

UGT2B15 在胃癌细胞中的表达及影响

陈选民 周伟伟 谭芳芳 宾玉玲 胡光胜

作者单位: 421001 湖南衡阳, 南华大学附属第一医院消化内科

通信作者: 胡光胜, Email: hugs721@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.023

【摘要】 目的 探讨葡萄糖醛酸转移酶 2 家族 B15 (UGT2B15) 在胃癌细胞中的表达及影响。方法 回顾并分析 2015 年 1 月—2019 年 12 月南华大学附属第一医院收治的 226 份胃腺癌患者的肿瘤组织和对应癌旁组织资料。通过免疫组化和实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 检测 UGT2B15 的表达, 分析其与患者临床病理特征和预后的关系; 采用小干扰 RNA (siRNA) 抑制 UGT2B15 在胃癌细胞系 AGS 和 MGC-803 的表达后, 以 CCK-8、流式细胞术及 Transwell 实验检测 UGT2B15 对胃癌细胞增殖、凋亡和侵袭能力的影响; 采用免疫印迹法 (Western blotting) 和 qRT-PCR 检测抑制 UGT2B15 表达后的 FOXA1 表达水平。结果 胃癌组织中 UGT2B15 和 FOXA1 的表达明显高于癌旁组织, 且 UGT2B15 在胃癌中的表达与胃癌肿瘤浸润深度、脉管侵犯以及 TNM 分期密切相关。UGT2B15 阳性表达组患者的疾病特定生存率 (DSS) 和总体生存率 (OS) 均明显低于阴性表达组。siRNA 抑制 AGS 和 MGC-803 细胞中 UGT2B15 的表达后, 抑制组的细胞增殖明显低于对照组 (AGS: 0.67 ± 0.25 比 1.75 ± 0.43 , MGC-803: 0.82 ± 0.33 比 1.86 ± 0.47 , 均 $P < 0.05$), 吸光度值 (A) 明显低于对照组 (AGS: 472.0 ± 36.5 比 700.3 ± 82.2 , MGC-803: 487.2 ± 18.2 比 638.5 ± 21.3 , 均 $P < 0.05$), 细胞凋亡率明显升高 [(17.2 ± 6.4)% 比 (8.7 ± 3.4)%, $P < 0.05$]; siRNA 抑制胃癌细胞中 UGT2B15 表达后, FOXA1 蛋白和 RNA 表达均明显降低 (蛋白表达: 0.091 ± 0.018 比 0.045 ± 0.012 , RNA 表达: AGS: 1.000 比 0.582 ± 0.124 , MGC-803: 1.000 比 0.724 ± 0.157 , 均 $P < 0.05$)。结论 UGT2B15 在胃癌组织中表达升高, 且其表达水平与胃癌肿瘤浸润深度、脉管侵犯、TNM 分期以及不良预后密切相关; UGT2B15 可能参与胃癌细胞增殖、侵袭以及凋亡; 抑制胃癌细胞中 UGT2B15 的表达后可降低 FOXA1 表达。

【关键词】 胃癌; UGT2B15; 不良预后

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目 (18C0459)

Expression of UGT2B15 in gastric cancer and its effect on gastric cancer cells

Chen Xuanmin, Zhou Weiwei, Tan Fangfang, Bin Yuling, Hu Guangsheng. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of South China of University, Hengyang 421001, Hunan, China

Corresponding author: Hu Guangsheng, Email: hugs721@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of glucuronyltransferase 2 family B15 (UGT2B15) in gastric cancer cells and its effect. **Methods** From January 2015 to December 2019, the tumor tissue and corresponding adjacent tissue data of 100 patients with gastric adenocarcinoma in the First Affiliated Hospital of South China University were retrospectively analyzed. The expression of UGT2B15 was detected by immunohistochemistry and real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR), and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis was analyzed. Small interfering RNA (siRNA) was used to inhibit the expression of UGT2B15 in gastric cancer cell lines AGS and MGC-803, flow cytometry and Transwell experiment were used to detect the effects on proliferation, apoptosis and invasion of gastric cancer cells. Western blotting and qRT-PCR were used to detect the expression of FOXA1 after inhibiting the expression of UGT2B15. **Results** The expression of UGT2B15 and FOXA1 in gastric cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the expression of UGT2B15 in gastric cancer was significantly correlated with the depth of tumor invasion, vascular invasion and TNM stage. The disease-specific survival (DSS) and overall survival (OS) of patients in UGT2B15 positive expression group were lower than those in negative expression group. After siRNA inhibited the expression of UGT2B15 in AGS and MGC-803 cells, the cell proliferation in inhibition group was lower than that in control group (AGS: 0.67 ± 0.25 vs. 1.75 ± 0.43 , MGC-803: 0.82 ± 0.33 vs. 1.86 ± 0.47 , both $P < 0.05$), the absorbance value (A) was significantly lower than that in the control group (AGS: 472.0 ± 36.5 vs. 700.3 ± 82.2 , MGC-803: 487.2 ± 18.2 vs. 638.5 ± 21.3 , all $P < 0.05$), and the apoptosis rate increased significantly [(17.2 ± 6.4)% vs. (8.7 ± 3.4)%, $P < 0.05$]. After siRNA inhibited the expression of UGT2B15 in gastric cancer cells, the protein and RNA expression of FOXA1

decreased significantly (protein expression: 0.091 ± 0.018 vs. 0.045 ± 0.012 , RNA expression: AGS: 1.000 vs. 0.582 ± 0.124 , MGC-803: 1.000 vs. 0.724 ± 0.157 , all $P < 0.05$). **Conclusions** UGT2B15 is highly expressed in gastric cancer tissue, and its expression level is closely related to the depth of tumor invasion, vascular invasion, TNM staging and poor prognosis of gastric cancer. UGT2B15 may be involved in the proliferation, invasion and apoptosis of gastric cancer cells, could inhibit the expression of gastric cancer cells. The expression of FOXA1 can be decreased after inhibiting the expression of UGT2B15.

【Key words】 Gastric cancer; UGT2B15; Poor prognosis

Fund Program: Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education (18C0459)

胃癌是高度恶性的消化系统肿瘤,根据 2018 年全球癌症统计数据显示,胃癌的病死率已位居恶性肿瘤第二位,全球每年因胃癌死亡的人数超过 78 万名^[1]。我国是胃癌高发国家,尽管诊疗技术不断进步,分子靶向药物也被不断开发及应用,但胃癌患者的 5 年生存率仍然很低^[2]。因此,揭示胃癌发生发展的分子机制,寻找新的潜在治疗靶点,对提高胃癌患者的生存率具有十分重要的临床意义。

生物信息学在医学研究中科学高效,该方法采用大数据高速算法,减少小样本带来的误差,使结果更加科学合理,也为肿瘤的研究提供了新的方向。本研究前期对基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中胃癌 mRNA 高通量数据 GSE54129、GSE79973 及 GSE56807 进行生物信息学分析(包括 126 例胃癌组织及 36 例癌旁组织),共筛查出 118 个差异表达 mRNA,进一步通过基因聚类分析(gene ontology, GO)、基因信号通路分析(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway, KEGG pathway)及蛋白间相关性分析(protein and protein interaction, PPI),筛选出可能调控胃癌发生发展的葡糖醛酸转移酶 2 家族 B15(glucuronosyltransferase family 2 member B15, UGT2B15)^[3]。

UGT2B15 是 UGT2 家族成员,主要在肝脏或肝外组织中表达,在雄激素葡萄糖苷酸化中具有重要作用^[4]。有研究表明,UGT2B15 的基因多态性导致个体对药物或激素代谢存在差异^[5]。前列腺癌中 UGT2B15 高表达可导致去势术后患者化疗耐药^[6];乳腺癌中 UGT2B15 表达增高能减弱莫西芬的化疗效果,导致乳腺癌患者获得性耐药^[4]。但 UGT2B15 在胃癌中的研究报道比较少见,本研究前期分析人类癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库,结果表明 UGT2B15 在胃癌患者体内高表达,且其表达与胃癌患者的临床分期及预后密切相关。本研究旨在分析 UGT2B15 在胃癌组织中的表达及其对胃癌细胞的作用,从而为胃癌的分

子治疗寻求新的分子标记物,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料收集 收集 2015 年 1 月—2019 年 12 月在本院就诊并行胃癌根治术的胃癌患者的 226 份临床标本(包括肿瘤组织和癌旁组织标本),其中 136 份制成石蜡切片,另外 90 份制作冰冻组织提取 RNA。所有手术标本均在离体 30 min 内收集,且术后经病理科确诊为胃癌。本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理审查(审批号:2018110102008),所有患者均知情同意。

1.2 仪器与试剂 荧光倒置相差显微镜购自中国北京博瑞斯科技有限公司,免疫组化试剂盒购自武汉谷歌生物科技有限公司,UGT2B15(ab89274)和 FOXA1(ab170933)以及 β -actin(ab179467)单克隆抗体均购自美国 abcom 公司;实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR)试剂盒、反转录试剂盒及 CCK-8 试剂盒均购自上海翊圣生物科技有限公司;TRizol 试剂购自美国赛默飞世尔科技有限公司;siRNA 及 PCR 引物由武汉赛维尔生物公司设计合成,序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物及 siRNA 序列

引物及 siRNA	序列(5'—3')
GAPDH	正向:GCACCGTCAAGGCTGAGAAC 反向:TGGTGAAGACGCCAGTGA
UGT2B15	正向:CTTCTGAAAATCTCGATAGATGGTA 反向:CATCTTTACAGACTTGTACTGTAGTCAG
FOXA1	正向:GGGTGGCTCCAGGATGTTAGG 反向:GGGTCATGTTGCCGCTCGTAG
UGT2B15-siRNA-1	序列:CCGCTCTAGACAGGTTAGCTACATATGTA
UGT2B15-siRNA-2	序列:CCGCTCTAGATCCCTGGAAAATAAAATTTTC

注:qRT-PCR 为实时荧光定量聚合酶链反应,siRNA 为小干扰 RNA

1.3 免疫组化检测 将所收集的病理组织制成石蜡切片后经 60 °C 烤片溶蜡,二甲苯及梯度乙醇脱蜡脱水后置于 95 °C 水浴锅中静置 20 min,用 3% 过氧化氢(H_2O_2)溶液浸泡孵育,去除内源性抗原,并在 4 °C 冰箱加一抗孵育过夜。使用磷酸盐缓冲液清洗 3 次,每次约 5 min,然后孵育二抗 1~2 h 后,DAB

显色。苏木素溶液复染并利用 1% 乙醇反蓝,封片后干燥。由 3 名有经验的病理科医师分别阅片后进行评分。

1.4 qRT-PCR 及 siRNA 转染 采用 TRizol 法提取组织或细胞中 RNA,经仪器测定 RNA 浓度及纯度无误后,利用 DNA 去除和反转录步骤制备 cDNA。采用 qRT-PCR 检测相对表达量,进行 PCR 反应。反应条件为:95 ℃ 预变性 5 min,1 个循环;95 ℃ 变性 10 s,60 ℃ 退火,延伸 30 s,30 个循环;95 ℃ 15 s,60 ℃ 60 s,95 ℃ 15 s,1 个循环。取对数期生长的 AGS 和 MGC-803 胃癌细胞接种到 6 孔细胞培养板,加入无抗菌药物培养基培育 12~24 h,待细胞融合度为约 50% 时进行转染,继续培养 48 h 后进行转染效率检测和后续实验。

1.5 细胞增殖、凋亡及侵袭能力检测 利用胰酶消化并制备细胞悬液,在细胞计数板中计数后,将细胞接种于 96 孔板,每孔接种约 2 000 个细胞,每 5 个副孔设置为一组。检测各组细胞 5 d 的生长情况,使用酶标仪检测 450 nm 处吸光度值(A),以各组胃癌细胞的 A 值表示细胞增殖水平。FITC/PI 双染法收集处理转染后的细胞,并利用流式细胞术检测细胞凋亡;将各组细胞转染后接种至 Transwell 小室,继续培养 48 h,清洗小室后以结晶紫染色并于显微镜下观察各小室穿过的细胞,计算细胞数量以测定各组细胞的侵袭能力。

1.6 Western blotting 检测 利用 RAPA 裂解液将细胞在冰上裂解约 30 min 后,高速离心,收集上清蛋白液,变性后低温保存,上样 80 V 恒压电泳,恒流转膜后孵育抗体,并利用显影液显影后观察蛋白条带。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织中 UGT2B15 的表达 免疫组化结果显示,UGT2B15 在胃癌组织中呈深黄色或褐色,而在癌旁正常腺体组织中,UGT2B15 呈淡黄色或无染色,表明 UGT2B15 在癌组织中表达明显高于癌旁组织。qRT-PCR 检测结果也显示 UGT2B15 的 mRNA 在癌组织中表达水平明显高于癌旁组织。见图 1。

2.2 UGT2B15 表达与胃癌患者临床病理及预后的关系 UGT2B15 在胃癌中的表达与肿瘤浸润深度、脉管侵犯和 TNM 分期密切相关(均 $P < 0.05$),而

与患者性别、年龄、肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、神经侵犯以及远处转移无关。见表 2。Kaplan-Meier 生存分析显示,UGT2B15 高表达患者的特定疾病生存率(disease-specific survival, DSS)和总生存率(overall survival, OS)均明显低于低表达患者(DSS: Log Rank=8.425, $P=0.004$; OS: Log Rank=9.776, $P=0.009$)。

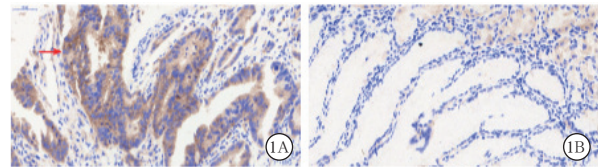


图 1 免疫组化检测 UGT2B15 在胃癌组织(1A)及癌旁正常腺体组织(1B)中的表达

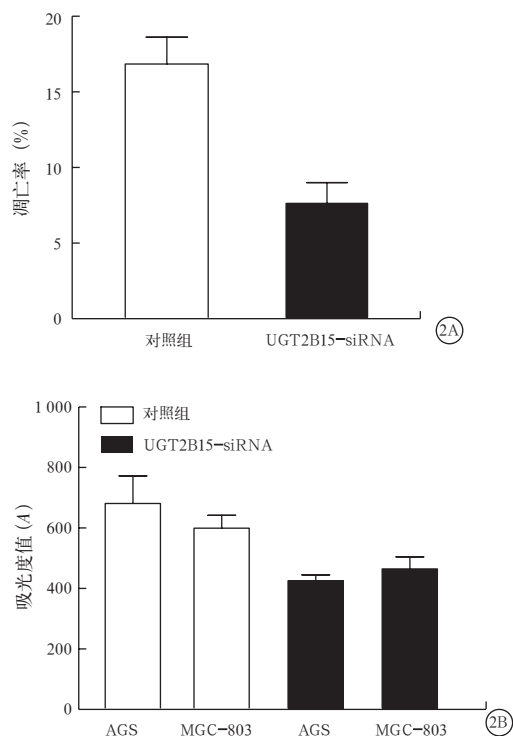
表 2 UGT2B15 表达与胃癌临床病理因素的关系

临床病理因素	例数(例)	UGT2B15 表达[例(%)]		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
浸润深度					
T1+T2	24	16(66.7)	8(33.3)	7.336	0.007
T3+T4	112	41(36.6)	71(63.4)		
脉管侵犯					
无	72	40(55.6)	32(44.4)	11.699	0.001
有	64	17(26.6)	47(73.4)		
TNM 分期					
I+II	48	27(56.3)	24(43.7)	4.077	0.044
III+IV	88	30(34.1)	55(65.9)		

2.3 siRNA 干扰胃癌细胞 UGT2B15 表达抑制胃癌细胞增殖、侵袭并促进凋亡 UGT2B15 在 AGS 和 MGC-803 细胞中的表达水平明显高于胃黏膜上皮细胞 GES1,因此利用 siRNA 荧光标记 UGT2B15 后干扰 AGS 和 MGC-803 中 UGT2B15 的表达。采用 CCK-8 法检测转染后的各组细胞增殖能力,结果显示,抑制组的 AGS 和 MGC-803 细胞增殖能力均明显低于对照组(AGS: 0.67 ± 0.25 比 1.75 ± 0.43 , MGC-803: 0.82 ± 0.33 比 1.86 ± 0.47 , 均 $P < 0.05$)。FITC/PI 双染实验和 Teanswell 实验结果显示,抑制组的细胞凋亡率明显高于对照组[(17.2 ± 6.4)% 比 (8.7 ± 3.4)%, $P < 0.05$],A 值明显低于对照组(AGS: 472.0 ± 36.5 比 700.3 ± 82.2 , MGC-803: 487.2 ± 18.2 比 638.5 ± 21.3 , 均 $P < 0.05$)。见图 2。

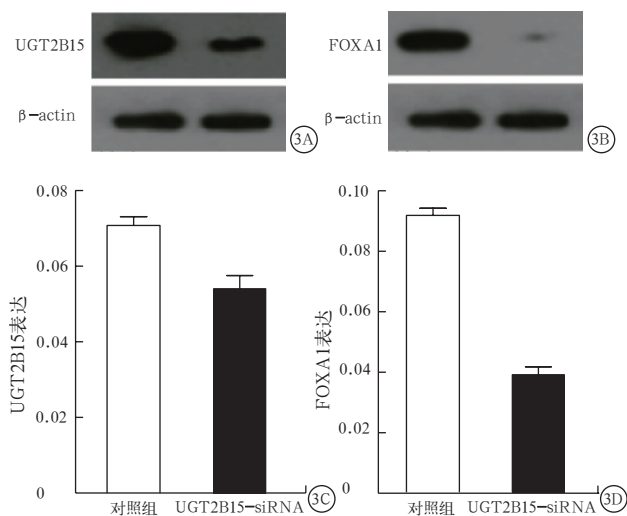
2.4 siRNA 抑制 UGT2B15 表达并下调 FOXA1 表达 生物信息学分析表明,FOXA1 在胃癌中表达升高,且与 UGT2B15 的表达密切相关,为进一步明确二者关系,采用免疫组化方法检测 FOXA1 在胃癌中的表达,结果显示 FOXA1 在癌组织中的表达明显

高于癌旁组织；Western blotting 及 qRT-PCR 结果也显示 siRNA 抑制胃癌细胞 UGT2B15 后可明显降低 FOXA1 的蛋白及 RNA 表达(蛋白表达： 0.091 ± 0.0182 比 0.045 ± 0.0124 ，RNA 表达：AGS： 1.000 ± 0.000 比 0.582 ± 0.124 ，MGC-803： 1.000 ± 0.000 比 0.724 ± 0.157 ，均 $P < 0.05$)。见图 3~4。



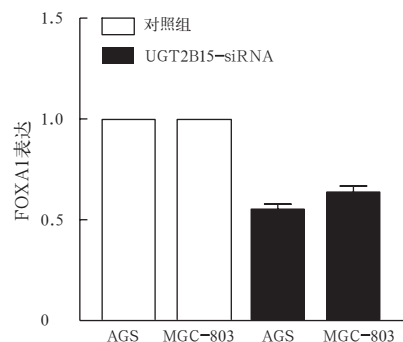
注：2A 为对照组和 siRNA 抑制组的细胞凋亡率比较，2B 为对照组和 siRNA 抑制组的吸光度值比较

图 2 抑制 UGT2B15 的表达可明显促进细胞凋亡并降低胃癌细胞侵袭能力



注：3A 和 3B 为 UGT2B15 和 FOXA1 的 Western blotting 条带，3C 和 3D 为 UGT2B15 和 FOXA1 的蛋白表达水平

图 3 Western blotting 检测 siRNA 抑制 UGT2B15 后 FOXA1 的蛋白表达水平



注：qRT-PCR 为实时定量荧光聚合酶链反应，siRNA 为小干扰 RNA

图 4 qRT-PCR 检测 siRNA 抑制 UGT2B15 后 FOXA1 的 RNA 表达水平

3 讨论

胃癌是危害社会公共健康的难题,虽然诊疗技术的不断完善使胃癌诊治方法有了较大进展,但由于其侵袭转移能力强,且早期症状不明显,胃癌治疗仍然十分困难^[7]。随着精准医学的不断发展,从基因层面寻找治疗靶点一直是胃癌研究的热点和重点,因此寻找有效的分子标志物十分迫切。近年来,随着第三代基因测序及生物信息学的飞速发展,越来越多的研究者将两者结合,分析和筛选出大量参与胃癌调控的分子标志物,也从各层面进一步揭示了胃癌的发展规律,为临床治疗提供新思路^[8-9]。

本课题组前期通过对 GEO 数据集中 GSE54129、GSE79973、GSE56807 纳入 126 例胃癌组织及 36 例癌旁组织的差异表达基因进行分析,筛查出它们共有 118 个差异表达 mRNA,并利用基因聚类分析、基因信号通路分析和蛋白间相关性分析等方法最终筛选发现 UGT2B15 可能是参与胃癌发生发展的关键分子。目前对 UGT2B15 的研究主要集中在其对药物代谢的影响以及在肿瘤耐药等方面的作用^[10-11]。但本研究后续实验表明,在 136 例胃癌组织中检测 UGT2B15 的蛋白表达,同时采用 qRT-PCR 方法检测另外 90 例胃癌及癌旁组织中 UGT2B15 的 RNA 表达水平,其表达明显高于癌旁组织。因此推测 UGT2B15 可能是参与胃癌发生的重要分子。另外,通过分析其在胃癌中的表达及其与临床病理的关系,结果表明 UGT2B15 在胃癌组织中的阳性表达与肿瘤浸润深度、脉管浸润及 TNM 分期密切相关。TNM 分期以及脉管侵犯都是胃癌不良预后的独立危险因素^[12]。通过对 136 例患者进行追踪随访,进一步发现 UGT2B15 阳性表达组患者的总体病死率和疾病特定死亡率明显高于 UGT2B15 阴性表达组患者,因此推动 UGT2B15 可能成为胃癌不良预后

的分子标志物。另外,由于 UGT2B15 与胃癌肿瘤侵犯深度密切相关,提示 UGT2B15 可能参与胃癌肿瘤浸润发展,因此利用 siRNA 抑制 UGT2B15 在胃癌细胞系 AGS 和 MGC-803 中的表达后,检测其对胃癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响,结果表明与对照组比较,UGT2B15-siRNA 组细胞的增殖能力和侵袭能力明显下降,且细胞凋亡率上升,也进一步证实 UGT2B15 对调控胃癌发展具有重要意义。为进一步研究 UGT2B15 促进胃癌发展的分子作用机制,结合前期生物信息学研究,结果表明 UGT2B15 在胃癌中的表达与 FOXA1 存在明显关系,FOXA1 是 Hippo-YAP 信号通路骨架蛋白,并调控其信号活性。有研究证实,肿瘤细胞通过高表达 FOXA1 活化 Hippo-YAP 信号通路促进肿瘤发生发展及耐药^[13-14]。在胃癌、卵巢癌及乳腺癌患者中已经证实,FOXA1 活化 Hippo-YAP 信号通路并上调 YAP 表达,促进肿瘤细胞增殖及迁移^[15-16]。YAP1 蛋白进入细胞核为 Hippo 信号通路的关键事件。在 YAP1 进入细胞核后,特异性与转录增强相关结构域(transcriptional enhanced associate domain, TEAD)等蛋白结合,共同发挥转录增强子作用,促进 DNA 的转录,从而影响肿瘤增殖及发展^[17]。本研究也进一步通过 Western blotting 和 qRT-PCR 等实验证明,在胃癌细胞中抑制 UGT2B15 的表达可明显降低 FOXA1 的蛋白和 RNA 表达水平,因此推测,UGT2B15 可能通过调控 FOXA1 表达活化 Hippo-YAP 信号通路,从而促进胃癌细胞增殖,但更深层的分子机制及调控方式还有待进一步研究。

综上所述,UGT2B15 在胃癌组织中表达水平升高,且与肿瘤浸润深度、脉管侵犯、TNM 分期以及不良预后密切相关;UGT2B15 可能参与胃癌细胞增殖、侵袭以及凋亡;抑制胃癌细胞中 UGT2B15 的表达后可降低 FOXA1 的表达。因此 UGT2B15 有望成为胃癌诊疗的有效分子标志物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 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. DOI: 10.3322/caac.21492.
- ZAANAN A, BOUCHE O, BENHAIM L, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO) [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50 (8): 768-779. DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.025.
- CHEN X, LI D, WANG N, et al. Bioinformatic analysis suggests that UGT2B15 activates the Hippo-YAP signaling pathway leading to the pathogenesis of gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40 (4): 1855-1862. DOI: 10.3892/or.2018.6604.
- HU D G, SELTH L A, TARULLI G A, et al. Androgen and estrogen receptors in breast cancer coregulate human UDP-glucuronosyltransferases 2B15 and 2B17 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (19): 5881-5893. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3372.
- HWANG M S, LEE S J, KIM W Y, et al. Genetic variations in UDP-glucuronosyltransferase 2B15 in a Korean population [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29 (1): 105-109. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-13-sc-054.
- GROSSE L, PAQUET S, CARON P, et al. Androgen glucuronidation: an unexpected target for androgen deprivation therapy, with prognosis and diagnostic implications [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (23): 6963-6971. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1462.
- 肖磊, 黄昌浩, 袁伟杰, 等. 胃癌组织 YAP1、E-cadherin、N-cadherin 表达及临床意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27 (4): 442-448. DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.009.
- SUN M, NIE F, WANG Y, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes proliferation and invasion of gastric cancer by scaffolding the chromatin modification factors PRC2, LSD1, and DNMT1 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (21): 6299-6310. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0356.
- 潘丹玲, 陈小岩, 林洁, 等. 胃癌组织 HER-2 基因扩增和蛋白表达检测及临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2014, 6 (1): 10-13, 26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.003.
- MIJDERWIJK H, KLIMEK M, van BEEK S, et al. Implication of UGT2B15 genotype polymorphism on postoperative anxiety levels in patients receiving lorazepam premedication [J]. *Anesth Analg*, 2016, 123 (5): 1109-1115. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001508.
- CHANAWONG A, HU D G, MEECH R, et al. Induction of UDP-glucuronosyltransferase 2B15 gene expression by the major active metabolites of tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen and endoxifen, in breast cancer cells [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43 (6): 889-897. DOI: 10.1124/dmd.114.062935.
- PARK J M, LEE H J, YOO J H, et al. Overview of gastrointestinal cancer prevention in Asia [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29 (6): 855-867. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.09.008.
- HE S J, ZHANG J Y, ZHANG W, et al. FOXA1 inhibits hepatocellular carcinoma progression by suppressing PIK3R1 expression in male patients [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36 (1): 175. DOI: 10.1186/s13046-017-0646-6.
- LIN M X, PAN J, CHEN Q, et al. Overexpression of FOXA1 inhibits cell proliferation and EMT of human gastric cancer AGS cells [J]. *Gene*, 2018, 642: 145-151. DOI: 10.1016/j.gene.2017.11.023.
- WANG L L, XIU Y L, CHEN X, et al. The transcription factor FOXA1 induces epithelial ovarian cancer tumorigenesis and progression [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39 (5): 1393383454. DOI: 10.1177/1010428317706210.
- ANZAI E, HIRATA K, SHIBAZAKI M, et al. FOXA1 induces E-cadherin expression at the protein level via suppression of slug in epithelial breast cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 (9): 1483-1489. DOI: 10.1248/bpb.17-00307.
- YAMAMOTO M, OHSAWA S, KUNIMASA K, et al. The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition [J]. *Nature*, 2017, 542 (7640): 246-250. DOI: 10.1038/nature21033.

(收稿日期: 2022-03-08)

(本文编辑: 郇文)