

胰腺癌中溶质载体家族38成员9的表达与预后相关性研究: 对患者生存和肿瘤进展的影响

程梦静 鲍爱娜 朱素燕*

(宁波大学附属第一医院(宁波市第一医院)药学部, 宁波 315000)

摘要 该文旨在探究胰腺癌中溶质载体家族38成员9(solute carrier family 38 member 9, SLC38A9)的表达水平及其对患者预后的影响。采用免疫组化方法分析胰腺癌临床样本组织芯片HPanAde170Sur01中SLC38A9的表达, 该芯片包含胰腺癌组织99例、癌旁组织71例, 结合患者临床病理资料及生存数据进行Cox回归分析。通过CCK8实验分析敲低SLC38A9对胰腺癌细胞系增殖的影响, 并利用Transwell小室实验分析敲低SLC38A9对胰腺癌细胞系迁移、侵袭的作用。此外, 采用Western blot法检测敲低SLC38A9对细胞自噬相关蛋白表达的影响。免疫组化显示, 胰腺癌组织中SLC38A9阳性表达率显著高于癌旁组织(38% vs 13%, $P<0.001$), 且SLC38A9高表达患者中位总体生存期(OS)较对照组缩短25个月(10个月 vs 35个月, $P=0.0136$)。Cox多因素分析证实, SLC38A9高表达是胰腺癌患者预后的独立危险因素(HR=2.237, 95% CI: 1.210–4.136, $P=0.010$)。CCK8实验结果表明, 沉默SLC38A9可以显著抑制胰腺癌细胞增殖。Transwell小室实验结果显示, 下调SLC38A9表达可以明显抑制胰腺癌细胞迁移和侵袭。机制研究发现, 敲低SLC38A9导致自噬关键蛋白LC3-II及Beclin-1表达下调, p62累积($P<0.05$), 提示SLC38A9通过激活自噬促进肿瘤进展。SLC38A9在胰腺癌中异常高表达, 是患者预后的独立不良预测因子。其可能通过激活细胞自噬通路, 促进肿瘤细胞的恶性生物学行为, 提示SLC38A9可作为胰腺癌靶向治疗和预后评估的潜在分子标志物。

关键词 胰腺癌; SLC38A9; 预后; 细胞自噬

SLC38A9 Expression Correlates with Prognosis in Pancreatic Cancer: Implications for Survival and Tumor Progression

CHENG Mengjing, BAO Aina, ZHU Suyan*

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Ningbo University (the First Hospital of Ningbo), Ningbo 315000, China)

Abstract This study aims to investigate the expression level of SLC38A9 (solute carrier family 38 member 9) in pancreatic cancer and its impact on patient prognosis. Immunohistochemical analysis was performed on the pancreatic cancer clinical tissue microarray HPanAde170Sur01, which includes 99 pancreatic cancer tissues and 71 adjacent non-tumor tissues, combined with patient clinicopathological and survival data for Cox regression analysis. The effect of knockdown SLC38A9 on the proliferation of pancreatic cancer cell lines was analyzed using the CCK8 assay, and the impact on migration and invasion was assessed using the Transwell chamber assay. Additionally, Western blot was employed to detect the effect of SLC38A9 knockdown on the expression of autophagy-

收稿日期: 2025-07-25

接受日期: 2025-09-30

浙江省医药卫生科技计划(批准号: 2025KY253)、宁波市自然科学基金(批准号: 2022J220)和浙江省中医药科技计划(批准号: 2024ZL916)资助的课题

*通信作者。Tel: 0574-87085055, E-mail: fyyzhusuyan@nbu.edu.cn

Received: July 25, 2025

Accepted: September 30, 2025

This work was supported by the Zhejiang Provincial Program for Medical and Health Sciences (Grant No.2025KY253), the Ningbo Natural Science Foundation (Grant No.2022J220) and the Zhejiang Provincial Program for Science and Technology in Traditional Chinese Medicine (Grant No.2024ZL916)

*Corresponding author. Tel: +86-574-87085055, E-mail: fyyzhusuyan@nbu.edu.cn

associated proteins. Immunohistochemistry revealed that the positive expression rate of SLC38A9 in pancreatic cancer tissues was significantly higher than that in adjacent non-tumor tissues (38% vs 13%, $P<0.001$). Patients with high SLC38A9 expression had a median OS (overall survival) that was 25 months shorter than that of the control group (10 vs 35 months, $P=0.013$). Multivariate Cox analysis confirmed that high SLC38A9 expression was an independent risk factor for the prognosis of pancreatic cancer patients (HR=2.237, 95% CI: 1.210-4.136, $P=0.010$). Functional experiments showed that the CCK8 assay revealed a significant inhibition of pancreatic cancer cell proliferation upon SLC38A9 knockdown. The Transwell chamber assay results indicated that downregulating SLC38A9 significantly inhibited the migration and invasion of pancreatic cancer cells. Mechanistic studies found that knockdown of SLC38A9 led to downregulation of the autophagy key proteins LC3-II and Beclin-1, and accumulation of p62 ($P<0.05$), suggesting that SLC38A9 promotes tumor progression by activating autophagy. SLC38A9 is abnormally highly expressed in pancreatic cancer and serves as an independent adverse prognostic factor for patients. SLC38A9 may drive tumor malignancy via autophagy activation, highlighting its potential as a molecular marker for targeted therapy and prognosis in pancreatic cancer.

Keywords pancreatic cancer; SLC38A9; prognosis; autophagy

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是一种恶性程度极高的肿瘤, 目前已成为癌症相关死亡的第四大原因^[1]。据预测, 到2040年, 其死亡率可能升至全球第二位^[2]。尽管近年来癌症的诊断和治疗技术不断进步, 但胰腺癌患者的5年生存率仍不足10%^[3]。这主要是因为超过80%的患者在确诊时已处于不可切除或转移性疾病的阶段, 所以只能以全身化疗作为一线治疗手段^[4]。因此, 探索胰腺癌新的治疗靶标与生物预测标志物迫在眉睫。

肿瘤微环境的代谢重编程是导致胰腺癌患者预后差的重要原因之一^[5]。溶质载体(solute carrier, SLC)超家族介导氨基酸的跨膜转运, 在蛋白质合成和翻译后修饰中起着至关重要的作用^[6]。SLC38是SLC家族之一, 也被称为钠偶联中性氨基酸转运蛋白(sodium-coupled neutral amino acid transporter, SNAT), 在生长特别活跃的细胞或进行重要氨基酸代谢的细胞中高表达, 例如肝、肾和脑^[7]。其中, SLC38A9是一种与氨基酸转运蛋白具有同源性的溶酶体膜蛋白, 是溶酶体中Rag-Ragulator复合体的重要组成部分, 以氨基酸敏感以及核苷酸结合依赖方式与RagGTP酶相互作用, 介导溶酶体中许多必需氨基酸的代谢, 进而影响mTORC1活性^[8]。研究证实, 巨胞饮作用摄取的白蛋白激活mTORC1信号通路以支持细胞增殖和肿瘤生长, 这一过程需要SLC38A9的参与^[9]。此外, 研究发现SLC38A9通过响应氨基酸(特别是精氨酸)来激活mTORC1, 进而提高结直肠癌细胞活性^[10]。SLC38A9在肿瘤细胞中具有重要作

用, 但其对胰腺癌的预后及细胞增殖、迁移、侵袭的影响仍不清楚。

在本研究中, 我们评估了SLC38A9表达与胰腺癌预后之间的相关性, 并深入探讨了SLC38A9在胰腺癌进展中的作用。

1 材料和方法

1.1 临床组织微阵列和免疫组织化学

本研究临床组织芯片(HPanAde170Sur01)购于上海芯超生物科技有限公司。组织芯片的制备采用组织微阵列仪(tissue microarrayer, Beecher Instruments, 美国)。从每个石蜡块中选取代表性的肿瘤区域和癌旁组织区域, 使用直径为1.5 mm的穿刺针进行取样, 并将样本转移到受体石蜡块中, 最终制备的组织芯片包含99例胰腺癌组织和71例癌旁组织。患者的临床资料包括年龄、性别、肿瘤大小、TNM分期、淋巴结转移情况、肿瘤分级等。所有患者在手术前均未接受过放疗或化疗。本研究获得了宁波大学附属第一医院伦理委员会的批准(宁波大学附属第一医院伦理审2024研第171A号), 并获得了患者的知情同意。

采用免疫组织化学试剂盒(EnVision™ FLEX+, 货号: K8002, Dako, Agilent Technologies Incorporated, 丹麦)进行实验。组织芯片染色通过国家人类遗传资源共享服务平台提供的自动化Autostainer Link 48系统(Dako, Agilent Technologies Incorporated, 丹麦)完成。为评估组织样本中SLC38A9的表达情况, 由两名专业病理学家使用Aperio扫描仪(Aperio

XT, Leica Microsystems GmbH, 放大倍数: $\times 200$)对免疫组化染色结果进行评分。分别检测PC组织及匹配的癌旁组织中细胞质和细胞核的染色强度以及SLC38A9阳性染色率, 并对细胞质和细胞核染色分别评分。首先根据肿瘤细胞中阳性染色细胞的百分比进行分级(0: 0%; 1: 1%~25%; 2: 26%~50%; 3: 51%~75%; 4: 76%~100%), 再结合染色强度(0: 阴性; 1: 弱; 2: 中等; 3: 强)进行综合评分。最终得分为阳性细胞百分比与染色强度的乘积。评分 ≥ 6 分被定义为SLC38A9高表达, 用于后续的分析。

1.2 细胞培养和转染

本研究采用的人胰腺癌细胞株PANC1来源于中国科学院上海细胞资源中心。细胞培养体系采用DMEM培养基, 并添加10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)作为营养补充剂, 同时加入1%青霉素/链霉素双抗溶液以防止细菌污染。所有细胞均在标准条件下进行培养, 即将细胞置于37 °C、5% CO₂浓度的恒温恒湿培养箱中进行常规传代培养。

本研究中使用的小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)由上海吉玛制药技术有限公司提供, 其特异性序列正义链(5'→3'): CCA UCU CUC AUC UAU AUA ATT, 反义链(5'→3'): UUA UAU AGA UGA GAG AUG GTT。转染试剂为上海吉玛制药技术有限公司的Lipo2000™, 具体实验操作均严格遵循各试剂说明书。

1.3 Western blot

取转染对照siRNA、SLC38A9 siRNA 72 h的PANC1细胞, 采用RIPA裂解液裂解细胞, 蛋白浓度测定采用BCA法。等量蛋白样品经SDS-PAGE电泳分离后, 转膜至PVDF膜上。5%脱脂牛奶室温封闭1 h后, 加入一抗(SLC38A9、Beclin-1、LC3、p62、p-mTOR、p-ULK1等抗体), 抗体均以1:1 000稀释, 4 °C孵育过夜。次日, 加入HRP标记的二抗(1:1 000)室温孵育1 h, ECL显色。使用ImageJ软件对条带进行灰度值分析。SLC38A9抗体(货号: HPA043785)购自Sigma公司; Beclin-1、LC3、p62、p-mTOR(货号分别为11306-1-AP、14600-1-AP、18420-1-AP、67778-1-Ig)购自武汉三鹰生物技术有限公司; p-ULK1(货号: N1G15)购自Selleck公司。

1.4 CCK8实验

将PANC1细胞以 5×10^4 /孔的密度接种于96孔板, 分别在培养24 h、48 h、72 h后, 将其培养基更换为

含有10% CCK8试剂的无血清培养基(100 μ L/孔), 并在37 °C培养箱中孵育2 h后, 用SynergyMx多模式微板仪测定450 nm波长处的吸光度(*D*)值。

1.5 Transwell侵袭、迁移实验

将细胞分为两组, 侵袭组预涂10 mL基质胶基层, 迁移组不预涂。将200 mL无血清DMEM细胞悬液(2×10^4 /孔)加入上室, 下室中加入含10%胎牛血清的DMEM完全培养基。37 °C孵育48 h后, 用PBS冲洗3次, 用棉签轻轻擦去上室中的非侵袭性细胞。侵袭细胞加入4%多聚甲醛室温固定30 min, 0.1%结晶紫室温染色20 min。倒置显微镜下观察, 软件计数, 随机拍摄。

1.6 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据处理和Cox回归分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组数据间的比较采用独立样本*t*检验。采用Kaplan-Meier生存分析法分析SLC38A9表达与胰腺癌患者总生存率的关系。采用Cox比例风险模型, 通过多因素分析确定独立的预后因素。采用GraphPad Prism 8软件中配对*t*检验对CCK8实验数据进行两组间对比分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

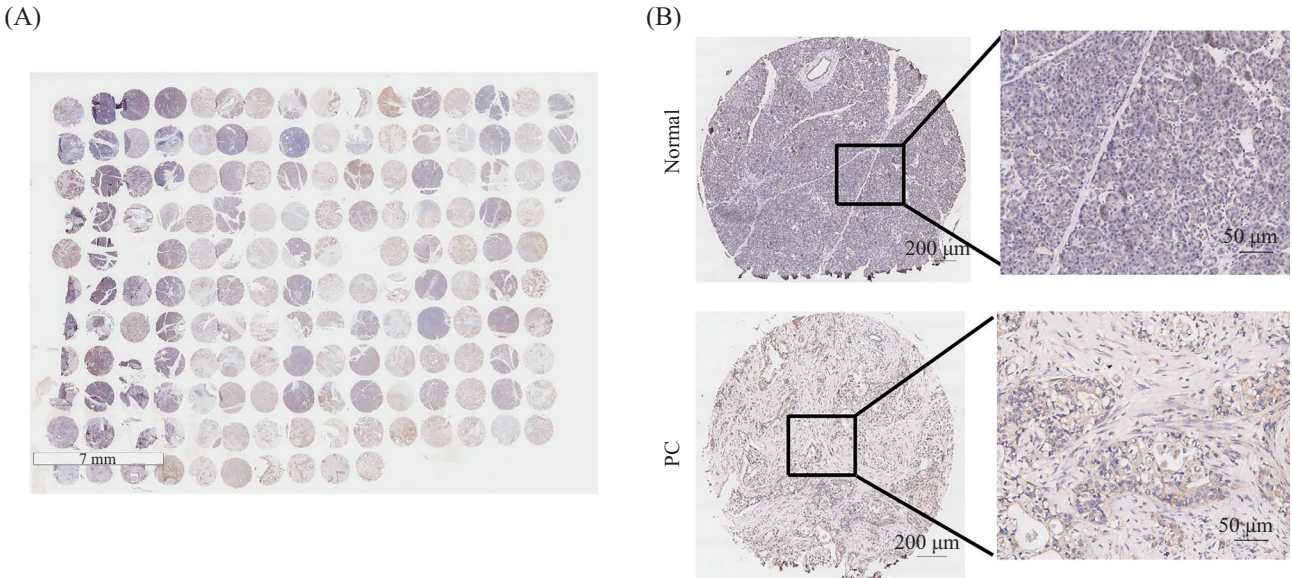
2 结果

2.1 SLC38A9在胰腺癌临床组织样本中的表达情况

采用免疫组织化学方法检测了60例PC组织及其相匹配的癌旁组织中SLC38A9蛋白的表达水平(图1A和图1B)。结果显示, 在60例PC组织样本中, 23例(38%)呈现SLC38A9蛋白高表达, 12例(20%)为低表达(表1); 而在60例癌旁组织样本中, 仅有8例(13%)呈现SLC38A9蛋白高表达, 47%(28例)为低表达(表1)。与癌旁组织相比, 胰腺癌组织中SLC38A9蛋白的表达水平显著升高($P < 0.01$), 表明SLC38A9在PC的发生和发展中可能发挥重要作用。两组胰腺癌患者临床病理特征相比较, 差异不具有统计学意义($P > 0.05$), 见表2。

2.2 SLC38A9蛋白表达水平与胰腺癌患者预后的相关因素

单因素分析表明, 肿瘤TNM分期、N分期、肿瘤分级及SLC38A9蛋白表达均与胰腺癌患者的预后有关。多因素Cox分析显示, SLC38A9蛋白表达水平升高是影响胰腺癌患者预后的独立危险因素, 详见表3。



A: 组织芯片全景图; B: SLC38A9蛋白的阴性与阳性染色代表性图片。
A: overview of the tissue array; B: negative and positive staining for SLC38A9.

图1 胰腺癌临床患者组织样本中SLC38A9的免疫组化染色图

Fig.1 Photomicrographs of immunohistochemical staining for SLC38A9 in pancreatic cancer clinical patient tissue samples

表1 胰腺癌组织与癌旁组织中SLC38A9表达的差异

Table 1 Differential expression of SLC38A9 in pancreatic cancer and adjacent tissues

组织 Tissue	n	SLC38A9表达 SLC38A9 expression		χ^2	P
		高表达/% High expression /%	低表达/% Low expression /%		
Pancreatic cancer tissues	60	38	20	22.941 2	1.67×10^{-6}
Adjacent tissues	60	13	47	-	-

“-”表示此处不适用,因两组卡方检验仅生成一组 χ^2 值和P值,已在第一行列出。
“-” indicates not applicable, as the chi-square test between the two groups produces only one χ^2 value and P value, which is presented in the first row.

2.3 SLC38A9蛋白表达水平与总生存期之间的关联

采用Kaplan-Meier生存分析和log-rank检验对胰腺癌患者进行单因素生存分析。结果显示,SLC38A9蛋白的高表达在患者中显著影响了总生存时间。具体而言,SLC38A9蛋白高表达组的中位总体生存期(overall survival, OS)较对照组缩短了25个月,从35个月降低至10个月,差异具有统计学意义($P=0.013\ 6$)。与SLC38A9蛋白低表达组相比,高表达组患者的总生存期显著缩短(图2)。这一发现提示,SLC38A9蛋白的高表达与胰腺癌患者的不良预后紧密相关,并且其可能作为评估胰腺癌预后的一个潜在独立因素。

2.4 敲低SLC38A9对胰腺癌细胞的影响

在本研究中,我们首先采用Western blot方法对胰腺癌细胞系PANC1、CAPAC1、BXPC3中SLC38A9蛋白的表达水平进行了检测。结果显示,

SLC38A9蛋白在PANC1细胞中的表达量最高,因此选取PANC1细胞进行后续实验(图3A)。为进一步探究SLC38A9在胰腺癌细胞中的作用,我们通过siRNA技术敲低PANC1细胞中的SLC38A9表达,并通过Western blot实验证实了敲低效果(图3A)。随后,采用CCK8法评估了细胞增殖情况,结果提示敲低SLC38A9表达显著降低了PANC1细胞的增殖活性(图3B)。此外,通过Transwell迁移和侵袭实验,我们观察到沉默SLC38A9蛋白表达后,PANC1细胞的迁移和侵袭均受到显著抑制(图3C)。综上,SLC38A9蛋白的缺乏能够有效抑制胰腺癌细胞在体外的增殖、迁移和侵袭。

2.5 SLC38A9可能通过诱导细胞自噬促进胰腺癌进展

为进一步探讨SLC38A9促进胰腺癌进展的机制,我们利用Western blot检测自噬相关蛋白的表

表2 临床病理特征与SLC38A9表达的相关性分析

Table 2 Correlation between SLC38A9 expression and clinicopathological characteristics

变量 Variables	SLC38A9表达 SLC38A9 expression		总数 Total	r_s	P
	高表达/% High expression /%	低表达/% Low expression /%			
Age /year				-0.024	0.822
≤60	34	13	47	-	-
>60	33	14	47	-	-
Dull			1	-	-
Sex				-0.111	0.285
Female	27	8	35	-	-
Male	40	20	60	-	-
Grade				-0.038	0.713
1	2	0	2	-	-
2	47	20	67	-	-
3	18	8	26	-	-
T stage				-0.119	0.252
T1	2	1	3	-	-
T2	53	19	72	-	-
T3	11	8	19	-	-
Dull			1	-	-
N stage				0.105	0.323
N0	34	16	50	-	-
N1	31	9	40	-	-
Dull			5	-	-
M stage				-0.066	0.525
M0	66	27	93	-	-
M1	1	1	2	-	-
TNM stage				-0.056	0.597
I	26	9	35	-	-
II	39	16	55	-	-
IV	1	1	2	-	-
Dull			3	-	-
Smoke				0.043	0.900
Yes	1	1	2	-	-
No	4	5	9	-	-
Dull			84	-	-
Alcohol				0.043	0.900
Yes	1	1	2	-	-
No	4	5	9	-	-
Dull			84	-	-
Diabetes				-0.149	0.622
Yes	1	2	3	-	-
No	4	4	8	-	-
Dull			84	-	-
p53				-0.127	0.238
Positive	37	19	56	-	-
Negative	25	7	32	-	-
Dull			7	-	-
Hepatitis				-0.430	0.186
Yes	0	2	2	-	-
No	5	4	9	-	-
Dull			84	-	-
Ki67				-0.076	0.489
Positive	41	18	59	-	-
Negative	20	6	26	-	-
Dull			10	-	-

“-”表示该行不适用, 因每个临床病理特征与蛋白表达的相关性分析仅输出一组相关系数 r_s (Spearman rank correlation coefficient)和 P 值, 已在该特征对应的第一行中列出。

“-” indicates not applicable, as the correlation analysis between each clinicopathological characteristics and protein expression yields only one correlation coefficient r_s (Spearman rank correlation coefficient) and one P value, which is presented in the first row of the respective feature.

表3 影响胰腺癌患者总生存期的因素的单因素及多因素分析

Table 3 Univariate and multivariate analyses of the factors correlated with overall survival of pancreatic carcinoma patients

变量 Variables	单因素分析 Univariate analysis			多因素分析 Multivariate analysis		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
SLC38A9 expression	2.094	1.179-3.721	0.012	2.237	1.210-4.136	0.010
Sex	1.092	0.669-1.782	0.726	-	-	-
Grade	1.939	1.192-3.152	0.008	2.276	1.337-3.874	0.002
Age	1.230	0.769-1.968	0.387	-	-	-
T stage	0.863	0.490-1.522	0.612	-	-	-
N stage	1.793	1.097-2.931	0.020	1.867	1.070-3.259	0.028
M stage	1.710	0.417-7.006	0.456	-	-	-
TNM stage	1.526	1.072-2.172	0.019	1.230	0.831-1.822	0.301
Smoke	0.687	0.082-5.742	0.729	-	-	-
Alcohol	0.687	0.082-5.742	0.729	-	-	-
Diabetes	1.018	0.196-5.288	0.983	-	-	-
p53	1.441	0.851-2.441	0.174	-	-	-
Hepatitis	0.774	0.093-6.469	0.813	-	-	-
Ki67	0.801	0.470-1.366	0.416	-	-	-

“-”表示该变量未纳入多因素分析, 因其在单因素Cox回归分析中未达到统计学显著性($P>0.05$), 故不进行进一步的多因素分析。
“-” indicates that the variable was not included in the multivariate analysis, as it did not show statistical significance in the univariate Cox regression analysis ($P>0.05$) and therefore was not advanced to multivariate analysis.

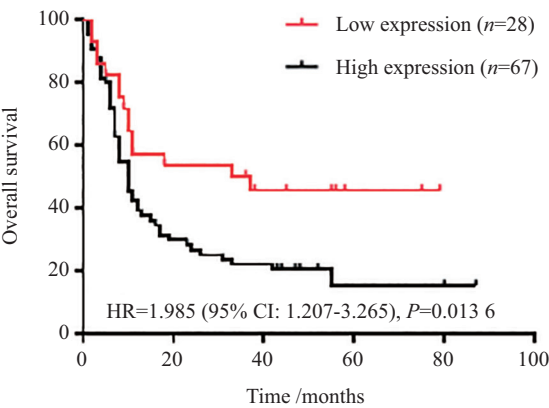


图2 胰腺癌患者的Kaplan-Meier生存分析
Fig.2 Kaplan-Meier analysis of pancreatic cancer patients

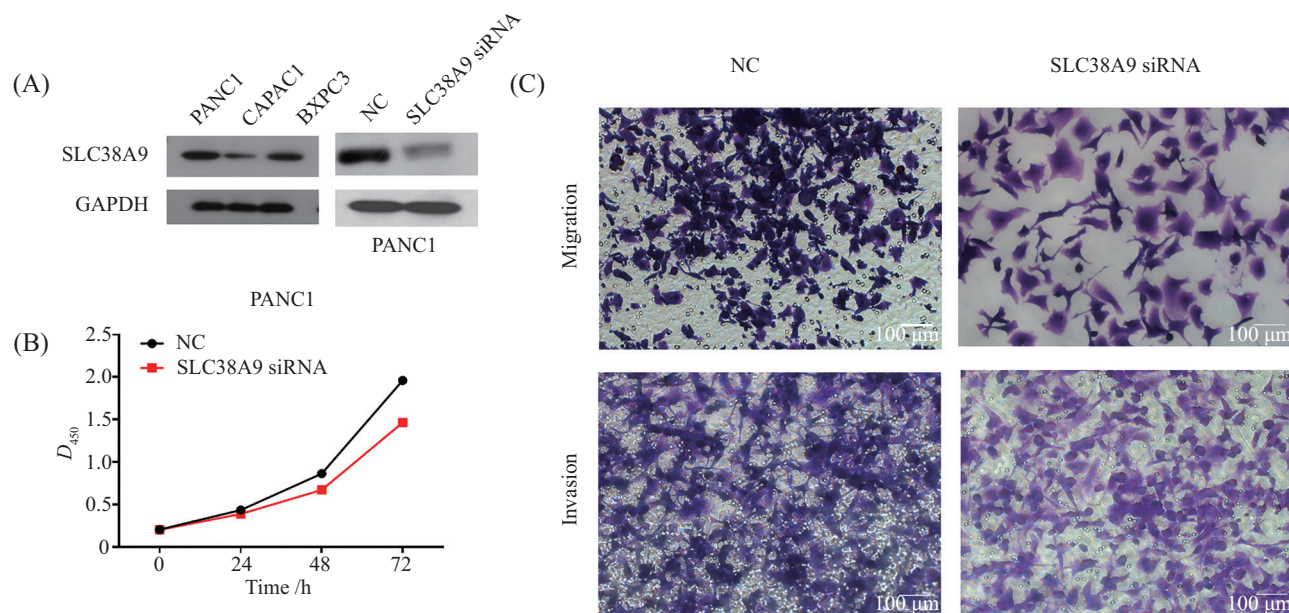
达, 结果发现, 抑制SLC38A9蛋白表达后, Beclin-1、LC3蛋白表达明显下调。同时, p62蛋白表达显著上调。此外, 我们检测了mTOR磷酸化蛋白和ULK1磷酸化蛋白表达, 发现敲低SLC38A9明显抑制其磷酸化(图4)。以上结果暗示, SLC38A9的表达与细胞自噬密不可分。

3 讨论

胰腺癌是一种高度恶性的肿瘤, 其肿瘤微环境中存在着复杂的代谢交互网络^[11], 而SLC38A9作为精氨酸转运的关键调控蛋白, 在胰腺癌代谢重编

程及肿瘤恶性进展中发挥重要作用。本研究发现, SLC38A9在胰腺癌组织中高表达, 与胰腺癌患者的临床预后呈负相关。SLC38A9可能通过诱导胰腺癌细胞自噬, 促进细胞增殖和存活。

研究表明, SLC38A9作为调控自噬溶酶体信号转导的关键蛋白, 与癌症的发生发展密切相关。HI-ROSE等^[12]发现SLC38A9高表达可以激活mTORC1, 促进癌细胞增殖, 且与癌症的不良预后有关。生物信息学分析表明, SLC38A9是喉癌术后复发治疗的潜在干预靶标^[13]。在本研究中, 我们发现SLC38A9在胰腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织, 且其高



A: SLC38A9在PANC1、CAPAC1、BXPc3细胞中的表达情况, 并采用siRNA在PANC1细胞中敲低SLC38A9, 通过Western blot法检测敲低效率; B: 采用CCK8法检测发现敲低SLC38A9可抑制PANC1细胞增殖; C: Transwell实验结果显示, 转染SLC38A9 siRNA的PANC1细胞侵袭与迁移能力减弱。

A: the expression of SLC38A9 in PANC1, CAPAC1, BXPc3 cells. And SLC38A9 was knocked down in PANC1 cells using siRNA. Knockdown efficiency was evaluated by Western blot; B: SLC38A9 knockdown reduced PANC1 cell proliferation, analysed by CCK8; C: SLC38A9 knockdown reduced PANC1 cell invasion and migration, assessed by Transwell assay.

图3 敲低SLC38A9抑制PANC1细胞的增殖、侵袭与迁移

Fig.3 SLC38A9 knockdown inhibits proliferation, invasion, and migration of PANC-1 cells

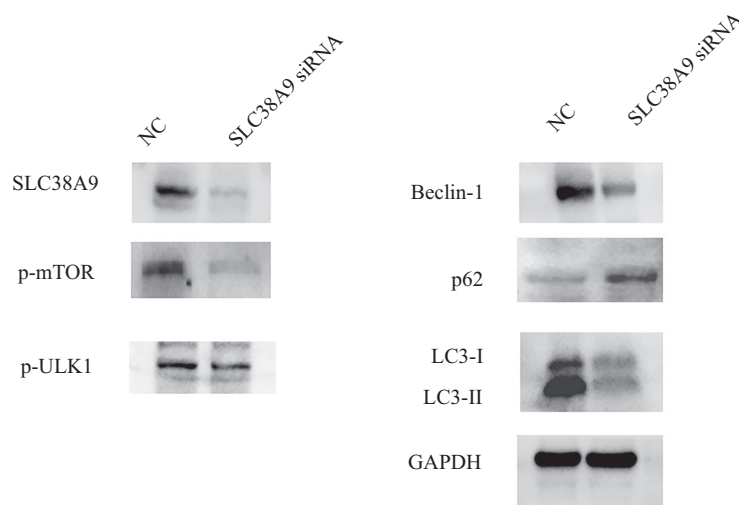


图4 SLC38A9敲低后PANC1细胞自噬相关蛋白的Western blot分析

Fig.4 Western blot analysis of the autophagy-related proteins expression in SLC38A9-knockdown PANC1 cells

表达与患者的总生存期缩短显著相关。Cox回归分析进一步表明, SLC38A9是胰腺癌患者预后的独立危险因素, 提示其可能作为胰腺癌的潜在预后标志物。为进一步验证该结果, 我们利用siRNA敲低胰腺癌细胞内SLC38A9的表达后, 发现敲低SLC38A9确实抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。因此,

SLC38A9有望成为治疗胰腺癌的新的潜在靶标。

SLC38A9不仅在调控mTORC1信号转导中发挥重要作用^[14-15], 还在结直肠癌、卵巢癌等多种肿瘤中被证实可通过调控细胞自噬通路影响肿瘤进展^[16-17]。我们研究发现, 通过siRNA介导SLC38A9表达下调后, 自噬相关蛋白Beclin-1、LC3蛋白表达

水平下降和p62蛋白表达水平升高,这一结果表明,下调 SLC38A9表达可显著抑制胰腺癌细胞自噬。鉴于自噬在调控肿瘤细胞生存与死亡中的关键作用,SLC38A9可能成为干预肿瘤进程的潜在靶点。然而,其具体的治疗机制仍有待未来研究进一步阐明。

综上所述,本研究通过对胰腺癌临床样本的综合分析,揭示了SLC38A9在胰腺癌中的高表达状态,以及其与胰腺癌的临床病理特征和患者预后的显著关联。同时,SLC38A9的下调在细胞实验中被证实可降低胰腺癌细胞活性,而其促肿瘤作用可能与其诱导细胞自噬的能力相关。这些结果支持SLC38A9作为胰腺癌潜在治疗靶点的可行性,并为其机制研究奠定了基础。

参考文献 (References)

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] KIM S, LEEM G, CHOI J, et al. Integrative analysis of spatial and single-cell transcriptome data from human pancreatic cancer reveals an intermediate cancer cell population associated with poor prognosis [J]. Genome Med, 2024, 16(1): 20.
- [3] KU B, EISENBARTH D, BAEK S, et al. PRMT1 promotes pancreatic cancer development and resistance to chemotherapy [J]. Cell Rep Med, 2024, 5(3): 101461.
- [4] STICKLER S, RATH B, HAMILTON G. Targeting KRAS in pancreatic cancer [J]. Oncol Res, 2024, 32(5): 799-805.
- [5] REN J, REN B, LIU X, et al. Crosstalk between metabolic remodeling and epigenetic reprogramming: a new perspective on pancreatic cancer [J]. Cancer Lett, 2024, 587: 216649.
- [6] SCHUMANN T, KÖNIG J, HENKE C, et al. Solute carrier transporters as potential targets for the treatment of metabolic disease [J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(1): 343-79.
- [7] AGGARWAL T, PATIL S, CEDER M, et al. Knockdown of SLC38 transporter ortholog-CG13743 reveals a metabolic relevance in *Drosophila* [J]. Front Physiol, 2020, 10: 1592.
- [8] WU X, CHEN J, LIU C, et al. Slc38a9 deficiency induces apoptosis and metabolic dysregulation and leads to premature death in zebrafish [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4200.
- [9] WYANT G A, ABU-REMAILEH M, WOLFSON R L, et al. mTORC1 activator SLC38A9 is required to efflux essential amino acids from lysosomes and use protein as a nutrient [J]. Cell, 2017, 171(3): 642-54.
- [10] DU T, HAN J. Arginine metabolism and its potential in treatment of colorectal cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 658861.
- [11] QIN C, YANG G, YANG J, et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 50.
- [12] HIROSE S, WAKU T, TANI M, et al. NRF3 activates mTORC1 arginine-dependently for cancer cell viability [J]. iScience, 2023, 26(2): 106045.
- [13] LIU L, WU J. Identifying key pathogenic mechanisms and potential intervention targets for recurrence after laryngeal cancer treatment through bioinformatics screening [J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(7): 3826-41.
- [14] VALENSTEIN M L, LALGUDI P V, GU X, et al. Rag-Ragulator is the central organizer of the physical architecture of the mTORC1 nutrient-sensing pathway [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121(35): e2322755121.
- [15] LEI H T, MU X, HATTNE J, et al. A conformational change in the N terminus of SLC38A9 signals mTORC1 activation [J]. Structure, 2021, 29(5): 426-32.
- [16] DU T, HAN J. Arginine metabolism and its potential in treatment of colorectal cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 658861.
- [17] JANUCHOWSKI R, ZAWIERUCHA P, ANDRZEJEWSKA M, et al. Microarray-based detection and expression analysis of ABC and SLC transporters in drug-resistant ovarian cancer cell lines [J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(3): 240-5.