光法曝光蛋白条带, GAPDH为内参基因。

1.6 MTS 检测细胞增殖能力

MGC-803呈对数生长期时, 将其用胰酶消化后以每孔2 000个细胞铺至96孔板中, 细胞贴壁后将si-NC组和si-AKIP1组转染试剂转染至各组细胞中, 每组设置5个重复孔, 放至37℃培养箱中培养, 72h后每孔加入100μL的培养基和20mL MTS工作液(PMS:MTS=1:20), 放置细胞培养箱中孵育2h, 全波长扫描仪检测各样品在490nm波长处的吸光度(OD值)。

1.7 Boyden 实验检测细胞侵袭能力

取转染si-NC和si-AKIP1的各组细胞, 胰酶

消化及无血清培养基洗去胰酶和FBS后, 以每孔 1×10^6 个细胞、100μL无血清培养基接种于Boyden聚碳酸酯微孔膜上室面的基质胶上, 下室加500μL完全培养基作为趋化因子, 放至培养箱中培养。在显微镜下观察细胞穿入下室情况, 穿入下室细胞超过10个时终止培养, 用PBS将微孔膜上室面细胞洗去后甲醇固定10min, 苏木精染色, 显微镜下随机计数聚碳酸酯微孔膜下室面3个视野中的细胞, 取其均值代表细胞侵袭能力。

1.8 Transwell 实验检测细胞转移能力

取转染si-NC和si-AKIP1各组细胞, 胰酶消化及无血清培养基洗去胰酶和FBS后, 以每孔 1×10^6 个细胞、100μL无血清培养基接种于Transwell聚碳酸酯微孔膜上室面上, 下室加500μL完全培养基作为趋化因子, 放至培养箱中培养, 在显微镜下观察细胞穿入下室情况, 穿入下室细胞超过10个时终止培养, 用PBS将微孔膜上室面细胞洗去后甲醇固定10min, 苏木精染色, 显微镜下随机计数聚碳酸酯微孔膜下室面3个视野中的细胞, 取其均值代表细胞转移能力。

1.9 统计学处理

用SPSS 17.0软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间的差异采用t检验分析。采用Kaplan-Meier生存曲线法分析患者5年总生存率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AKIP1 mRNA 在胃癌组织中的表达水平

采用qRT-PCR检测AKIP1 mRNA在50例胃癌组织和其癌旁组织中的表达, 结果显示: AKIP1 mRNA在胃癌组织中的表达为 1.35 ± 0.49 , 显著高于癌旁组织的 1.00 ± 0.37 ($t = 4.105$, $P < 0.001$; 图1)。

2.2 AKIP1 mRNA 的表达水平与胃癌患者临床病理参数的关系

AKIP1 mRNA胃癌组织中的表达水平与患者的性别、年龄、肿瘤大小和分化程度均无关, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而与TNM分期和淋巴结转移有关 ($P < 0.05$); 肿瘤TNM分期III~IV患者AKIP1 mRNA表达高于I~II者, 有淋巴结转移患者AKIP1 mRNA表达高于无淋巴结转移者 (均 $P < 0.05$, 表1)。

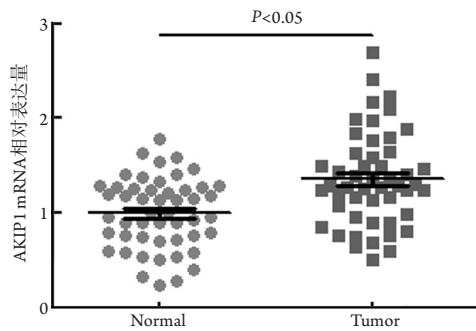


图1 qRT-PCR检测AKIP1 mRNA在胃癌组织中的表达水平, AKIP1 mRNA在胃癌组织中的表达显著高于癌旁组织

Figure 1 qRT-PCR detection of AKIP1 mRNA expression in gastric cancer tissues, AKIP1 mRNA expression in gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues

表1 AKIP1 mRNA在胃癌组织中的表达水平与临床病例特征之间的关系

Table 1 Relationship between expression level of AKIP1 mRNA in gastric cancer tissues and clinical characteristics

临床病例特征	n	AKIP1 mRNA 表达量	t	P
性别			0.754	0.102
男	24	1.33 ± 0.36		
女	26	1.37 ± 0.50		
年龄/岁			1.024	0.095
<60	20	1.34 ± 0.51		
≥60	30	1.36 ± 0.47		
组织学类型/cm			0.943	0.902
<5	28	1.33 ± 0.48		
≥5	22	1.38 ± 0.41		
分化程度			2.014	1.320
低分化	27	1.36 ± 0.33		
高分化	23	1.34 ± 0.52		
TNM分期			5.697	0.039
I~II	27	1.31 ± 0.42		
III~IV	23	1.40 ± 0.51		
淋巴结转移			9.312	0.022
有	21	1.42 ± 0.48		
无	29	1.30 ± 0.34		

2.3 胃癌组织中 AKIP1 的表达水平对患者预后的影响

对50例胃癌患者进行术后随访,并按AKIP1 mRNA在胃癌组织中的表达水平,将 ≤ 1.35 定义为AKIP1低表达, >1.35 定义为AKIP1高表达。Kaplan-Meier生存分析结果显示:AKIP1高表达组胃癌患者的5年生存期明显短于AKIP1低表达组($\chi^2=22.27$, $P<0.001$;图2)。

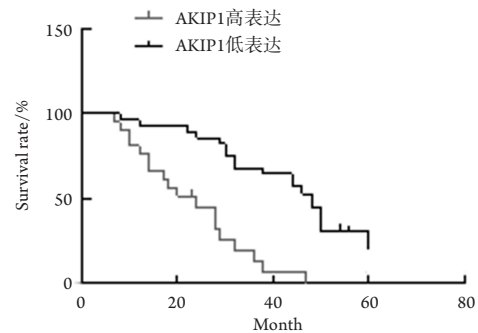


图2 Kaplan-Meier生存分析AKIP1对胃癌患者术后生存时间的影响:胃癌组织中AKIP1 mRNA高表达水平的患者生存期较短

Figure 2 Kaplan-Meier survival analysis of the effect of AKIP1 on postoperative survival in patients with gastric cancer: patients with high levels of AKIP1 mRNA expression in gastric cancer have a shorter survival period

2.4 AKIP1 蛋白在胃癌组织中的表达水平

蛋白质印迹法检测AKIP1蛋白在4例新鲜胃癌组织和其癌旁组织中的表达,结果显示:AKIP1蛋白在胃癌组织中显著高于癌旁组织(图3)。

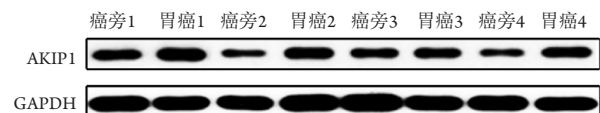


图3蛋白质印迹法检测AKIP1蛋白在胃癌组织中的表达水平:AKIP1蛋白在胃癌组织中的表达显著高于癌旁组织

Figure 3 Western blot was used to detect the expression of AKIP1 protein in gastric cancer tissues: the expression of AKIP1 protein in gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues

2.5 AKIP1 在人胃癌细胞系中的表达

qRT-PCR结果显示: AKIP1 mRNA在人胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803中的表达分别为 5.73 ± 0.63 , 3.92 ± 0.30 , 10.52 ± 1.02 , 在人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1中的表达为 1.00 ± 0.02 , AKIP1 mRNA在胃癌细胞中的表达均显著高于人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1中的表达, 且在MGC-803中的表达最高($P < 0.05$, 图4A)。蛋白质印迹法结果显示: AKIP1蛋白在人胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803中的表达均显著高于人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1中的表达, 且在MGC-803中的表达最高(图4B)。

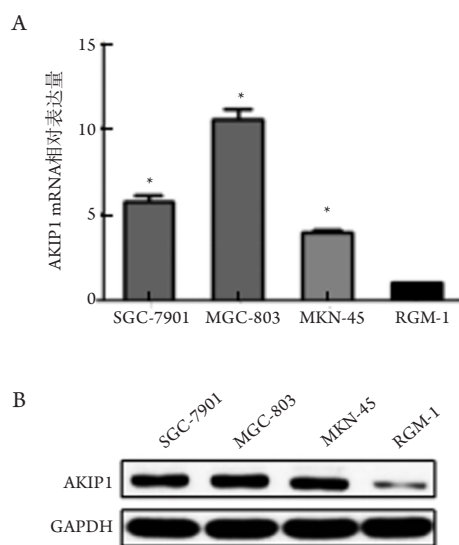


图4 AKIP1 mRNA和蛋白在胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803中的表达均高于人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1
Figure 4 Expression of AKIP1 mRNA and protein in gastric cancer cell lines SGC-7901, MKN-45, MGC-803 were higher than human normal gastric mucosal epithelial cells RGM-1

(A)qRT-PCR检测AKIP1 mRNA; (B)蛋白质印迹法检测AKIP1蛋白在胃癌细胞系中的表达水平。AKIP1 mRNA和蛋白在胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803中的表达均高于人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1。与si-NC相比, $*P < 0.05$ 。

(A) qRT-PCR detection of AKIP1 mRNA; (B) Western blot detection of AKIP1 protein expression in gastric cancer cell lines. Expression of AKIP1 mRNA and protein in gastric cancer cell lines SGC-7901, MKN-45, MGC-803 were higher than human normal gastric mucosal epithelial cells RGM-1. Compared with si-NC, $*P < 0.05$.

2.6 AKIP1 siRNA 转染细胞的干扰效果

AKIP1 siRNA转染MGC-803细胞48 h后, qRT-PCR结果显示AKIP1 mRNA在si-AKIP1组细胞中的表达水平为 0.29 ± 0.08 , si-NC组细胞中的表达为 1.00 ± 0.05 ($P < 0.05$), 表明AKIP1 siRNA明显沉默MGC-803细胞中AKIP1的表达, 可进行后续实验。

2.7 干扰 AKIP1 表达对胃癌细胞增殖能力的影响

MTS增殖实验结果发现: si-NC组细胞增殖率为 $(100.00 \pm 7.00)\%$, si-AKIP1组细胞增殖率为 $(31.85 \pm 3.49)\%$, 与si-NC组比较, si-AKIP1组细胞增殖能力显著降低($P < 0.05$, 图5)。

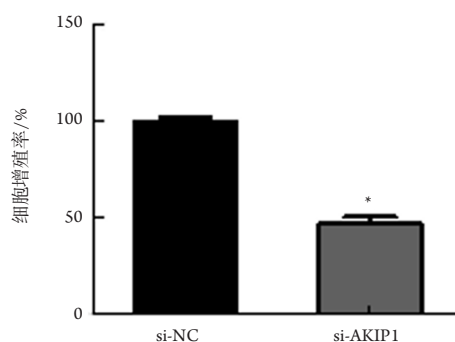


图5 干扰AKIP1表达对胃癌细胞增殖能力影响

Figure 5 Effect of interference with AKIP1 expression on the proliferation of gastric cancer cells

si-AKIP1组细胞增殖能力显著降低, 与si-NC相比, $*P < 0.05$ 。The cell proliferation ability of the si-AKIP1 group was significantly decreased, compared with si-NC, $*P < 0.05$ 。

2.8 干扰 AKIP1 表达对胃癌细胞侵袭能力的影响

Boyden实验检测发现, si-NC组穿膜细胞数为 47.69 ± 9.67 , si-AKIP1组穿膜细胞数为 22.03 ± 9.58 。与si-NC组比较, si-AKIP1组细胞侵袭能力显著降低($P < 0.05$, 图6)。

2.9 干扰 AKIP1 表达对胃癌细胞转移能力的影响

Transwell实验检测发现: si-NC组穿膜细胞数为 64.87 ± 11.34 , si-AKIP1组穿膜细胞数为 29.33 ± 9.54 , 与si-NC组比较, si-AKIP1组细胞转移能力显著降低($P < 0.05$, 图7)。

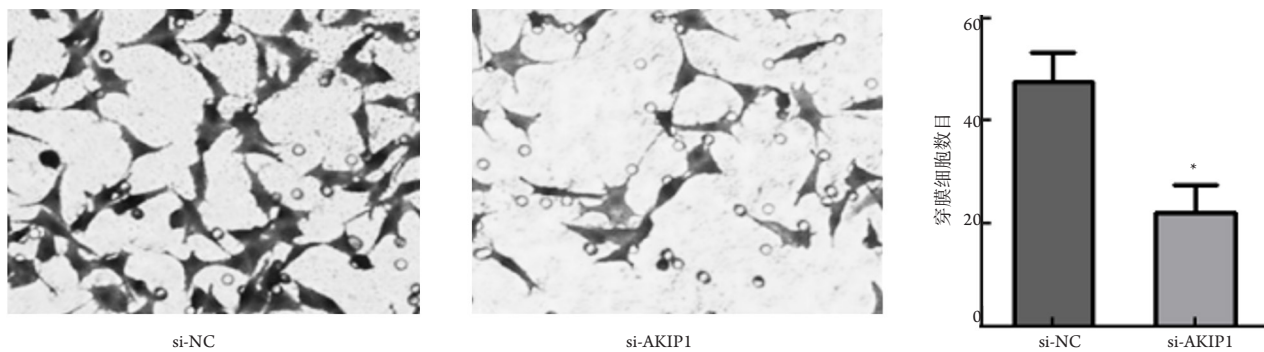


图6 干扰AKIP1表达对胃癌细胞侵袭能力影响: si-AKIP1组细胞侵袭能力显著降低($\times 100$)

Figure 6 Effect of interference with AKIP1 expression on the invasion of gastric cancer cells: the cell invasive ability of the si-AKIP1 group was significantly reduced ($\times 100$)

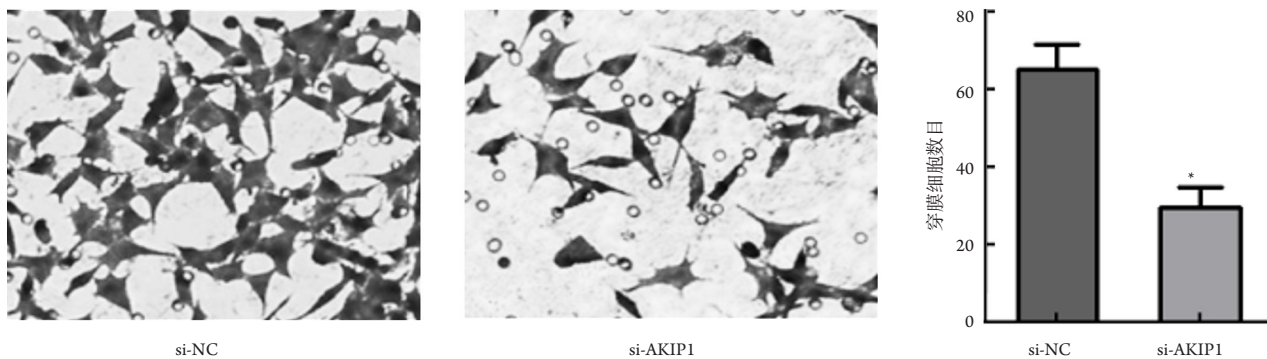


图7 干扰AKIP1表达对胃癌细胞转移能力影响: si-AKIP1组细胞转移能力显著降低($\times 100$)

Figure 7 Effect of interference with AKIP1 expression on the metastasis of gastric cancer cells by : the cell metastasis ability of the si-AKIP1 group was significantly reduced ($\times 100$)

3 讨论

胃癌是消化系统中最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁人类生命健康^[1]。近几十年来, 随着人类生活条件的提高, 居民饮食习惯的改善以及幽门螺杆菌的彻底根除, 胃癌的发病率已经开始下降^[9-10]。但由于症状的不典型, 大多数胃癌患者确诊时已经处于晚期阶段, 早期患者治疗以手术切除肿瘤为主, 化学药物辅助治疗, 而晚期患者伴有肿瘤广泛浸润、淋巴结转移或远处转移使得手术切除受限, 化疗效果欠佳, 患者预后较差, 5年总生存率仍然低于29%^[11-12]。吸烟、咸食物摄入和基因突变等诱因可以促进胃癌的发生发展^[13-15]。基因突变包括癌基因激活和抑癌基因的失活, 虽然目前胃癌在分子水平的发病机制取得了重大进展, 在基因水平开发了治疗胃癌的抑制剂, 但其临床反应欠佳^[16-17]。同时胃癌的潜在发病机制尚未

完全阐明, 因此胃癌治疗和预后有关的新靶点仍然是医学迫切需要研究的。

AKIP1最初被报道为新的乳腺癌相关基因, 又称为BCA3基因, 编码23 kD大小的蛋白^[5]。AKIP1在人、小鼠和其他物种中高度保守, 存在多个磷酸化位点和富含脯氨酸的结构域, 这种结构特征可以使AKIP1与小GTP酶Rac1等多种蛋白相互结合发挥功能, AKIP1的过表达可防止缺血/再灌注和改善心脏功能, 是控制心脏应激适应的潜在因素^[18-19]。近年来, 研究^[20]证实: AKIP1在多种肿瘤中表达异常, AKIP1在宫颈癌细胞中高表达, 抑制宫颈癌细胞系中的AKIP1表达, 细胞增殖、BALB/c裸鼠肿瘤生长和血管生成均受到抑制, AKIP1过表达还参与细胞增殖、克隆形成和内皮管形成。另有研究显示肝癌组织中AKIP1表达上调, 并且与患者早期复发和不良预后相关, 在体外AKIP1促进肿瘤细胞侵袭和集落生长, 在体内促

进肝内和肺转移^[21]。而AKIP1在胃癌中的表达水平尚未知,因此本文采用qRT-PCR和蛋白质印迹法方法检测AKIP1 mRNA和蛋白表达,结果显示:与癌旁组织相比,AKIP1 mRNA和蛋白在胃癌组织中表达上调,可能为促癌因子,与在其它癌种中的研究一致。肿瘤的发病情况和恶性程度与患者性别、年龄、肿瘤大小、分化程度和淋巴结转移等病理参数相关,我们检测统计数据显示胃癌组织中AKIP1 mRNA的高表达水平与患者的性别、年龄、肿瘤大小和分化程度均无关,而与TNM分期和淋巴结转移有关,提示AKIP1的表达可能与胃癌恶性增殖和转移相关。

为研究AKIP1在胃癌中的生物学功能,本研究采用qRT-PCR检测人胃癌细胞系SGC-7901, MKN-45, MGC-803和人正常胃黏膜上皮细胞RGM-1中AKIP1的表达水平,结果显示:AKIP1 mRNA和蛋白在胃癌细胞系中的表达均显著高于RGM-1中的表达,与其在胃癌组织中的表达水平具有一致性,选用AKIP1 mRNA表达最高的细胞系MGC-803进行功能研究,采用siRNA技术转染细胞,成功干扰MGC-803细胞中AKIP1的表达后,MTS, Boyden和Transwell实验结果显示抑制MGC-803细胞中AKIP1基因的表达后细胞增殖、侵袭和转移能力均下降。功能实验结果表明AKIP1基因可能为促进胃癌恶性增殖、侵袭和转移等恶性行为的促癌因子。AKIP1可以通过调控Wnt/ β -catenin, EMT, AKT及NF- κ B等经典信号通路发挥促进肿瘤恶性行为的功能^[6-7,21],而本文未对AKIP1在胃癌的作用机制进行探讨,还需进一步深入研究。Jiang等^[22]报道:与正常直肠黏膜相比,结直肠癌中AKIP1表达显著升高,结直肠癌中AKIP1高表达水平与肿瘤直径、TNM分期和淋巴结转移显著相关,而Kaplan-Meier生存分析表明与AKIP1表达阴性的患者相比,AKIP1表达阳性患者的总生存率显著较差。本文同样采用Kaplan-Meier生存曲线对患者随访资料进行分析,结果显示:AKIP1高表达水平与患者预后显著相关,AKIP1高表达水平患者5年总生存期较短,提示AKIP1可能为胃癌患者预后不良危险因素。

综上所述,AKIP1在胃癌组织和细胞系中均表达上调,胃癌组织中AKIP1表达水平高与患者TNM分期、淋巴结转移和不良预后相关。抑制AKIP1的表达后,胃癌细胞增殖、侵袭和转移能力均下降,表明胃癌中表达上调的AKIP1为促癌基因,可能是患者预后不良的潜在危险因素和治疗靶标。

参考文献

1. 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): 394-424.
2. Kankeu Fonkoua L. Molecular characterization of gastric carcinoma: therapeutic implications for biomarkers and targets[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(1).
3. Zhang J, Liu H, Hou L, et al. Circular RNA_LARP4 inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer by sponging miR-424-5p and regulating LATS1 expression[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 151-160.
4. Ding K, Tan S, Huang X, et al. GSE1 predicts poor survival outcome in gastric cancer patients by SLC7A5 enhancement of tumor growth and metastasis[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(11): 3949-3964.
5. Kitching R, Li H, Wong MJ, et al. Characterization of a novel human breast cancer associated gene (BCA3) encoding an alternatively spliced proline-rich protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1625(1): 116-121.
6. Guo X, Zhao L, Cheng D, et al. AKIP1 promoted epithelial-mesenchymal transition of non-small-cell lung cancer via transactivating ZEB1[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(11): 2234-2244.
7. Ma D, Li M, Su J. BCA3 contributes to the malignant progression of hepatocellular carcinoma through AKT activation and NF- κ B translocation[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1): 142-151.
8. Mo D, Li X, Li C, et al. Overexpression of AKIP1 predicts poor prognosis of patients with breast carcinoma and promotes cancer metastasis through Akt/GSK-3 β /Snail pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 4951-4959.
9. Liu Y, Guo G, Zhong Z, et al. Long non-coding RNA FLVCR1-AS1 sponges miR-155 to promote the tumorigenesis of gastric cancer by targeting c-Myc[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 793-805.
10. 倪栋琼, 吕宾, 包海标, 等. 不同血清学危险分层方法在人群早期胃癌筛查中的比较研究[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(4): 294-300.
11. NI Dong, LÜ Bin, BAO Haibiao, et al. Comparison of different serological methods in screening early gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2019, 58(4): 294-300.
12. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
12. 孙廷廷, 马显赫, 杨雪, 等. 晚期胃癌的治疗[J]. *吉林医药学院学报*, 2018, 39(4): 301-303.
- SUN Tingting, MA Xianhe, YANG Xue, et al. The therapy for advanced gastric cancer[J]. *Journal of Jilin Medical University*, 2018, 39(4): 301-303.

13. Rawla P. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention[J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(1): 26-38.
14. Quan H, Ouyang L, Zhou H, et al. The effect of preoperative smoking cessation and smoking dose on postoperative complications following radical gastrectomy for gastric cancer: a retrospective study of 2469 patients[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 61-72.
15. Funakoshi T, Miyamoto S, Kakiuchi N, et al. Genetic analysis of a case of *Helicobacter pylori*-uninfected intramucosal gastric cancer in a family with hereditary diffuse gastric cancer[J]. *Gastric cancer*, 2019, 22(4): 892-898.
16. Bijlsma MF, Sadanandam A, Tan P. Molecular subtypes in cancers of the gastrointestinal tract[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(6): 333-342.
17. 耿芳, 尹航, 李哲, 等. 胃癌靶向治疗的临床进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(2): 1-6.
GENG Fang, YIN Hang, LI Zhe, et al. Advances in targeted therapy of gastric cancer[J]. *Clinical Medication Journal*, 2017, 15(2): 1-6.
18. Sastri M, Haushalter KJ, Panneerselvam M, et al. A kinase interacting protein (AKIP1) is a key regulator of cardiac stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(5): E387-E396.
19. Yao C, Yu KP, Philbrick W, et al. Breast cancer-associated gene 3 interacts with Rac1 and augments NF- κ B signaling in vitro, but has no effect on RANKL-induced bone resorption in vivo[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1067-1077.
20. Zhang W, Wu Q, Wang C, et al. AKIP1 promotes angiogenesis and tumor growth by upregulating CXC-chemokines in cervical cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 448(1/2): 311-320.
21. Cui Y, Wu X, Lin C, et al. AKIP1 promotes early recurrence of hepatocellular carcinoma through activating the Wnt/ β -catenin/CBP signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2019, 38(27): 5516-5529.
22. Jiang W, Yang W, Yuan L. Upregulation of AKIP1 contributes to metastasis and progression and predicts poor prognosis of patients with colorectal cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11(1): 6795-6801.

本文引用: 凌家生, 颜莉芳, 杜少雄, 林天耀, 谭文涛. AKIP1在胃癌中的临床意义及生物学功能[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1349-1356. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.002

Cite this article as: LING Jiasheng, YAN Lifang, DU Shaoxiong, LIN Tianyao, TAN Wentao. Clinical significance and biological function of AKIP1 in gastric cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1349-1356. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.002