

CHST11基因对胃癌SGC-7901细胞生物学行为的影响

师文^{1*} 韩炜² 孙焕焕¹ 刘梦莹¹ 马富权¹

(¹西安交通大学第一附属医院消化内科, 西安 710061; ²陕西省人民医院肿瘤外科, 西安 710068)

摘要 该文探究了CHST11基因对胃癌SGC-7901细胞生物学行为的影响。应用qRT-PCR技术检测CHST11 mRNA在胃癌SGC-7901细胞中的表达情况。细胞转染干扰CHST11的sh-CHST11质粒和对照NC质粒,应用qRT-PCR及Western blot法分别检测CHST11基因稳定沉默后胃癌细胞CHST11 mRNA和蛋白的表达情况,应用转染后的细胞进行后续研究;采用MTT方法及平板克隆实验,分别观察CHST11基因稳定沉默对胃癌细胞增殖及克隆形成的影响;应用流式细胞技术检测转染后胃癌细胞的凋亡情况;通过划痕、Transwell实验,观察CHST11基因稳定沉默对胃癌细胞迁移、侵袭能力的影响。结果表明,CHST11基因在胃癌细胞中的表达上调;稳定沉默后的胃癌细胞SGC-7901-sh-CHST11的增殖、迁移及侵袭能力均显著低于未经干预的SGC-7901,SGC-7901-sh-CHST11细胞凋亡数明显增多;且SGC-7901-NC细胞的增殖、迁移、侵袭及凋亡情况与未经干预的SGC-7901相比均无显著差异。该研究结果表明,CHST11可促进胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭,抑制凋亡,对胃癌的发生发展有促进作用。

关键词 胃癌; CHST11基因; 增殖; 凋亡; 迁移; 侵袭

Effects of CHST11 Gene on Biological Behavior of Gastric Cancer SGC-7901 Cells

SHI Wen^{1*}, HAN Wei², SUN Huanhuan¹, LIU Mengying¹, MA Fuquan¹

(¹Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

²Department of Surgical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract The effects of CHST11 gene on the biological behavior of gastric cancer SGC-7901 cells were investigated. qRT-PCR and Western blot methods were used to detect CHST11 mRNA and protein expression in gastric cancer cells after the stable silencing of CHST11 gene. The cells were transfected with CHST11-interfering sh-CHST11 plasmid and control NC plasmid, and the CHST11 mRNA expression in gastric cancer cells after CHST11 gene knock-out was detected by qRT-PCR. By the MTT assay and the plate cloning experiment, the proliferation and cloning capacities of the transfected gastric cancer cells separately were identified. Flow cytometry was used to identify the apoptosis of gastric cancer cells following transfection. The capacity of stomach cancer cells to migrate and invade was determined using the scratch healing test and the Transwell assay, respectively. The results showed that the expression of CHST11 gene was up-regulated in gastric cancer cells. The capacity of SGC-7901-sh-CHST11 cells to proliferate, migrate and invade after stable transfection were significantly lower than that of SGC-7901 cells without intervention, and the number of apoptosis of SGC-7901-sh-CHST11 cells was significantly increased. The proliferation, migration, invasion and apoptosis of SGC-7901-NC cells were not significantly different from that of the untreated SGC-7901 cells. The results showed that CHST11 gene may enhance gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion, as well as prevent apoptosis and promote the incidence and growth of gastric cancer cells.

Keywords gastric cancer; CHST11 gene; proliferate; apoptosis; migration; invasion

收稿日期: 2023-04-19

接受日期: 2023-06-05

陕西省自然科学基金研究计划(批准号: 2023-JC-QN-0947、2021JQ-917)资助的课题

*通讯作者。Tel: 17795681261, E-mail: drshiwen@163.com

Received: April 19, 2023

Accepted: June 5, 2023

This work was supported by the Natural Science Basic Research Program of Shaanxi Province (Grant No.2023-JC-QN-0947, 2021JQ-917)

*Corresponding author. Tel: +86-17795681261, E-mail: drshiwen@163.com

癌症发病率的增加已成为一个世界性的健康问题。胃癌是导致男性死亡的第三大恶性肿瘤,是导致女性死亡的第四大恶性肿瘤,严重威胁着全球人民的生命^[1-2]。胃癌的特点是不受控制的细胞增殖、侵袭和转移,特别是胃癌患者大多为晚期诊断,预后较差^[3-5]。虽然化疗和放疗已用于治疗胃癌,但胃癌的预后普遍较差^[6-7]。现如今,癌症的诊疗已经步入了“精准医学”的新时期,寻找新的诊疗靶标和研发新型的抗癌新药势在必行。肿瘤细胞转移的关键是细胞黏附能力的减弱,细胞表面及细胞外基质中富含糖胺聚糖硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)可与核心蛋白共价结合形成CS-蛋白聚糖,从而调控生长发育、细胞黏附、增殖和分化等生理活动^[8-10]。CS合成于高尔基体中,碳水化合物磺基转移酶11(carbohydrate sulfotransferase 11, CHST11)是CS合成的关键调控酶^[11-12]。以往研究发现,CHST11广泛存在于人类组织中,且参与肝癌、肺癌、乳腺癌的发生和发展,但其对胃癌细胞生物学行为的影响少有报道^[13-15]。本研究分析了*CHST11*在胃癌细胞中的表达及其对胃癌细胞SGC-7901生物学行为的影响,以期对胃癌的靶向治疗提供可靠的理论依据。

1 实验材料与方法

1.1 质粒、细胞株

*CHST11*干扰质粒及空质粒购自GenScript公司。人胃癌细胞SGC-7901及正常胃上皮细胞Ges-1细胞购自上海中乔新舟生物科技有限公司。

1.2 引物

*CHST11*的PCR引物购自生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.3 细胞培养

细胞培养于RPMI-1640培养基(Sigma, St Louis, MO, USA),其中含有10%胎牛血清、100 μg/mL链霉素及100 U/mL青霉素。培养箱条件:37 °C、5% CO₂。

1.4 基因转染

取SGC-7901细胞制备成单细胞悬液,将细胞接种到6孔板中,每孔 3×10^5 个细胞,培养24 h后,转染干扰*CHST11*的sh-*CHST11*质粒及对照组NC质粒24 h,将6孔平板移出,加入RPMI-1640完全培养基,该培养基中含有筛选抗菌药物G418。更换为完全培养基(含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基),在37 °C、5%

CO₂的培养箱中培养,在稳定传代的基础上,改用培养瓶培养,并对各组细胞进行后续相关指标的测定。

1.5 qRT-PCR

使用TRIzol试剂提取细胞总RNA,并使用qRT-PCR试剂盒将RNA逆转录为cDNA。逆转录后,进行定量逆转录聚合酶链反应,95 °C预变性3 min,然后95 °C变性30 s,60 °C退火30 s,72 °C延伸30 s,循环40次。以β-actin作为对照。本实验利用2^{-ΔΔCt}方法进行统计分析。本研究用到的引物:*CHST11*上游引物5'-TAC CGC AAC AAG TTC ACC CA-3',下游引物5'-TGG CAG AGTGAG TAG ACG GT-3';β-actin上游引物5'-CAT GTA CGT TGC TAT CCA GGC-3',下游引物5'-CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT-3'。

1.6 Western blot

提取细胞总蛋白,进行聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE电泳),将分离出的蛋白条带转移到PVDF膜上,用5%脱脂奶粉室温封闭1 h,一抗4 °C孵育过夜,稀释比例1:500。TBST洗膜3次后,二抗室温孵育1 h,稀释比例为1:5 000, TBST洗膜3次,暗室曝光。

1.7 MTT检测细胞增殖活性

转染后,将细胞以 1×10^4 个/孔的密度接种于96孔板中,每个监测点设定6个复孔。接种后将96孔培养板置于37 °C、5% CO₂培养箱中分别培养24 h、48 h、72 h和96 h。达到特定时间后,用PBS洗涤细胞,用RPMI-1640培养基和MTT溶液(5 mg/mL)在37 °C下再进行孵育4 h,然后完全去除培养基,用DMSO代替含MTT的培养基。在室温下进一步振荡10 min后,在酶标仪上于490 nm波长处测量吸光度(D)值。

1.8 平板克隆实验检测胃癌细胞成瘤能力

对转染后的细胞进行传代培养,当培养瓶中细胞汇合度达90%左右时,将各组细胞用0.25%的胰酶室温消化2 min,1 000 r/min离心5 min收集细胞沉淀,加入1 mL的完全培养基,完全重悬细胞,尽量吹散减少细胞团的比例,形成单细胞悬液,并进行细胞计数。将细胞以200个/皿的密度接种于培养皿中,在37 °C、5% CO₂、饱和湿度条件的培养箱中培养,形成肉眼可见的克隆后,将已形成单细胞克隆的培养皿用PBS清洗2次后,室温下使用4%的多聚甲醛固定细胞20 min,随后用PBS清洗3次,染色5 min后,用PBS冲洗3次,拍照。以细胞数大于或等于50为一个克隆,计数克隆数目。克隆形成率=(克隆数÷接种细胞数)×100%。

1.9 流式细胞技术检测细胞凋亡

采用流式细胞术检测细胞凋亡情况,使用 Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒,按照制造商的说明进行实验。将转染后的细胞(2×10^5 个/孔)接种于6孔板中,培养48 h。用冰冷的PBS洗涤后,用胰蛋白酶分离细胞,离心(5 min、4 °C、1 000 r/min),然后在200 μ L PBS中重悬细胞。再次离心(5 min、4 °C、1 000 r/min)细胞,在500 μ L 1 \times 膜联蛋白结合缓冲液中重悬细胞。然后,将100 μ L的细胞与Annexin V-FITC(5 μ L)和碘化丙啶(5 μ L)在室温下孵育15 min。最后用FACScan流式细胞仪分析样本细胞的凋亡情况。统计数据为凋亡细胞与总细胞的比值。

1.10 划痕愈合实验检测细胞迁移能力

将转染的细胞(2×10^5 个/孔)接种到6孔板中并置于37 °C、5% CO₂的培养箱中孵育直到几乎融合,用200 μ L无菌针尖在细胞层上制造人工创口,PBS清洗去除上层漂浮的细胞,在无血清DMEM中培养,避免细胞增殖。分别于培养的第0 h、12 h和24 h在同一位置用倒置显微镜记录和捕获图像。计算各实验组迁移距离。各组细胞迁移率=[(各时间点划痕前缘距边缘距离-原始距离)÷原始距离]×100%。

1.11 Transwell小室实验检测细胞侵袭能力

细胞侵袭分析在24孔板中进行,用30 μ L基质胶包覆Transwell孔板,在37 °C下孵育1 h。将转染后的细胞用胰蛋白酶进行消化,在无血清培养基中重悬,在Transwell上隔室接种细胞并将含有10%胎牛血清的30 μ L RPMI-1640培养基加入到下隔室中。将24孔板置于37 °C、5% CO₂、饱和湿度的细胞培养箱中孵育16 h后,用棉签将基质胶体及细胞擦拭干净。用甲醇于室温下固定20 min,用紫水晶室温染色5 min,再用清水冲洗。在倒置显微镜下对迁移至微孔膜下层的细胞进行计数。每个样本选取7个视野计数细

胞个数,取均数用于统计分析。

1.12 数据统计

每项实验均重复3次,所得数据经GraphPad Prism 6.0处理,组间数据比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异显著。

2 结果

2.1 *CHST11*基因在胃癌细胞和正常胃上皮细胞中的表达情况

本研究应用qRT-PCR技术检测了*CHST11*在胃癌SGC-7901细胞中的表达情况,并与正常胃上皮细胞Ges-1进行了比较。结果显示,与Ges-1细胞相比,SGC-7901细胞中*CHST11*表达上调,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1和图1)。这表明*CHST11*在胃癌中表达上调。

2.2 *CHST11*基因稳定沉默胃癌细胞株的建立情况

应用qRT-PCR方法检测*CHST11*基因稳定沉默后胃癌细胞*CHST11* mRNA的表达情况。将*CHST11*基因在SGC-7901细胞中的表达率作为“1”进行计算,发现SGC-7901-sh-*CHST11*细胞的基因敲减率为63%,差异显著($P < 0.05$)。与之相比,SGC-7901-NC细胞的敲减率只有3%,无明显差异(表2和图2)。

以SGC-7901细胞的*CHST11*蛋白表达率为“1”计算,发现SGC-7901-sh-*CHST11*细胞*CHST11*蛋白相对敲减率为72%,差异显著($P < 0.05$)。SGC-7901-NC细胞的*CHST11*蛋白敲减率为3%,无统计学差异($P = 0.494$)(表3和图3)。

2.3 *CHST11*基因沉默后胃癌细胞的增殖情况

为了探讨*CHST11*在胃癌发生发展中的作用,采用MTT法分析SGC-7901细胞、SGC-7901-sh-*CHST11*细胞和SGC-7901-NC细胞的增殖情况。结果显示,转染后从第48 h到第96 h,SGC-7901-sh-*CHST11*细胞的生长曲线下移,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。而SGC-7901-NC生长曲线较SGC-7901细胞无明显差

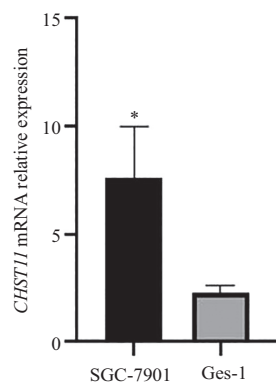
表1 *CHST11*在SGC-7901和Ges-1细胞中的表达

Table 1 Expression of *CHST11* in SGC-7901 and Ges-1 cells

分组 Group	例数(n) Number of cases (n)	平均值 \bar{x}	标准差 s
SGC-7901	8	7.64	2.37
Ges-1	8	2.27	0.36
t	16.934	—	—
P	<0.001	—	—

—: 未确定。

—: not determined.



* $P < 0.05$, 与Ges-1细胞比较。

* $P < 0.05$ compared with Ges-1 cells.

图1 qRT-PCR技术检测SGC-7901和Ges-1细胞中*CHST11* mRNA的表达情况

Fig.1 qRT-PCR technique to detect *CHST11* mRNA expression in SGC-7901 and Ges-1 cells

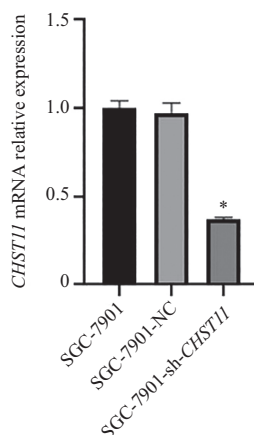
表2 胃癌细胞*CHST11*基因敲减率

Table 2 Knockdown rate of *CHST11* gene in gastric cancer cells

细胞系 Cell lines	例数(<i>n</i>) Number of cases (<i>n</i>)	平均值 \bar{x}	标准差 <i>s</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
SGC-7901	8	1.00	0.04	—	—
SGC-7901-NC	7	0.97	0.06	1.924	0.077
SGC-7901-sh- <i>CHST11</i>	7	0.37	0.01	40.404	<0.001

—: 未确定。

—: not determined.



* $P < 0.05$, 与SGC-7901比较。

* $P < 0.05$ compared with SGC-7901.

图2 qRT-PCR法检测胃癌细胞中*CHST11*基因敲减效率

Fig.2 qRT-PCR method to detect *CHST11* knockdown efficiency in gastric cancer cells

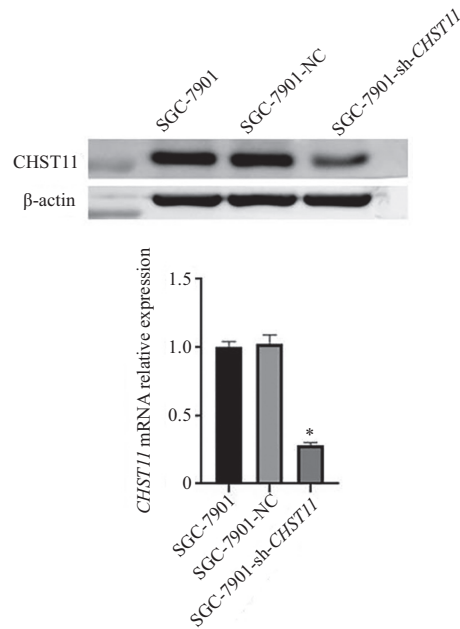
表3 胃癌细胞*CHST11*蛋白敲减率

Table 3 Knockdown rate of the *CHST11* protein in gastric cancer cells

细胞系 Cell lines	例数(<i>n</i>) Number of cases (<i>n</i>)	平均值 \bar{x}	标准差 <i>s</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
SGC-7901	8	1.00	0.04	—	—
SGC-7901-NC	8	1.02	0.07	0.702	0.494
SGC-7901-sh- <i>CHST11</i>	7	0.28	0.02	43.011	<0.001

—: 未确定。

—: not determined.



* $P < 0.05$, 与SGC-7901比较。

* $P < 0.05$ compared with SGC-7901.

图3 Western blot法检测胃癌细胞中CHST11蛋白敲减效率

Fig.3 The knockdown efficiency of CHST11 protein in gastric cancer cells was determined by Western blot method

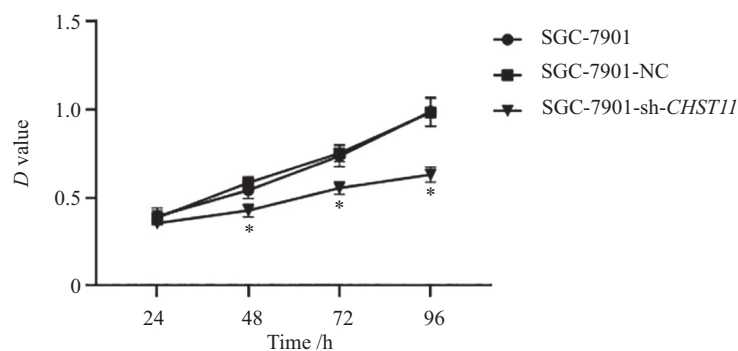
表4 胃癌细胞的D值比较

Table 4 Comparison of *D* values of gastric cancer cells

细胞系 Cell lines	<i>D</i>			
	24 h	48 h	72 h	96 h
SGC-7901	0.396±0.045	0.543±0.048	0.737±0.060	0.989±0.082
SGC-7901-NC	0.387±0.039 ^{ns}	0.586±0.033 ^{ns}	0.753±0.048 ^{ns}	0.985±0.079 ^{ns}
SGC-7901-sh-CHST11	0.356±0.019 ^{ns}	0.428±0.037*	0.556±0.036*	0.632±0.042*

^{ns} $P > 0.05$, 与SGC-7901比较; * $P < 0.05$, 与SGC-7901比较。

^{ns} $P > 0.05$ compared with SGC-7901; * $P < 0.05$ compared with SGC-7901.



* $P < 0.05$, 与SGC-7901比较。

* $P < 0.05$ compared with SGC-7901.

图4 胃癌细胞的生长曲线

Fig.4 Gastric cancer cell growth curve

异($P > 0.05$)。SGC-7901-sh-CHST11细胞第96 h的生长率为SGC-7901细胞的64%，下降36%(表4和图4)。

2.4 CHST11基因沉默后胃癌细胞的克隆形成情况

平板克隆实验结果显示, SGC-7901-sh-CHST11细

胞与SGC-7901-NC细胞相比克隆数量明显减少, 克隆形成率分别为(16.54±1.28)%和(39.46±3.23)%, 差异显著($P < 0.05$)。SGC-7901细胞与SGC-7901-NC细胞的克隆形成率相比无显著差异($P > 0.05$)(表5和图5)。

表5 胃癌细胞克隆形成率比较

Table 5 Comparison of clone formation rates in gastric cancer cells

细胞系 Cell lines	例数(n) Number of cases (n)	克隆形成率/% Colony forming efficiency /%	t	P
SGC-7901	8	40.32±3.63	—	—
SGC-7901-NC	7	39.46±3.23	0.481	0.638
SGC-7901-sh- <i>CHST11</i>	7	16.54±1.28	16.398	< 0.001

—: 未确定。

—: not determined.

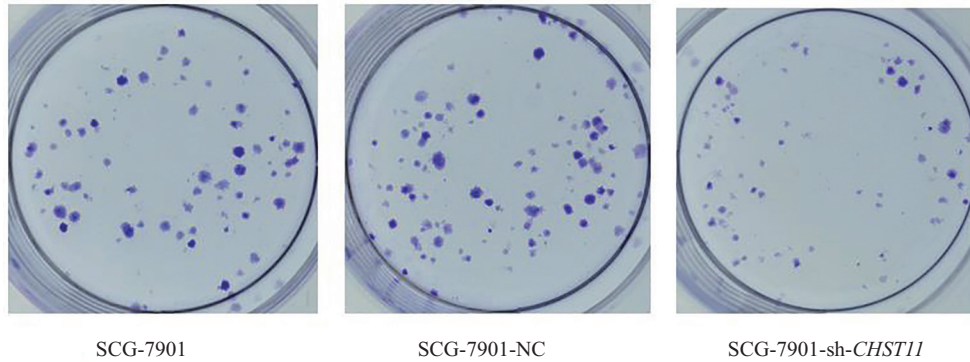


图5 胃癌细胞的克隆形成情况

Fig.5 Clonal formation of gastric cancer cells

表6 胃癌细胞凋亡比例

Table 6 Apoptosis ratio of gastric cancer cells

细胞系 Cell lines	例数(n) Number of cases (n)	Q3 /%	Q2 /%
SGC-7901	8	1.16±0.23	1.47±0.32
SGC-7901-NC	7	1.33±0.42 ^{ns}	1.81±0.38 ^{ns}
SGC-7901-sh- <i>CHST11</i>	7	8.27±2.05*	10.36±3.08*

^{ns}*P*>0.05, 与SGC-7901比较; **P*<0.05与SGC-7901比较。

^{ns}*P*>0.05 compared with SGC-7901; **P*<0.05 compared with SGC-7901.

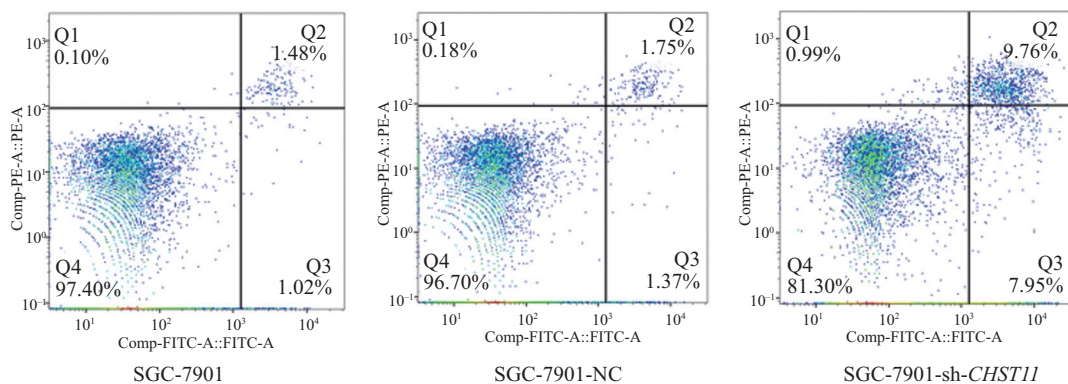


图6 用流式细胞仪检测胃癌细胞的凋亡情况

Fig.6 Flow cytometry detection of apoptosis in gastric cancer cells

2.5 *CHST11*基因沉默后胃癌细胞的凋亡情况

流式细胞仪检测凋亡结果: Q3为早期凋亡细胞数, Q2为晚期凋亡和坏死细胞数。

SGC-7901-sh-*CHST11*细胞与SGC-7901细胞比较, Q2和Q3均明显上升, 均有统计学差异(*P*<0.05, 表6和图6)。而SGC-7901-NC细胞与SGC-7901细胞

表7 胃癌细胞的迁移率比较

Table 7 Comparison of mobility of gastric cancer cells

细胞系 Cell lines	例数(<i>n</i>) Number of cases (<i>n</i>)	12 h	24 h
SGC-7901	8	38.75	57.67
SGC-7901-NC	7	38.16 ^{ns}	56.32 ^{ns}
SGC-7901-sh- <i>CHST11</i>	7	36.24 ^{ns}	43.64*

^{ns}*P*>0.05, 与SGC-7901比较; **P*<0.05与SGC-7901比较。

^{ns}*P*>0.05 compared with SGC-7901; **P*<0.05 compared with SGC-7901.

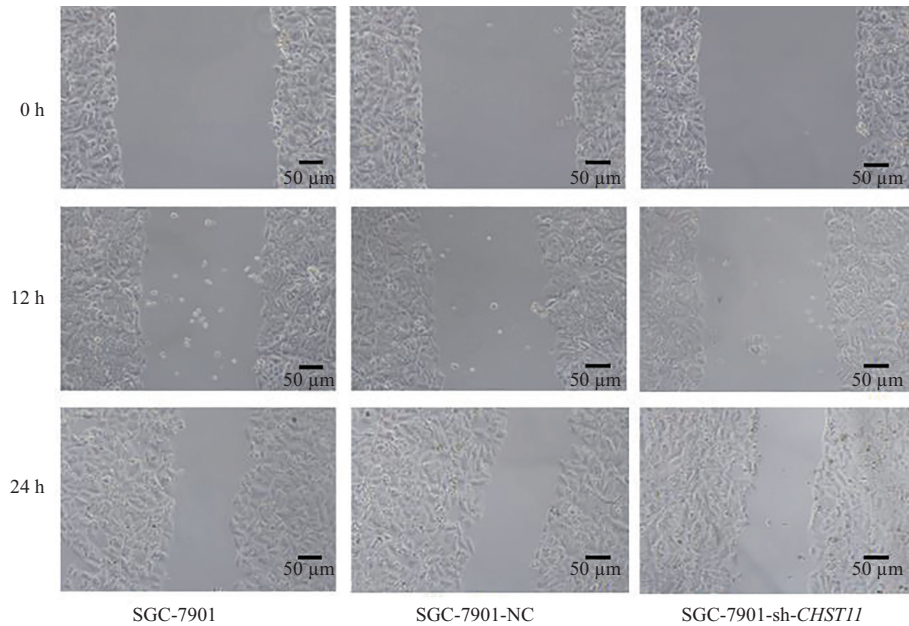


图7 胃癌细胞划痕愈合情况

Fig.7 Scratch healing of gastric cancer cells

表8 胃癌细胞穿过小室微孔膜数量

Table 8 Numbers of gastric cancer cells crossing the small chambers

细胞系 Cell lines	例数(<i>n</i>) Number of cases (<i>n</i>)	侵袭细胞数 Number of invasive cells	<i>t</i>	<i>P</i>
SGC-7901	8	396.78±83.63	—	—
SGC-7901-NC	7	386.67±76.83	0.242	0.812
SGC-7901-sh- <i>CHST11</i>	7	198.45±55.43	5.322	<0.001

—: 未确定。

—: not determined.

相比这两个象限内细胞比例基本相同, 没有显著差异(*P*>0.05, 图6)。

2.6 *CHST11*基因沉默后胃癌细胞的迁移情况

SGC-7901-sh-*CHST11*细胞与SGC-7901和SGC-7901-NC细胞相比划痕愈合时间延长; SGC-7901-sh-*CHST11*细胞在培养的第24 h, 与SGC-7901和SGC-7901-NC细胞相比细胞迁移率下降(43.64% vs 57.67%和56.32%), 差异有统计学意义(*P*<0.05, 表7和图7)。

2.7 *CHST11*基因沉默后胃癌细胞的侵袭情况

细胞培养24 h后, SGC-7901-sh-*CHST11*细胞与SGC-7901及SGC-7901-NC细胞相比, 穿过微孔膜的细胞数量减少, 差异显著(*P*<0.05, 表8和图8)。

3 讨论

胃癌是全球范围内导致癌症相关死亡的第五大原因。像其他恶性肿瘤一样, 胃癌的进展是由原发肿瘤侵入到继发部位引起的, 肿瘤细胞在胃癌的进

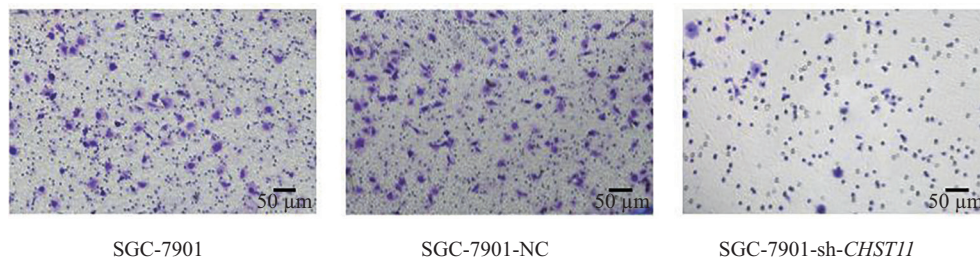


图8 胃癌细胞的侵袭情况

Fig.8 Invasion of gastric cancer cells

展过程中发生转移^[16-17]。从原发肿瘤中分离后,细胞迁移到细胞外基质并内渗到血液或淋巴管中,接下来这些细胞在血管内存活并形成继发性肿瘤^[18-19]。以往研究发现,*CHST11*在多种人类脏器中均有表达,且参与多种肿瘤的发生和发展^[20-22]。LI等^[23]研究表明,*CHST11*与肺癌和肺纤维化有关。ZHANG等^[24]研究表明,*CHST11*与胰腺癌预后不良及肿瘤免疫浸润相关。XIONG等^[25]研究发现,*CHST11*与肝细胞癌不良预后和免疫逃避相关。

恶性肿瘤有两大特征,其一是无法抑制的增殖,其二是可迅速发生的侵袭和转移^[26-28]。无论是促癌基因还是抑癌基因,都可以经由调节肿瘤细胞的生物学行为发挥促进成瘤或抑制肿瘤生长的作用^[29-31]。因此研究癌症相关基因*CHST11*的功能,也需要从其对于肿瘤细胞生物学行为的影响入手。本研究首先通过检测*CHST11*在胃癌细胞及正常细胞中的表达情况,发现*CHST11*在胃癌细胞中的表达上调,表明*CHST11*可能参与了胃癌的发生和发展。

本研究通过检测*CHST11*沉默后的胃癌细胞和未经干预的胃癌细胞的生长情况,评价*CHST11*如何影响胃癌细胞的增殖;用平板克隆法,对*CHST11*沉默的单细胞进行克隆能力检测。克隆形成能力和细胞增殖能力两方面结果比较显示,*CHST11*沉默的SGC-7901-sh-*CHST11*细胞较SGC-7901细胞生长减慢,增殖能力下降,表明*CHST11*在胃癌细胞的生长增殖中具有促进作用。进一步采用流式细胞仪进行凋亡实验发现,*CHST11*沉默后无论是早期凋亡还是晚期凋亡的细胞比例均有明显升高,表明*CHST11*可能是经由抑制凋亡来促进胃癌细胞的增殖和克隆的。

肿瘤的转移能力是由肿瘤细胞的迁移和侵袭所决定的,我们通过划痕愈合研究发现,*CHST11*沉默后胃癌细胞的划痕愈合变慢,说明它的迁移能力

减弱。进一步通过Transwell技术,我们发现*CHST11*沉默后,跨基质胶质层的胃癌细胞数目明显降低,提示它的侵袭能力减弱。以往的研究也证实,*CHST11*与其他肿瘤细胞的转移相关。

综上所述,*CHST11*在人胃癌细胞中的表达量较高,其与胃癌细胞增殖、迁移和侵袭能力密切相关,并可显著抑制胃癌细胞凋亡。在未来的研究中,可以其为依据深入探究,以期能发现更好的治疗胃癌的新靶点。

参考文献 (References)

- [1] RICCI A D, RIZZO A, ROJAS LLIMPE F L, et al. Novel HER2-directed treatments in advanced gastric carcinoma: another paradigm shift [J]? *Cancers*, 2021, 13(7): 1664.
- [2] ZHANG W Y, WANG Y J, DU F, et al. Evaluation of anticancer effect *in vitro* and *in vivo* of iridium (III) complexes on gastric carcinoma SGC-7901 cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 178: 401-16.
- [3] YANG Z, PU M, DONG X, et al. Piperine loaded zinc oxide nanocomposite inhibits the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway via attenuating the development of gastric carcinoma: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Arab J Chem*, 2020, 13(5): 5501-16.
- [4] DU Y, ZHANG J, GONG L, et al. Hypoxia-induced ebv-circLM-P2A promotes angiogenesis in EBV-associated gastric carcinoma through the KHSRP/VHL/HIF1 α /VEGFA pathway [J]. *Cancer Lett*, 2022, 526: 259-72.
- [5] DU H, GU J, PENG Q, et al. Berberine suppresses EMT in liver and gastric carcinoma cells through combination with TGF β R regulating TGF- β /Smad pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1-21.
- [6] HU K, QIN X, SHAO Y, et al. Circular RNA MTO1 suppresses tumorigenesis of gastric carcinoma by sponging miR-3200-5p and targeting PEBP1 [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 52: 101562.
- [7] TANG C, LEI X, XIONG L, et al. HMGA1B/2 transcriptionally activated-POU1F1 facilitates gastric carcinoma metastasis via CXCL12/CXCR4 axis-mediated macrophage polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 422.
- [8] FENG L H, SUN H C, ZHU X D, et al. Irbesartan inhibits metastasis by interrupting the adherence of tumor cell to endothelial cell induced by angiotensin II in hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 207.

- [9] CHEN X, YIN T, ZHANG B, et al. Inhibitory effects of brusatol delivered using glycosaminoglycan placental chondroitin sulfate A modified nanoparticles on the proliferation, migration and invasion of cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(2): 817-27.
- [10] AL-NAKOUZI N, WANG C K, OO H Z, et al. Reformation of the chondroitin sulfate glycoalyx enables progression of AR-independent prostate cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4760.
- [11] XIONG D, LI J, HE R, et al. Highly expressed carbohydrate sulfotransferase 11 correlates with unfavorable prognosis and immune evasion of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4938-50.
- [12] CHANG W M, LI L J, CHIU I A, et al. The aberrant cancer metabolic gene carbohydrate sulfotransferase 11 promotes non-small cell lung cancer cell metastasis via dysregulation of ceruloplasmin and intracellular iron balance [J]. *Transl Oncol*, 2022, 25: 101508.
- [13] XIONG D, LI J, HE R, et al. Highly expressed carbohydrate sulfotransferase 11 correlates with unfavorable prognosis and immune evasion of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4938-50.
- [14] CHANG W M, LI L J, CHIU I A, et al. The aberrant cancer metabolic gene carbohydrate sulfotransferase 11 promotes non-small cell lung cancer cell metastasis via dysregulation of ceruloplasmin and intracellular iron balance [J]. *Transl Oncol*, 2022, 25: 101508.
- [15] XIONG D, LI J, HE R, et al. Highly expressed carbohydrate sulfotransferase 11 correlates with unfavorable prognosis and immune evasion of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4938-50.
- [16] XIA J Y, AADAM A A. Advances in screening and detection of gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(7): 1104-9.
- [17] SUN K, JIA K, LÜ H, et al. EBV-positive gastric cancer: current knowledge and future perspectives [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 583463.
- [18] LIU J, WU S, ZHENG X, et al. Immune suppressed tumor microenvironment by exosomes derived from gastric cancer cells via modulating immune functions [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14749.
- [19] YAMAKOSHI Y, TANAKA H, SAKIMURA C, et al. Immunological potential of tertiary lymphoid structures surrounding the primary tumor in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(1): 171-82.
- [20] KHAZAMIPOUR N, AL-NAKOUZI N, OO H Z, et al. Oncofetal chondroitin sulfate: a putative therapeutic target in adult and pediatric solid tumors [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 818.
- [21] LIU Y, CHENG L, LI C, et al. Identification of tumor microenvironment-related prognostic genes in colorectal cancer based on bioinformatic methods [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15040.
- [22] PAN H, XUE W, ZHAO W, et al. Expression and function of chondroitin 4-sulfate and chondroitin 6-sulfate in human glioma [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2853-68.
- [23] LI C H, CHAN M H, CHANG Y C, et al. The CHST11 gene is linked to lung cancer and pulmonary fibrosis [J]. *J Gene Med*, 2022, 24(12): e3451.
- [24] ZHANG P, CHEN D, CUI H, et al. High expression of CHST11 correlates with poor prognosis and tumor immune infiltration of pancreatic cancer [J]. *Clin Lab*, 2022, doi: 10.7754/Clin. Lab.2022.211239.
- [25] XIONG D, LI J, HE R, et al. Highly expressed carbohydrate sulfotransferase 11 correlates with unfavorable prognosis and immune evasion of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4938-50.
- [26] SCHILIRO C, FIRESTEIN B L. Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1056.
- [27] DZOBO K. Taking a full snapshot of cancer biology: deciphering the tumor microenvironment for effective cancer therapy in the oncology clinic [J]. *Omics*, 2020, 24(4): 175-9.
- [28] MEIRSON T, GIL-HENN H, SAMSON A O. Invasion and metastasis: the elusive hallmark of cancer [J]. *Oncogene*, 2020, 39(9): 2024-6.
- [29] JANUŠKEVIČIENĖ I, PETRIKAITĖ V. Heterogeneity of breast cancer: the importance of interaction between different tumor cell populations [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117009.
- [30] NISSEN N I, KARSDAL M, WILLUMSEN N. Collagens and cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to cancer biology [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 1-12.
- [31] MCCABE E M, RASMUSSEN T P. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 38-48.