

过表达 TSR2 通过下调 PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌细胞的增殖和侵袭

夏勇生^{1,2}, 王炼^{1,2}, 陈孝华^{1,2}, 张雨路³, 孙奥飞³, 陈德利¹

蚌埠医科大学¹第一附属医院胃肠外科,²炎症相关性疾病基础与转化研究安徽省重点实验室,安徽蚌埠 233004;³蚌埠医科大学临床医学院,安徽蚌埠 233030

摘要:目的 探讨 TSR2 核糖体成熟因子在胃癌中的表达情况及其与胃癌恶性演进的相关性,并分析其潜在的作用机制。方法 纳入 105 例胃癌患者资料,分析 TSR2 在胃癌组织中表达水平及其对胃癌恶性进展、术后 5 年生存率的影响;GO 及 KEGG 富集分析预测 TSR2 的生物学功能及可能的作用机制;通过慢病毒转染技术上调和下调 TSR2 在胃癌细胞系(MGC-803)的表达水平,并采用 CCK-8、Transwell 评估其对 MGC-803 细胞增殖、侵袭及迁移的影响;Western blot 检测 p-PI3K、p-AKT 表达。结果 TSR2 在胃癌组织的表达水平显著低于癌旁组织($P<0.001$),且 TSR2 的表达水平与 CEA、CA19-9、T 分期及 N 分期相关($P<0.05$)。单因素联合多因素分析显示,TSR2 低表达($P=0.020$)、CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ ($P=0.021$)、CA19-9 ≥ 37 kU/L ($P=0.001$)、T₃-T₄ 分期($P=0.039$)和 N₂-N₃ 分期($P=0.027$)是独立影响胃癌患者施行根治术后 5 年生存率的风险因子。生存分析结果显示,TSR2 表达水平与胃癌患者术后 5 年生存率呈正相关($P<0.001$)。生物信息学富集分析预测 TSR2 的功能可能与 PI3K/AKT 信号通路相关。CCK-8 和 Transwell 实验结果显示,上调 TSR2 可抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭($P<0.05$),下调则反之($P<0.05$)。Western blot 结果显示过表达 TSR2 可下调胃癌细胞中磷脂肌醇 3 激酶(PI3K)和蛋白激酶 B(AKT)的磷酸化,敲低则反之($P<0.05$)。结论 TSR2 在胃癌组织中低表达并影响患者预后,其可能与下调 PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌细胞的增殖、侵袭与迁移有关。

关键词:胃癌;TSR2 核糖体成熟因子;PI3K/AKT;增殖;侵袭

TSR2 overexpression inhibits proliferation and invasion of gastric cancer cells by downregulating the PI3K/AKT signaling pathway

XIA Yongsheng^{1,2}, WANG Lian^{1,2}, CHEN Xiaohua^{1,2}, ZHANG Yulu³, SUN Aofei³, CHEN Deli¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, ²Anhui Provincial Key Laboratory of Basic and Translational Research of Inflammation-related Diseases, Bengbu 233004, China; ³Department of Clinical Medicine, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China

Abstract: Objective To investigate the expression of TSR2 in gastric cancer and explore its correlation with progression of gastric cancer and the possible mechanism. **Methods** We retrospectively analyzed TSR2 expression in clinical specimens from 105 gastric cancer patients and the impact of TSR2 expression level on disease progression and 5-year postoperative survival of the patients. GO and KEGG enrichment analyses were used to predict the biological functions and mechanisms of TSR2. In gastric cancer MGC-803 cells with lentivirus-mediated TSR2 overexpression or knockdown, the changes in cell proliferation, invasion, and migration were assessed with CCK-8 and Transwell assays, and the expressions of p-PI3K and p-AKT were detected using Western blotting. **Results** TSR2 expression was significantly lower in gastric cancer tissues than in the adjacent tissues with significant correlations with CEA level, CA19-9 level, and T and N staging ($P<0.05$). A low TSR2 expression, CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$, CA19-9 ≥ 37 kU/L , T₃-T₄ stages, and N₂-N₃ staged were identified as independent risk factors affecting 5-year survival rate of the patients following radical surgery ($P<0.05$), and a high TSR2 expression was associated with a higher 5-year survival rate of the patients ($P<0.001$). Bioinformatics analysis suggested the functional involvement of TSR2 with the PI3K/AKT signaling pathway. MGC-803 cells overexpressing TSR2 showed significantly lowered proliferation, migration, and invasion capacities ($P<0.05$), while TSR2 knockdown produced the opposite effects ($P<0.05$). Western blotting showed that TSR2 overexpression reduced the phosphorylation of PI3K and AKT, and TSR2 knockdown caused the opposite changes in MGC-803 cells ($P<0.05$). **Conclusion** TSR2 is lowly expressed in gastric cancer tissues to adversely affect the patients' prognosis, and its overexpression inhibits gastric cancer cell proliferation, invasion, and migration possibly by downregulating the PI3K/AKT pathway.

Keywords: gastric cancer; TSR2 ribosome maturation factor; PI3K/AKT; proliferation; invasion

胃癌作为消化系统恶性肿瘤的主要类型之一,其全球发生率和致死率展现出显著的地理分布差异^[1]。根

收稿日期:2024-01-23

基金项目:安徽省高校自然科学基金重点项目(KJ2021A0685);蚌埠医科大学 2023 年度研究生科研创新计划(Byycxz23045)

作者简介:夏勇生,在读硕士研究生,E-mail: xiayongsheng0818@163.com

通信作者:陈德利,副教授,硕士生导师,E-mail: 13965295950@139.com

据最新的全球癌症统计报告,其发病率和死亡率在我国均居于第 3 位^[2-4]。当前针对胃癌的治疗主要采用手术治疗为主、放化疗为辅的综合治疗方案^[5-7]。然而,胃癌患者早期缺乏典型的临床症状,导致许多患者在疾病进展至中晚期时才被确诊^[8-10]。晚期胃癌细胞的恶性增殖程度高、侵袭范围大,这不仅增加了治疗的复杂性,且患者的生存期显著缩短^[7, 11, 12]。因此,深入研究胃癌病理

学机制和更为精确的预后评估指标对于提高胃癌患者的生存预期至关重要。胃癌的侵袭性和转移能力主要由癌细胞的恶性增殖、迁移以及侵袭等多方面的恶性行为所驱动,而这些环节与核糖体生物合成过程密切联系,后者为癌细胞提供必需的蛋白质,推动其恶性进展^[13, 14]。研究显示^[15-17]TSR2核糖体成熟因子是一种与核糖体生物合成和细胞生长调控紧密相连的蛋白质,可参与核糖体RNA前体的加工,确保核糖体组装进程的正确进行,其在人喉部鳞状细胞癌中低表达且过表达可抑制肿瘤细胞的增殖。既往研究虽然阐明了TSR2于核糖体生物合成以及抑制肿瘤细胞生长中发挥重要作用,但其在胃癌中的表达及作用机制尚未见报道。本研究基于对胃癌患者临床数据的分析,旨在阐明TSR2在胃癌组织中的表达情况及其对预后的潜在影响,并通过体外实验深入探究TSR2在调控胃癌细胞恶性生物学行为及其潜在机制上的作用,为胃癌诊断和治疗策略提供新方向。

1 资料和方法

1.1 患者资料

筛选2015年2月~2017年12月在蚌埠医科大学第一附属医院完成胃癌根治手术并且具备完整临床及病理资料的患者。纳入标准:根据临床及病理学检查确诊为原发性胃癌,并成功施行胃癌根治手术,且手术前未进行放化疗;排除标准:合并其他恶性肿瘤、术后5年内因非胃癌因素死亡或病例信息不完整。共纳入105例胃癌患者。采集信息包括:通过本院电子病历系统获取的临床资料,如性别、年龄、手术前的肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)及糖类抗原19-9(CA19-9)和病理诊断;通过电话随访了解到患者术后生存状况,直至2022年12月;调取患者癌组织和癌旁组织蜡块标本,供后续实验使用。本研究已通过蚌埠医科大学第一附属医院伦理委员会的批准(审批号:[2022]199号)。

1.2 主要试剂

胃癌细胞株MGC-803购于国家生物医学实验细胞资源库,兔抗TSR2多克隆抗体、兔抗p-PI3K多克隆抗体、兔抗PI3K多克隆抗体、兔抗p-AKT多克隆抗体、兔抗AKT多克隆抗体、兔抗GAPDH多克隆抗体(Abcam);RIPA裂解液、BCA蛋白浓度检测试剂盒、ECL化学发光检测试剂盒(碧云天);SDS-PAGE凝胶试剂盒(酶联生物);特异性过表达和干扰TSR2基因的慢病毒载体(吉凯基因);RPMI 1640培养基、PBS缓冲液、胎牛血清、胰酶(GIBCO);CCK-8实验试剂盒(索莱宝);基质胶、Transwell小室(Corning);倒置成像显微镜(OLYMPUS)。

1.3 免疫组织化学染色评估TSR2在胃癌组织中的表达情况

将获得的病理蜡块切割成4 μm厚的切片并进行去

蜡和水化处理,进行抗原修复和内源性过氧化物酶的阻断处理,使用山羊血清对切片进行预封闭,以减少非特异性结合。切片被孵化在一抗(TSR2:比例1:200;Abcam)和酶标二抗中。完成这些步骤后,切片经过DAB染色、用苏木精进行复染、分化、蓝化和脱水,最后进行封片。采集图片后,使用Image-Pro Plus 6.0软件来测量TSR2的积分光密度值(IOD),以评估其表达水平。

1.4 分析TSR2表达与临床病理参数的关系

选取105例胃癌患者的癌组织及对应的癌旁组织蜡块,采用免疫组织化学法在胃癌组织中测定TSR2表达水平,并根据其相对表达量IOD值的中位数划分为高表达组(52例)和低表达组(53例),分析TSR2表达水平与性别、年龄、术前CEA和术前CA19-9指标、肿瘤大小、癌细胞组织学类型、肿瘤T分期、邻近淋巴结N分期的关系。

1.5 生物信息学预测TSR2调控胃癌的途径和机制

基于UCSC XENA下载STAD数据库表达文件并进行log₂转化,以P<0.05为筛选条件选取前50的差异基因,采用KOBAS在线分析网站进行基因本体注释(GO)功能富集分析以及京都基因和基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析^[18, 19],以预测TSR2调控胃癌细胞可能的功能学途径和信号机制。

1.6 体外研究调控TSR2表达对胃癌细胞增殖、迁移与侵袭的作用和机制

1.6.1 慢病毒转染技术调控TSR2表达水平 将胃癌细胞MGC-803于37℃、5%CO₂恒温恒湿培养箱中培养,待细胞密度合适(70%~80%)时分别加入感染增强液、干扰(SiRNA:CCGGATCCTCATTTTTTCTCCGG)以及过表达慢病毒载体,培养12h后更换为完全培养基并继续培养3d。最后通过含有1 μg/mL嘌呤霉素的完全培养基筛选出稳定表达细胞株,分为下调组(Si-TSR2)、上调组(LV-TSR2)、空白对照组(Control),收集各组胃癌细胞,采用Western blot验证转染效果并用于后续检测。

1.6.2 Western blot验证相关蛋白表达 使用RIPA裂解液(含有蛋白酶及磷酸酶抑制剂)裂解MGC-803细胞并提取蛋白,采用BCA法进行蛋白定量检测,依次经10% SDS-PAGE凝胶电泳、转膜、脱脂奶粉封闭,孵育一抗(TSR2、p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT或GAPDH,1:1000)4℃过夜、孵育二抗,采用ECL化学发光法显色。以GAPDH为内参,采用Image-Pro Plus 6.0软件分析目标蛋白的相对表达量。

1.6.3 CCK-8检测TSR2对MGC-803细胞增殖的影响 取各组MGC-803细胞,按照每组3×10³/孔的细胞密度铺于96孔板中,培养24h后滴加10 μL的CCK-8溶液,再培养3h,最后利用酶标仪检测450 nm波长处吸光度值。

1.6.4 Transwell 实验检测 TSR2 对 MGC-803 细胞迁移和侵袭能力的影响 侵袭实验:取 30 μL 基质胶置于 Transwell 小室上层,于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 4 h。将各组 MGC-803 细胞消化并重悬,再接种于 Transwell 小室上层(1×10^4 孔),将小室下层加入 600 μL 完全培养基于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 24 h,擦去上层残留细胞,下层细胞以 4% 多聚甲醛固定后去除固定液,再经 0.2% 结晶紫染色,采集各组照片。迁移实验:实验方法同侵袭实验,但 Transwell 小室上层中不加基质胶。

1.7 统计学方法

数据通过 SPSS 27.0 软件进行处理,计量资料以均数 \pm 标准差表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。组间的计数资

料比较采用 χ^2 检验,两独立样本间的差异通过 t 检验评估,多样本间的比较则通过 ANOVA 和 Tukey 多重检验完成。术后生存率通过 Kaplan-Meier 曲线进行分析,用 log-rank 法进行生存曲线比较。胃癌患者预后的危险因素通过 Cox 回归分析评估。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TSR2 在胃癌及癌旁组织中的表达情况

取病理组织蜡块进行免疫组织化学染色,结果发现 TSR2 主要定位于细胞质,且与癌旁组织相比,TSR2 在胃癌组织中的表达水平显著降低($t=32.71, P < 0.001$,图 1)。

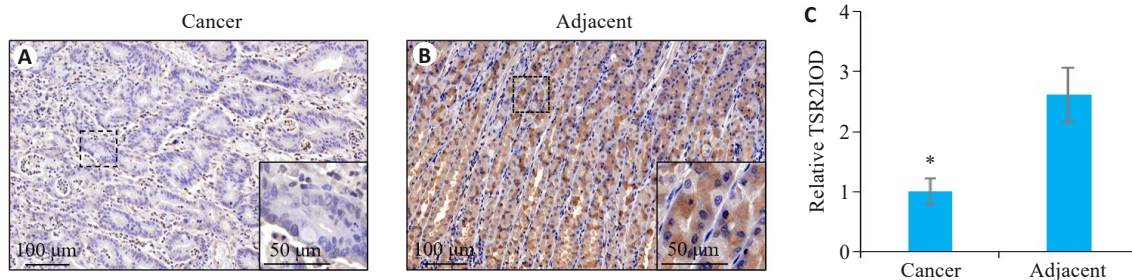


图1 TSR2在胃癌及癌旁组织中的表达情况

Fig.1 Expression of TSR2 in gastric cancer and adjacent tissues. A: TSR2 is lowly expressed in gastric cancer tissue. B: TSR2 is highly expressed in adjacent tissue. C: Relative IOD value of TSR2 ($n=105$). $*P < 0.05$ vs adjacent tissues.

2.2 胃癌组织中 TSR2 的表达量与胃癌恶性进展参数的关系

低表达组与高表达组的性别、年龄、肿瘤大小、癌细胞组织学类型差异无统计学意义($P > 0.05$);相较于高表达组,低表达组中具有 $\text{CEA} \geq 5 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{CA19-9} \geq 37 \text{ kU/L}$ 、 $\text{T}_3 \sim \text{T}_4$ 分期和 $\text{N}_2 \sim \text{N}_3$ 分期的患者比例显著增加($P < 0.05$,表 1)。

2.3 影响胃癌患者预后的危险因素

单因素及多因素分析结果显示,TSR2 低表达($P = 0.020$)、 $\text{CEA} \geq 5 \mu\text{g/L}$ ($P = 0.021$)、 $\text{CA19-9} \geq 37 \text{ kU/L}$ ($P = 0.001$)、 $\text{T}_3 \sim \text{T}_4$ 分期($P = 0.039$)和 $\text{N}_2 \sim \text{N}_3$ 分期($P = 0.027$)均为独立的预后不良指标,影响胃癌患者根治术后 5 年生存率(表 2)。

2.4 TSR2 对胃癌患者预后的影响

K-M 曲线结果显示,TSR2 低表达组的患者术后 5 年生存率显著低于 TSR2 高表达组(Log-rank $\chi^2 = 31.840$, $P < 0.001$,图 2)。

2.5 GO 和 KEGG 富集预测分析 TSR2 的作用途径和机制

KEGG 富集分析发现:TSR2 可能通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶-丝/苏氨酸蛋白激酶(PI3K-AKT)信号通路

影响胃癌的发生与进展(图 3A)。GO 富集分析发现:TSR2 可能与细胞外泌体、蛋白水解作用等功能相关(图 3B)。

2.6 TSR2 对胃癌细胞增殖能力的影响

Western blot 结果显示,LV-TSR2 组中 TSR2 表达水平显著高于对照组,而 Si-TSR2 组则显著降低,提示转染成功($P < 0.05$,图 4A、B)。CCK-8 结果显示:上调 TSR2 表达可显著降低 MGC-803 的增殖能力,下调 TSR2 表达则结果相反($P < 0.05$,图 4C)。

2.7 TSR2 对胃癌细胞迁移与侵袭能力的影响

Transwell 实验结果显示:上调 TSR2 表达可抑制 MGC-803 细胞发生迁移和侵袭,下调 TSR2 则结果相反($P < 0.05$,图 5)。

2.8 TSR2 对胃癌细胞 PI3K/AKT 信号通路的影响

Western blot 结果显示,上调 TSR2 降低了 PI3K-AKT 通路中关键蛋白 PI3K、AKT 的磷酸化蛋白水平,下调则结果相反($P < 0.05$,图 6)。

3 讨论

胃癌的发生发展是一个复杂的演进过程,涉及多种引发因素^[20-22]。流行病学统计和病因学分析表明,胃癌的发病与遗传、幽门螺杆菌感染、环境因素和饮食方式等多种因素有关^[23-25]。尽管具体的病因尚不明确,但癌细

表1 胃癌组织中TSR2的表达量与恶性进展参数的关系
Tab.1 Correlation between TSR2 expression and progression of gastric cancer [n (%)]

Factors	n	TSR2 expression		χ^2	P
		Low (n=53)	High (n=52)		
Gender				0.023	0.880
Male	74	37 (50.0%)	37 (50.0%)		
Female	31	16 (51.6%)	15 (48.4%)		
Age (year)				0.015	0.903
<60	41	21 (51.2%)	20 (48.8%)		
≥60	64	32 (50.0%)	32 (50.0%)		
CEA (μg/L)				6.940	0.008
<5	49	18 (36.7%)	31 (63.3%)		
≥5	56	35 (62.5%)	21 (37.5%)		
CA19-9 (kU/L)				17.720	<0.001
<37	47	13 (27.7%)	34 (72.3%)		
≥37	58	40 (69.0%)	18 (31.0%)		
Tumor size (cm)				2.134	0.144
<5	49	21 (42.9%)	28 (57.1%)		
≥5	56	32 (57.1%)	24 (42.9%)		
Histological type				1.177	0.278
Adenocarcinoma	66	36 (54.5%)	30 (45.5%)		
Other	39	17 (43.6%)	22 (56.4%)		
T stage				11.675	0.001
1-2	53	18 (34.0%)	35 (66.0%)		
3-4	52	35 (67.3%)	17 (32.7%)		
N stage				13.414	<0.001
0-1	60	21 (35.0%)	39 (65.0%)		
2-3	45	32 (71.1%)	13 (28.9%)		

胞的恶性生物学行为,如无限增殖、侵袭周围组织和远处转移的能力,与胃癌的进展及预后紧密相关^[26]。这些恶性特性不仅标志着癌症的进展,也为胃癌的治疗策略和预后评估提供了重要的生物学基础^[27-29]。本研究通过

表2 影响胃癌患者预后的危险因素
Tab.2 Risk factors affecting prognosis of patients with gastric cancer

Characteristic	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	Log rank χ^2	P	HR	95% CI	P
Gender (male vs female)	1.451	0.228	-	-	-
Age (≥60 years vs <60 years)	1.356	0.244	-	-	-
TSR2 expression (low vs high)	31.840	<0.001	0.418	0.201-0.871	0.020
CEA (≥5μg/L vs <5 μg/L)	18.367	<0.001	2.173	1.126-4.192	0.021
CA19-9 (≥37 kU/L vs <37 kU/L)	25.491	<0.001	3.144	1.559-6.342	0.001
Tumor size (≥5 cm vs <5 cm)	2.163	0.141	-	-	-
Histological type(adenocarcinoma vs other)	0.001	0.982	-	-	-
T stage (T ₃ -T ₄ vs T ₁ -T ₂)	21.658	<0.001	1.991	1.034-3.832	0.039
N stage (N ₂ -N ₃ vs N ₀ -N ₁)	26.362	<0.001	2.106	1.090-4.066	0.027

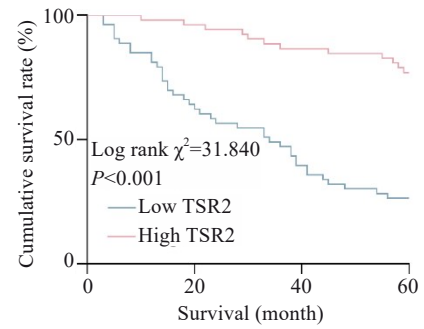


图2 胃癌组织中TSR2表达水平对患者术后5年生存率的影响

Fig.2 Influence of TSR2 expression level in gastric cancer tissue on 5-year survival rate of the patients after surgery.

胃癌患者病例分析与体外实验相结合,证明TSR2在胃癌组织中表达降低且可能通过下调PI3K/AKT信号抑制胃癌细胞的恶性生物学行为并影响患者术后生存期。

本研究通过分析纳入患者的临床数据发现,TSR2在胃癌组织中的表达水平与较癌旁组织显著降低,并与CEA、CA19-9、肿瘤分期(T分期)和淋巴结侵犯情况(N分期)等临床病理参数密切相关。为进一步分析TSR2潜在的临床应用价值,我们利用Cox回归模型分析,确定TSR2低表达是其影响胃癌患者术后5年生存率的独立预测因子。此外,KM生存分析进一步验证了相较于高表达组,TSR2低表达组的患者术后五年生存率显著降低。以上研究揭示了胃癌组织中TSR2表达量与患者疾病进展及长期预后紧密相连,但其具体的作用机制与路径尚不明确。

TSR2核糖体成熟因子在核糖体生物合成过程中扮演关键角色,其可通过协助小亚基折叠,确保这些亚基能够正确组合为功能完成的核糖体,从而维持细胞的正常功能^[30, 31]。核糖体作为蛋白质合成的场所,其生物合成的效率和准确性直接影响到细胞内蛋白质的产量和质量,进而影响细胞的生长、分裂以及应对环境变化

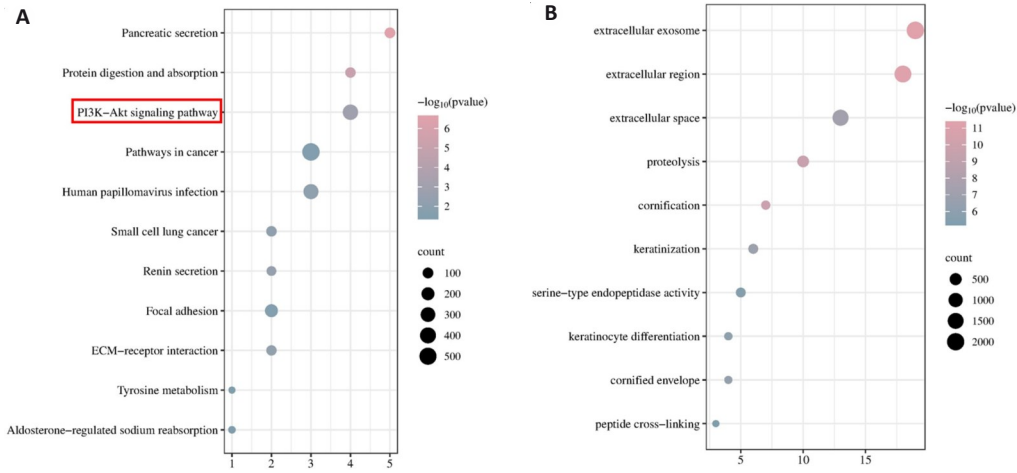


图3 TSR2的KEGG和GO富集分析

Fig.3 KEGG and GO enrichment analysis of TSR2. **A**: KEGG analysis of TSR2 in gastric cancer. **B**: GO analysis of TSR2 in gastric cancer.

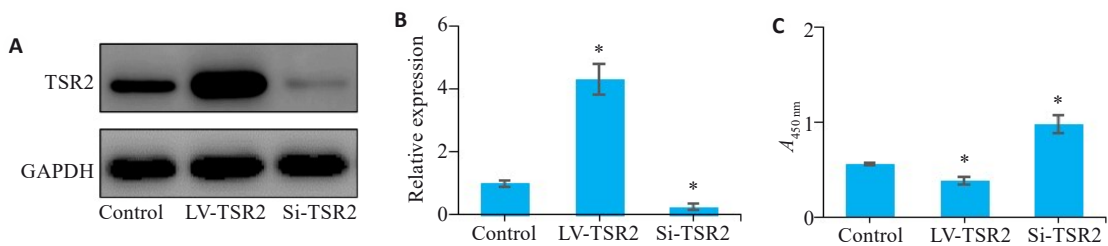


图4 TSR2对MGC-803细胞增殖能力的影响

Fig.4 Effect of TSR2 overexpression and knockdown on proliferation of MGC-803 cells. **A**, **B**: Lentivirus-mediated TSR2 overexpression and knockdown in MGC803 cells. **C**: TSR2 overexpression inhibits proliferation of gastric cancer cells ($n=3$). LV: Overexpression; Si: SiRNA. * $P<0.05$ vs Control.

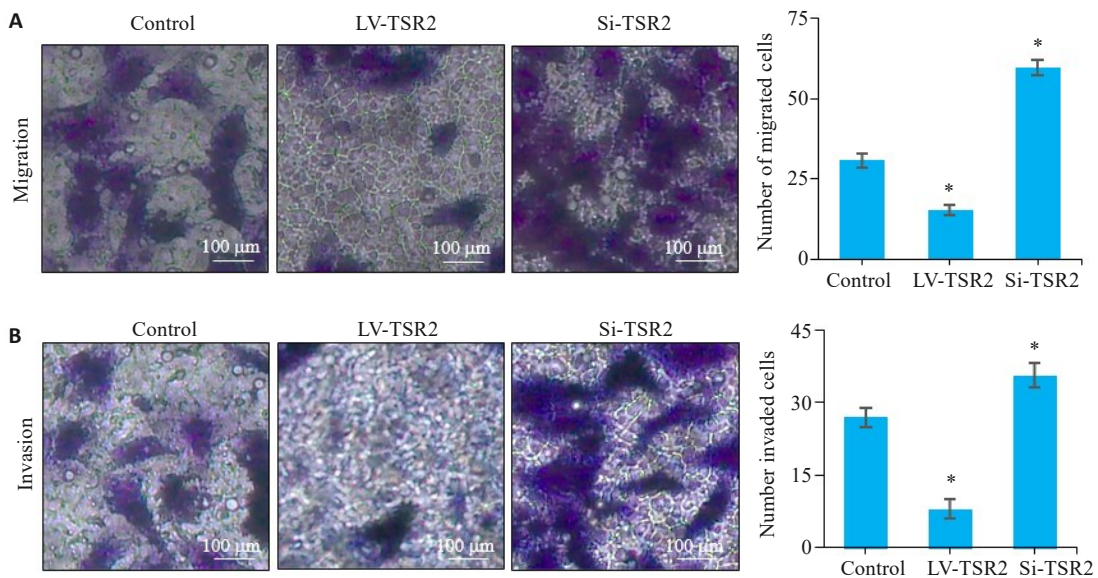


图5 TSR2对MGC-803细胞迁移和侵袭能力的影响

Fig.5 Effects of TSR2 overexpression and knockdown on migration (**A**) and invasion (**B**) of MGC-803 cells detected by Transwell assay ($n=3$). * $P<0.05$ vs Control.

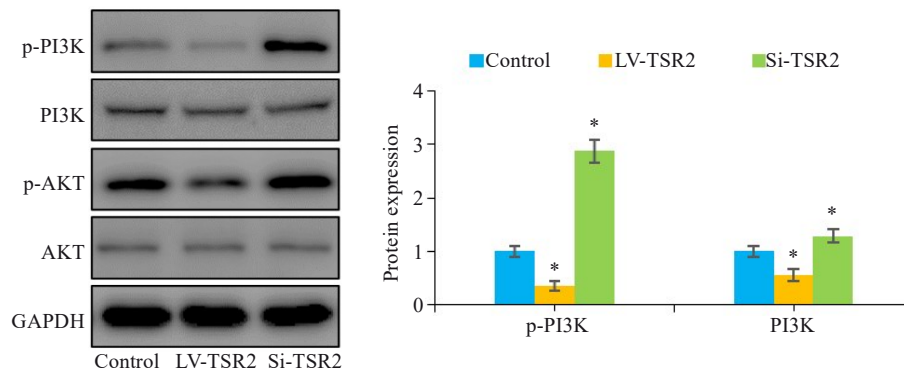


图6 TSR2调控MGC-803细胞中的PI3K/AKT信号通路

Fig.6 Western blotting for assessing the effect of TSR2 overexpression and knockdown on expression of p-PI3K and p-AKT in MGC803 cells (n=3). *P<0.05 vs Control.

的能力^[32]。在癌症的发展过程中,核糖体生物合成的异常增加被认为是推动癌细胞快速增殖和恶性进展的关键因素之一^[33]。癌细胞为了满足其不断增长的蛋白质合成需求,往往会激活多种机制来增加核糖体的生产^[34]。在这一背景下,TSR2的功能显得尤为重要,既往研究表明,TSR2核糖体成熟因子不仅在核糖体的生物合成的中发挥作用,还通过参与20S核糖体RNA前体的加工,影响NF-κB信号通路诱导人喉表皮样癌细胞凋亡^[15,16]。本研究通过慢病毒介导的转染技术调控TSR2的表达水平,CCK-8实验结果表明,上调TSR2的表达水平可显著抑制胃癌细胞的增殖活性;继而采用Transwell实验进一步验证,上调TSR2表达水平对胃癌细胞的迁移与侵袭的能力均产生明显的抑制效果。

为分析TSR2作用于胃癌细胞的可能机制,我们通过生物信息学分析发现TSR2与PI3K/AKT信号通路相关。既往多项研究显示,PI3K/AKT信号通路可通过调控肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等生物学行为,进而在多种恶性肿瘤的发病机制和进展中起到了关键作用^[35-37]。此外,PI3K/AKT信号通路还可通过参与核糖体生物合成的调控,影响肿瘤细胞的蛋白质合成能力,从而调节肿瘤细胞的生长发育^[38]。基于生信预测结果,我们于体外研究中发现上调TSR2可显著抑制PI3K和AKT的磷酸化水平。以上结果提示,上调TSR2对胃癌细胞恶性生物学行为的调控作用可能与抑制PI3K/AKT信号通路有关。

基于临床数据分析,本研究发现TSR2在胃癌组织的表达水平显著低于癌旁组织且影响胃癌患者预后,提示TSR2可能参与了胃癌的恶性进展且有望成为评估患者远期预后的有效指标;本研究加强了对TSR2生物学功能的认知,拓展了TSR2影响肿瘤细胞恶性行为的可能途径;本研究成果为深入了解胃癌的病理生理学机制提供新的见解。本研究尚存在一定的局限性:研究样本

量有限,有待扩大样本量来明确研究结果的可靠性。此外,本研究验证了TSR2可能通过抑制PI3K/AKT通路对胃癌细胞的恶性生物学行为产生影响,但不排除TSR2通过其他机制影响胃癌进展的可能。

综上所述,TSR2在胃癌组织中表达降低,其表达水平与胃癌多个恶性进展参数相关。TSR2影响胃癌患者预后的具体机制可能与抑制PI3K/AKT通路影响胃癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力相关。

参考文献:

- [1] Müller DT, Hahn AI, Huang RJ, et al. Prevalence of gastric precursor lesions in countries with differential gastric cancer burden: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024; S1542-S3565(24)00227-1.
- [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): 394-424.
- [3] Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: current treatment landscape and future perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(8): 2403-14.
- [4] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-48.
- [5] 朱正纲. 胃癌外科综合治疗的若干进展与展望[J]. 外科理论与实践, 2023, 28(1): 1-6.
- [6] Song ZY, Wu YY, Yang JB, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2017, 39(7): 101042831771462.
- [7] Brisinda G, Chiarello MM, Crocco A, et al. Postoperative mortality and morbidity after D2 lymphadenectomy for gastric cancer: a retrospective cohort study[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(3): 381-98.
- [8] Feng F, Tian YZ, Xu GH, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 737.
- [9] de Manzoni G, Yang HK. Gastric cancer surgery[J]. Updat Surg, 2018, 70(2):155.

- [10] 贾祺, 咸小红, 李洪润, 等. MAGE-A家族在胃癌中作用的研究进展[J]. 中南大学学报: 医学版, 2023, 48(2): 260-7.
- [11] Zhao QF, Cao L, Guan LL, et al. Immunotherapy for gastric cancer: dilemmas and prospect[J]. *Brief Funct Genomics*, 2019, 18(2): 107-12.
- [12] Zheng CH, Xu YC, Zhao G, et al. Outcomes of laparoscopic total gastrectomy combined with spleen-preserving hilar lymphadenectomy for locally advanced proximal gastric cancer: a nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(12): e2139992.
- [13] Lin XL, Han T, Xia Q, et al. CHPF promotes gastric cancer tumorigenesis through the activation of E2F1[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 876.
- [14] Feng YY, Zhao M, Wang LJ, et al. The heterogeneity of signaling pathways and drug responses in intrahepatic cholangiocarcinoma with distinct genetic mutations[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 34.
- [15] He HJ, Bing H, Liu GJ. TSR2 Induces laryngeal cancer cell apoptosis through inhibiting NF- κ B signaling pathway[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(4): E130-4.
- [16] He HJ, Zhu D, Sun J, et al. The Novel protein TSR2 inhibits the transcriptional activity of nuclear factor- κ B and induces apoptosis[J]. *Mol Biol*, 2011, 45(3): 451-7.
- [17] Zhao QX, Rangan R, Weng SN, et al. Inhibition of ribosome biogenesis in the epidermis is sufficient to trigger organism-wide growth quiescence independently of nutritional status in *C. elegans* [J]. *PLoS Biol*, 2023, 21(8): e3002276.
- [18] Bu DC, Luo HT, Huo PP, et al. KOBAS-i: intelligent prioritization and exploratory visualization of biological functions for gene enrichment analysis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(W1): W317-25.
- [19] Sun XZ, Chen PX, Chen X, et al. KIF4A enhanced cell proliferation and migration *via* Hippo signaling and predicted a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(4): 512-24.
- [20] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534-42.
- [21] Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(3): 230-6.
- [22] Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5): 700-13.
- [23] Maddineni G, Xie JJ, Brahmabhatt B, et al. Diet and carcinogenesis of gastric cancer[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2022, 38(6): 588-91.
- [24] Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, et al. Risk factors for gastric cancer: a systematic review[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(3): 591-603.
- [25] Ansari S, Gantuya B, Tuan VP, et al. Diffuse gastric cancer: a summary of analogous contributing factors for its molecular pathogenicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2424.
- [26] Guo ZJ, Guo L. Abnormal activation of RFC3, A YAP1/TEAD downstream target, promotes gastric cancer progression[J]. *Int J Clin Oncol*, 2024, 29(4): 442-55.
- [27] Rong L, Li ZD, Leng X, et al. Salidroside induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer AGS cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109726.
- [28] Zanutelli MR, Zhang J, Reinhart-King CA. Mechanoresponsive metabolism in cancer cell migration and metastasis[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(7): 1307-21.
- [29] Wan GQ, Liu YH, Zhu J, et al. SLFN5 suppresses cancer cell migration and invasion by inhibiting MT1-MMP expression *via* AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway[J]. *Cell Signal*, 2019, 59: 1-12.
- [30] Yang YM, Karbstein K. The chaperone Tsr2 regulates Rps26 release and reincorporation from mature ribosomes to enable a reversible, ribosome-mediated response to stress[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(8): eabl4386.
- [31] Yang YM, Jung Y, Abegg D, et al. Chaperone-directed ribosome repair after oxidative damage[J]. *Mol Cell*, 2023, 83(9): 1527-37, e5.
- [32] Fernández-Parejo N, Lorenzo-Martín LF, García-Pedrero JM, et al. VAV2 orchestrates the interplay between regenerative proliferation and ribogenesis in both keratinocytes and oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 4060.
- [33] Zang Y, Ran X, Yuan J, et al. Genomic hallmarks and therapeutic targets of ribosome biogenesis in cancer[J]. *Brief Bioinform*, 2024, 25(2): bbae023.
- [34] An Y, Xia YC, Wang ZY, et al. Clinical significance of ribosome production factor 2 homolog in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2024, 48(3): 102289.
- [35] Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173.
- [36] Sun TS, Bi FF, Liu ZN, et al. TMEM119 facilitates ovarian cancer cell proliferation, invasion, and migration *via* the PDGFRB/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 111.
- [37] Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(2): 193-204.
- [38] Maiello D, Varone M, Vicidomini R, et al. Dyskerin downregulation can induce ER stress and promote autophagy *via* AKT-mTOR signaling deregulation[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1092.

(编辑: 经 媛)