

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.014

· 临床研究 ·

AGR2 在乳腺癌中的表达及其功能的生物信息学初步分析

邱依然, 刘文佳, 余岳, 曹旭晨(天津医科大学 肿瘤医院 乳腺一科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060)

[摘要] **目的:** 利用生物信息学方法分析前梯度蛋白2(anterior gradient protein-2, AGR2)在乳腺癌中的表达情况, 并分析预测其所涉及的生物学功能及分子信号通路。**方法:** 挖掘 Oncomine 和 GEPIA 数据库中 AGR2 在乳腺癌和正常乳腺组织中的表达情况, 分析 CCLE 数据库中 AGR2 在乳腺癌细胞系中的表达水平, 同时利用 HPA 数据库分析 AGR2 蛋白在正常和乳腺癌组织中的表达水平, 并分析其表达与预后关系。Prognoscan 分析 AGR2 表达与预后的关系从 CCLE 下载乳腺癌相关基因芯片并用 R 语言筛选 AGR2 共表达基因, 利用 GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路分析对 AGR2 相关共表达基因进行功能注释。**结果:** Oncomine 和 GEPIA 数据分析显示 AGR2 基因在乳腺癌组织中高表达, CCLE 数据分析表明 AGR2 在乳腺癌细胞系中显著高表达, HPA 数据库免疫组化结果显示乳腺癌组织 AGR2 蛋白相对于正常乳腺组织高表达; Prognoscan 分析显示 AGR2 高表达提示乳腺癌预后不良。利用 R 软件共筛选出 946 个在乳腺癌中同 AGR2 共表达的基因, GO 功能富集分析显示, 共表达基因主要涉及蛋白定位到细胞周围、蛋白定位到细胞膜、细胞连接组装、细胞基质黏附、细胞连接组成等生物学功能; KEGG 分析显示共表达基因主要参与乳腺癌和胃癌进程, 并和蛋白聚糖在癌症中的作用及缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸降解通路相关。**结论:** AGR2 在乳腺癌组织和细胞中均高表达, 其可能是乳腺癌中潜在的促癌基因, 有望成为乳腺癌治疗的新靶标。

[关键词] 乳腺; 肿瘤; 前梯度蛋白2; 表达; 预后; 功能; 信号通路

[中图分类号] R730.2; R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)03-0302-07

Preliminary bioinformatics analyses of the expression and function of AGR2 in human breast cancer

QIU Yiran, LIU Wenjia, YU Yue, CAO Xuchen (First Department of Breast Surgery, Cancer Institute and Hospital of Tianjin Medical University; National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education; Tianjin, 300060, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of AGR2 gene in breast cancer as well as to predict its relevant biological functions and molecular signaling pathways with bioinformatics tool. **Methods:** The expression of AGR2 in breast cancer tissues and normal tissues was analyzed in Oncomine and GEPIA databases, and the expression of AGR2 in breast cancer cell lines was evaluated in CCLE database. Meanwhile, HPA database was used to analyze the expression of AGR2 protein in normal and breast cancer tissues. Besides, the gene expression microarray data download from CCLE database was analyzed by using R software to obtain genes co-expressed with AGR2. Functional annotation of AGR2 co-expressed genes was performed by using GO Enrichment and KEGG pathway analyses. **Results:** Oncomine and GEPIA databases showed that AGR2 gene was highly expressed in breast cancer tissues, and CCLE database analysis showed that AGR2 was highly expressed in all breast cancer cell lines. Immunohistochemistry results from the HPA database showed that the expression of AGR2 protein was significantly higher in breast cancer tissues compared with normal tissues. A total of 946 genes co-expressed with AGR2 in breast cancer were screened out with the R software. With the GO function Enrichment analysis, the co-expressed genes were demonstrated to be mainly involved in biological functions, such as protein localization to cell periphery, protein localization to plasma membrane, cell junction assembly, cell-substrate adhesion, and cell junction organization etc. In addition, the KEGG analysis results showed that co-expressed genes were mainly involved in the progression of gastric cancer and breast cancer, and were associated with proteoglycans in cancer, as well as proline, leucine and isoleucine degradation pathways. **Conclusions:** AGR2

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81372843)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81372843)

[作者简介] 邱依然(1992-), 女, 硕士, 主要从事乳腺肿瘤治疗的研究, E-mail: 1549514038@qq.com

[通信作者] 曹旭晨(CAO Xuchen, corresponding author), 教授, 主任医师, 研究生导师, 主要从事乳腺肿瘤治疗的基础和临床研究, E-mail: caoxuchen@tmu.edu.cn

is highly expressed in breast cancer tissues, which may be a potential oncogenic gene and a new therapeutic target of breast cancer.

[Key words] breast; neoplasm; anterior gradient protein-2(AGR2); expression; prognosis function; pathway

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(3): 302-308. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.03.014]

乳腺癌是全球女性的致死性疾病的主要病种之一。尽管近年来乳腺癌的诊疗水平已经获得了较大的提升,但由于全球乳腺癌发病率持续升高而导致其病死率仍居高不下。根据最新癌症数据显示,2019年美国预计有268 600新发病例,其中死亡病例约41 760例^[1]。综合治疗仍然是提升乳腺癌患者生存率和降低病死率的主要手段,尤其是进展期患者。目前,靶向药物治疗在乳腺癌治疗领域获得的疗效使得广大学者对其充满期望。因此,进一步研究可以作为乳腺癌诊治的特异性靶点基因或蛋白都具有一定的临床实用价值。

前梯度蛋白2(anterior gradient protein-2, AGR2)是非洲爪蟾AGR蛋白XAG-2的人类同源体。在非洲爪蟾中,XAG-2被认为是一种潜在的分泌蛋白,高水平表达XAG-2可以诱导黏液腺的分化^[2]。目前,已经证实人类AGR2基因位于染色体7p21.3上,而该基因在人体中的功能尚不清楚。PERSSON等^[3]报道AGR2可能是二硫键异构酶家族的成员,定位于内质网而参与蛋白质的折叠。DUMARTIN^[4]报道AGR2可视作为一种分泌蛋白,能与膜蛋白的细胞外结构域相互作用,并调节其活性或影响相关的细胞内分子通路。在肿瘤方面的研究^[5-6]表明,AGR2具有一定“癌基因”的功能,可促进肿瘤细胞的增殖及迁移等;AGR2在多种恶性肿瘤组织中呈高水平表达,如乳腺癌^[7]、前列腺癌^[8]、胰腺癌^[9]、肺癌^[10-11]、鼻咽癌^[12]等,并且其高表达与多种恶性肿瘤患者的预后呈负相关^[12-13]。但AGR2在乳腺癌中的临床相关研究较少,而且存有一定的争议。INNES等^[14]和ONDROUSKOVA等^[15]的研究结果均表明,AGR2在乳腺癌组织中的表达水平与患者预后呈负相关,而FRITZSCHE等^[16]则报道AGR2在乳腺癌中表达水平与患者总生存率呈正相关。由于以上研究在研究方法、样本量及人群方面存在一定的差异,使得研究结果的可靠性显得相对较低。因此,本研究通过生物信息学方法全面分析AGR2在乳腺癌中的表达情况、潜在功能,并预测其在乳腺癌预后评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 从Oncomine数据库中提取数据

Oncomine数据库(www.oncomine.org)为在线癌症微阵列数据库,用于分析不同癌症中AGR2的转录水平,设置筛选条件为(1) Gene: AGR2; (2) Analysis type: cancer vs normal analysis; (3) Cancer type: breast

cancer; (4) Data type: mRNA。参数设置为默认值。

1.2 从GEPIA数据库提取数据

GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)数据库^[17]包含了9 736例肿瘤样本和8 587例正常样本,数据主要来自于TCGA和GTEx的RNA测序数据,该数据库提供了关于肿瘤差异表达分析、生存分析等功能,本研究主要检索AGR2在乳腺癌和正常样本中的RNA表达差异数据。

1.3 从CCLE数据库提取数据

CCLE (www.broadinstitute.org/ccle)数据库^[18]是Broad研究所和诺华生物医学和基因组学研究所的合作项目,该数据库提供了大约1 000个细胞系基因组数据的可视化分析结果。本研究通过CCLE数据库分析AGR2在乳腺癌细胞系中的表达,并提取CCLE_RNAseq_genes_rpkm_20180929数据集作进一步分析。

1.4 HPA数据库分析蛋白表达水平

HPA数据库(The Human Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org>)是2003年由瑞典科学家发起的项目,旨在利用不同的组学技术绘制细胞、组织和器官中所有的人类蛋白质图谱^[19]。本研究利用该数据库分析AGR2免疫组织化学结果,比较AGR2在人正常乳腺组织和乳腺癌组织中的蛋白表达。

1.5 PrognoScan数据库分析预后

PrognoScan数据库(www.prognoscan.org)^[20]结合了GEO数据库中具有临床注释的大量癌症微阵列数据集,旨在评估癌症患者特定基因表达与预后关系。通过该网站在线分析人乳腺癌样本中AGR2 mRNA表达与预后的关系。设置阈值为Cox分析 $P < 0.05$,可见GSE9893显示的总生存率以及GSE2990显示的无远处转移生存率。

1.6 共表达基因分析

从CCLE数据库下载CCLE_RNAseq_genes_rpkm_20180929数据集,应用R软件(版本3.5.2)对来自该数据集进行共表达基因分析,设置PERSOR检验的相关系数 > 0.4 , $P < 0.01$ 。

1.7 GO功能富集分析及KEGG通路富集分析

基因本体论(gene ontology, GO)数据库提供了一个标准的词汇来描述任何物种的基因和蛋白功能属性。包括分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cell component, CC)三级结构的标准语言。《京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)》是根据基因和分子网络对基因功能进行系

统分析的数据库。本研究利用 R 软件中的 Bioconductor 函数包对 AGR2 共表达的基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析, $P < 0.05$ 和 FDR (false discovery rate) < 0.05 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 AGR2 在不同肿瘤类型中的表达情况

Oncomine 数据库中有关 AGR2 基因在不同肿瘤类型研究结果共有 423 项, AGR2 表达差异有统计学意义的结果有 41 项研究, 其中 AGR2 表达增高的有 26 项, 表达降低的有 15 项。其中, 在乳腺癌中高表达的研究有 7 项、低表达的研究有 0 项, 具体见图 1。

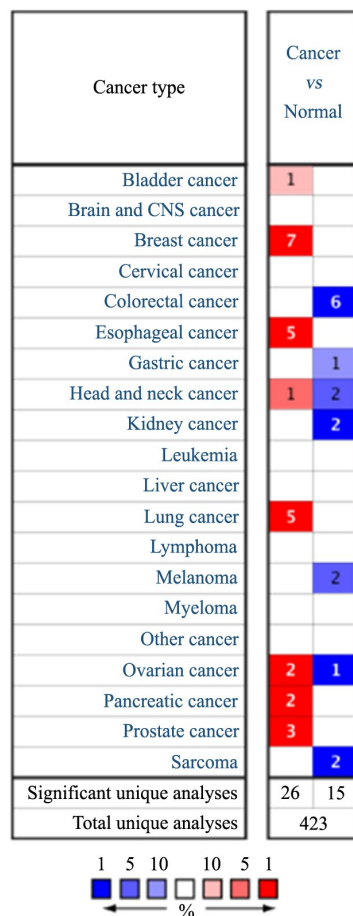


图 1 Oncomine 数据库中 AGR2 基因在多种肿瘤研究中的表达
Fig.1 Expression of AGR2 gene in different types of tumors in the Oncomine database

2.2 AGR2 在乳腺癌组织和正常组织中的表达情况

对 Oncomine 数据库中 AGR2 在乳腺癌组织和正常组织中的研究进行荟萃分析, 结果如图 2 所示。自 2005 年开始, 共有 7 个研究涉及 AGR2 在乳腺癌组织和正常组织中的表达, 数据分别来自于 Nature、TCGA 等。AGR2 在所有差异表达基因中中位排名为 650 ($P < 0.05$), 与对照组相比, AGR2 在乳腺癌组织

中表达量显著高于正常组织 ($P < 0.05$)。利用 GEPIA 数据库进一步验证 AGR2 基因在乳腺癌和正常组织中的表达情况, 结果同 Oncomine 分析结果一致, 见图 3, 表明 AGR2 基因在乳腺癌组织中表达上调。

2.3 AGR2 在乳腺癌细胞系中的表达情况

利用 CCLE 在线网站进一步分析 AGR2 基因在肿瘤细胞系中的表达情况, 结果如图 4 所示, 在 40 种肿瘤细胞系中, AGR2 在乳腺癌细胞中表达水平排名第 7, 提示 AGR2 在乳腺癌细胞系中高表达。

2.4 AGR2 在乳腺癌和正常组织中表达的免疫组化结果

利用 The Human Protein Atlas 数据库分析 AGR2 蛋白在正常与乳腺癌组织中的表达情况, 结果(图 5) 显示乳腺正常组织中染色为低水平, 而在乳腺癌组织中染色为高水平, 提示 AGR2 蛋白在乳腺癌组织中高表达。

2.5 乳腺癌组织 AGR2 表达量与生存预后的关系

通过 Prognoscan 网站收集芯片 GSE2990 和 GSE9893 的预后信息, 结果显示, AGR2 高表达的乳腺癌患者无远处转移生存率降低 ($HR = 1.32$, 95%CI: 1.02~1.70, $P = 0.037$, GSE2990), 且总生存时间缩短 ($HR = 1.16$, 95%CI: 1.03~1.32, $P = 0.014$, GSE9893), 见图 6。

2.6 与 AGR2 相关的共表达基因

利用 R 软件共筛选出与 946 个 AGR2 共表达的基因。选取与 AGR2 表达呈显著正相关和负相关的前 20 个基因, 绘制热图, 结果如图 7 所示。与 AGR2 呈正相关的基因有 SPDEF、ZNF385A、ATP8A1、FAM214A、RND1、C9orf152、GPR160、ARHGEF38、RP11-311D14.1、PRODH、SPTSSB、TSPAN1、HID1、GPD1L、ALDH6A1、RAB26、XBP1、FOXA1、PAX9、TSPAN13, 与 AGR2 显著负相关的基因有 C17orf51、RP11-31F15.1、GLS、LRP12、PIM1、ETS1、MSANTD3、MAP4K4、FAM101B、AKT3、ACSL4、TMEM39B、SGTB、FYN、EIF5A2、PPP1R18、SACS、KIAA0754、KATNAL1、COLGALT1。

2.7 AGR2 相关的 BP、CC 及通路

研究表明, 具有相似表达模式的基因可能在功能上具有相关性。为了进一步探讨 AGR2 在乳腺癌中的潜在机制, 本研究对 AGR2 共表达基因进行聚类分析。GO 功能富集分析(图 8) 显示, 这些共表达基因显著富集的 BP 包括蛋白定位到细胞周围、蛋白定位到细胞膜、细胞连接组装、细胞基质、细胞连接组成、调节同型细胞间黏附、维持细胞极性等, CC 主要包括黏着斑、细胞基质黏着连接、细胞基质连接、微管等。GO 分析热图(图 9) 展示了具体富集到不同通路上的基因及富集到某个通路上的基因与 AGR2 的相关性。进一步的 KEGG 通路富集分析(图 10) 表明, AGR2 主要参与了胃癌、乳腺癌进程, 蛋白聚糖在癌症中的作用以及缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸降解通路。

Median rank	P-value	Gene
650.0	5.53E-5	AGR2
		1 2 3 4 5 6 7

Legend

- 1. Invasive lobular breast carcinoma vs normal curtis breast, Nature, 2012
- 2. Mucinous breast carcinoma vs normal curtis breast, Nature, 2012
- 3. Tubular breast carcinoma vs normal curtis breast, Nature, 2012
- 4. Invasive ductal breast carcinoma vs normal radvanyi breast, Proc Natl Acad Sci USA, 2005
- 5. Invasive mixed breast carcinoma vs normal radvanyi breast, Proc Natl Acad Sci USA, 2005
- 6. Invasive lobular breast carcinoma vs normal TCGA breast, No Associated Paper, 2011
- 7. Mixed lobular and ductal breast carcinoma vs normal TCGA breast, No Associated Paper, 2011

1-7 represent the results of 7 studies respectively. The darker the red color, the higher the expression of AGR2 gene in the chip. Red represents high expression and blue represents low expression

图2 Oncomine数据库中AGR2基因在乳腺癌中的表达

Fig.2 Expression of AGR2 gene in breast cancer in the Oncomine database

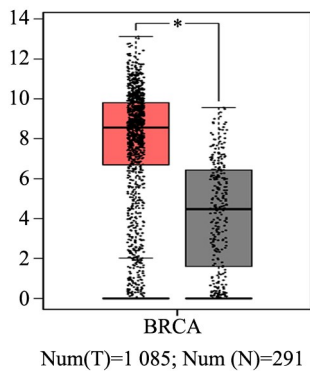


图3 GEPIA数据库中AGR2在乳腺癌中的表达

Fig.3 Expression of AGR2 gene in breast cancer in the GEPIA database

3 讨论

人类 AGR2 基因与 AGR3 同属于内质网蛋白二硫键异构酶(the protein disulfide isomerase, PDI)家族的成员,参与蛋白质折叠。研究^[21-23]表明,AGR2在肺癌、前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌和结肠癌中等多种癌症中高表达,并通过调控多种通路促进细胞黏附和迁移能力。研究^[21]发现 AGR2 通过上调 DUSP10,从而抑制 p38 MAPK 的活性,最终导致 p53 的激活受阻。应用 AGR2 单克隆抗体能够激活 p53 通路,抑制 ERK1/2-MAPK 通路^[23]。此外,研究^[22]表明,AGR2 还可以通过 Wnt11 介导的非经典 Wnt 信号促

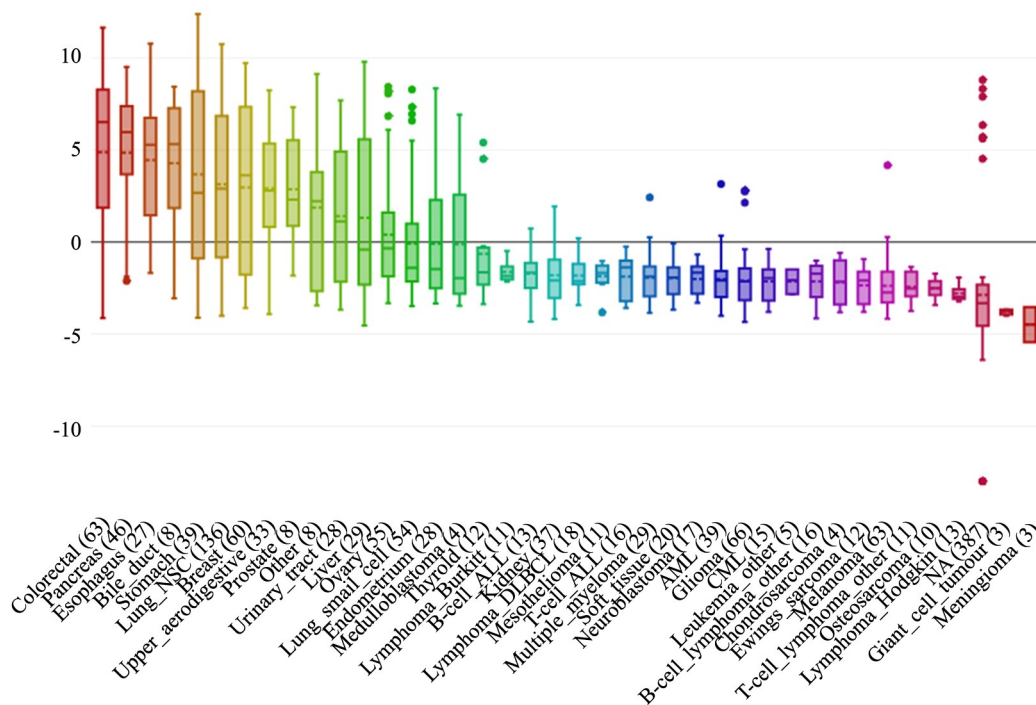


图4 CCLE数据库中AGR2基因在不同肿瘤细胞系中的表达

Fig.4 Expression of AGR2 gene in different types of tumor cells in the CCLE database

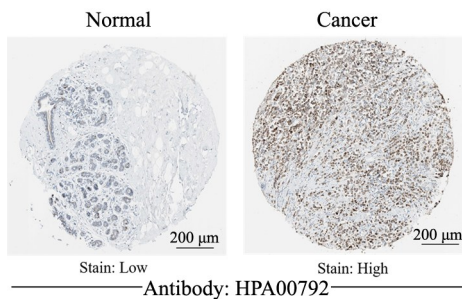


图5 AGR2蛋白在正常和乳腺癌组织中的表达(IHC)
Fig.5 Expression of AGR2 protein in normal and breast cancer tissues (IHC)

进结肠直肠癌细胞的侵袭。上述研究表明 AGR2 在癌症的发生发展中发挥着重要的作用。

在乳腺癌中,既往研究^[15]报道 AGR2 在 ER 阳性乳腺癌细胞系中高表达,是一种与乳腺癌 ER 表达相关的基因;但目前研究^[24]显示,肿瘤组织中 AGR2 的表达上调可以不依赖雌激素受体的表达。目前 AGR2 在乳腺癌中的报道较少,将 AGR2 cDNA 转染大鼠乳腺良性细胞系 Rama37,结果有 77%~92% 发生肺转移,提示 AGR2 表达可能促进乳腺肿瘤细胞的恶性生物学行为发展^[25]。INNES 等^[14]发现 AGR2 与

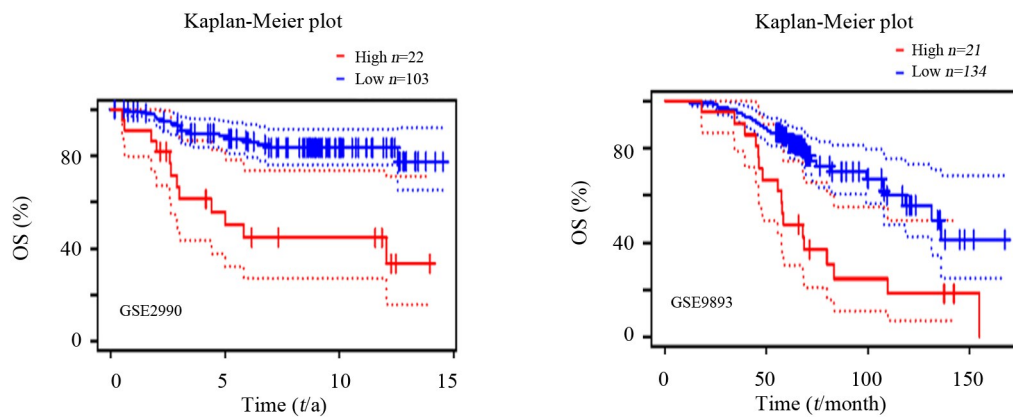


图6 AGR2基因表达与乳腺癌预后
Fig.6 Expression of AGR2 gene and the prognosis of breast cancer

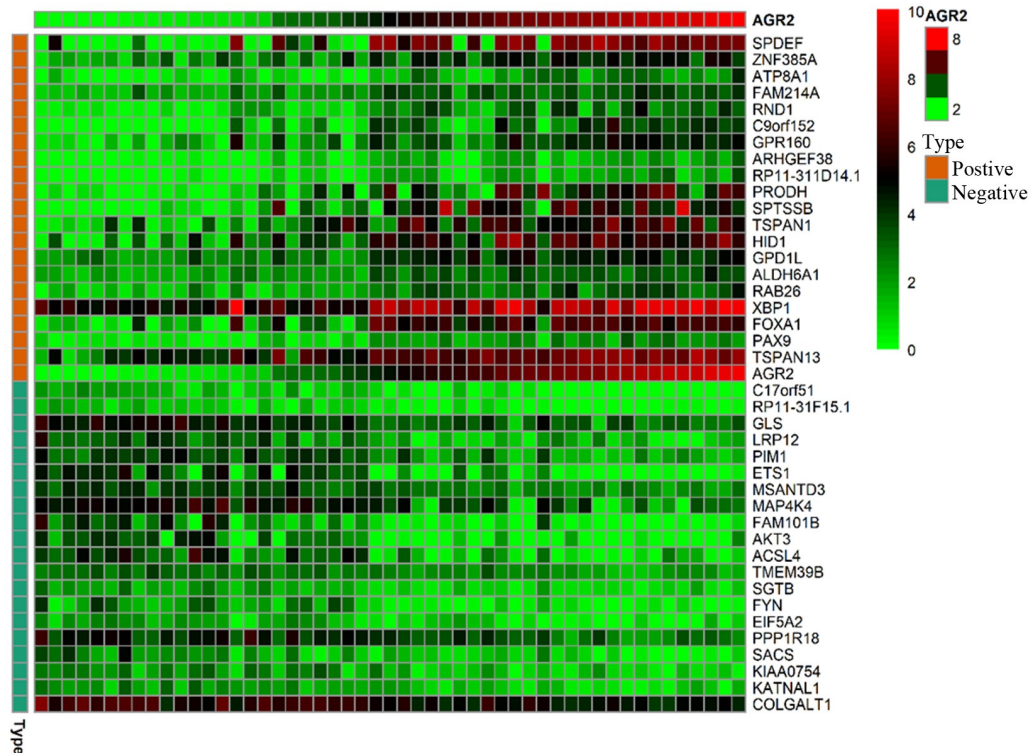


图7 乳腺癌中 AGR2 共同差异表达基因及结果(部分)
Fig.7 The heatmaps of AGR2 co-expressed genes in breast cancer

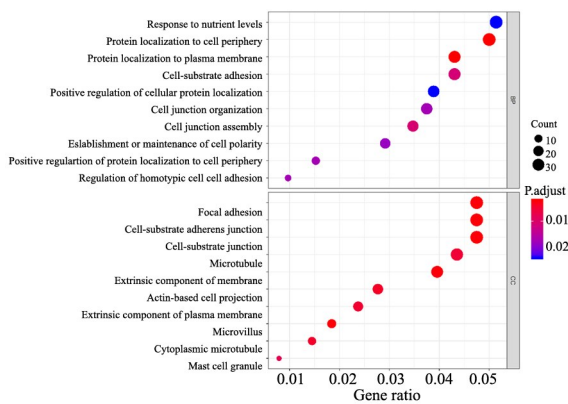
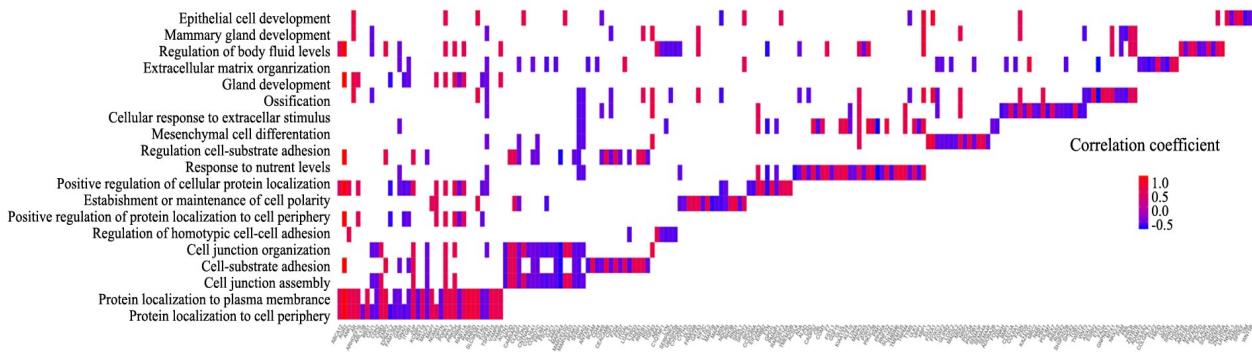


图8 乳腺癌中 AGR2 共表达基因的 GO 功能富集
Fig.8 GO functional enrichment analysis of the AGR2 co-expressed genes in breast cancer

ER 阳性患者的总体无复发生存率呈负相关, AGR2 高水平表达的患者预后较差, 而 ONDROUSKOVA 等^[15]在 HER2 阳性患者中也得到了类似的结果。此外, 在另一项仅纳入可手术 I 期和 II 期乳腺癌患者的研究中,

也得到了上述实验同样的研究结果^[26]。新近的 Meta 分析^[27]也表明, AGR2 过表达患者总生存率较差, 提示 AGR2 在乳腺癌中可能发挥着促癌基因的作用。相反的, FRITZSCHE 等^[16]研究却显示, AGR2 高水平表达的乳腺癌患者的总生存率较 AGR2 低水平表达的患者明显升高。

鉴于上述争议性, 本研究基于生物信息学方法, 通过挖掘大样本量数据, 分析 AGR2 在乳腺癌中表达情况, 避免了样本量小和抽样误差等原因, 因此, 结论具有相对较高的可信度。通过 Oncomine 和 GEPIA 分析显示, AGR2 基因在乳腺癌组织中的表达水平显著高于正常组织。CCLE 数据库分析表明 AGR2 基因在乳腺癌细胞系中呈高水平表达。此外, HPA 数据库免疫组化结果进一步显示 AGR2 蛋白也在乳腺癌组织中显著高表达, 该结果与既往多数研究结果一致, 提示 AGR2 可能在乳腺癌的发生发展中发挥着促癌基因的作用。



Color represents correlation with AGR2, red represents positive correlation with AGR2, and blue represents negative correlation with AGR2

图9 GO 功能分析热图
Fig.9 Heatmaps of GO functional analysis

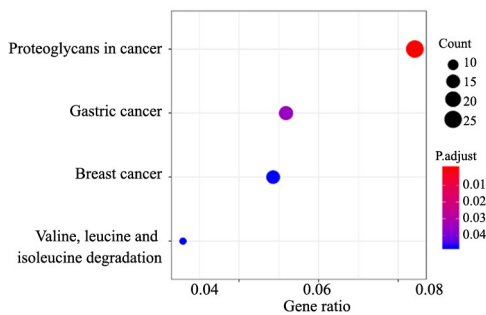


图10 KEGG 信号通路分析
Fig.10 KEGG pathway analysis of AGR2 co-expressed genes

为了进一步探索 AGR2 在乳腺癌中的可能的作用机制, 我们利于 R 软件筛选出 AGR2 相关共表达基

因, GO 富集分析发现这些基因主要涉及蛋白定位到细胞周围、蛋白定位到细胞膜、细胞连接组装、细胞基质黏附、细胞连接组成等生物学功能。KEGG 分析显示共表达基因主要参与胃癌、乳腺癌进程, 蛋白聚糖在癌症中的作用以及缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸降解通路。但进一步深入的机制分析尚有待以后的基础研究提供更为详尽的解释。

综上所述, 本研究通过生物信息学的方法发现 AGR2 在乳腺癌组织和细胞系中高表达, 提示其可能是乳腺癌中潜在的促癌基因, 同时本研究通过 GO 和 KEGG 进一步分析了 AGR2 可能参与的生物学功能和通路, 为后续实验研究提供了一定的理论参考。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34. DOI:10.3322/caac.21555.
- [2] ABERGER F, WEIDINGER G, GRUNZ H, et al. Anterior specification of embryonic ectoderm: the role of the *Xenopus* cement gland-specific gene XAG-2[J]. *Mech Dev*, 1998, 72(1/2): 115-130. DOI: 10.1016/S0925-4773(98)00021-5.
- [3] PERSSON S, ROSENQUIST M, KNOBLACH B, et al. Diversity of the protein disulfide isomerase family: identification of breast tumor induced Hag2 and Hag3 as novel members of the protein family[J]. *Mol Phylogenet Evol*, 2005, 36(3): 734-740. DOI: 10.1016/j.ympev.2005.04.002.
- [4] DUMARTIN L, WHITEMAN H J, WEEKS M E, et al. AGR2 is a novel surface antigen that promotes the dissemination of pancreatic cancer cells through regulation of cathepsins B and D[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(22): 7091-7102. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1367.
- [5] MA S R, MAO L, DENG W W, et al. AGR2 promotes the proliferation, migration and regulates epithelial-mesenchymal transition in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(2): 507-519.
- [6] TIEMANN K, GARRI C, LEE S B, et al. Loss of ER retention motif of AGR2 can impact mTORC signaling and promote cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2019, 38(16): 3003-3018. DOI: 10.1038/s41388-018-0638-9.
- [7] LACAMBRA M D, TSANG J Y, NI Y B, et al. Anterior gradient 2 is a poor outcome indicator in luminal breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11): 3489-3496. DOI: 10.1245/s10434-015-4420-8.
- [8] BROUSTAS C G, HOPKINS K M, PANIGRAHI S K, et al. RAD9A promotes metastatic phenotypes through transcriptional regulation of anterior gradient 2 (AGR2)[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(1): 164-172. DOI: 10.1093/carcin/bgy131.
- [9] DUMARTIN L, ALRAWASHDEH W, TRABULO S M, et al. ER stress protein AGR2 precedes and is involved in the regulation of pancreatic cancer initiation[J]. *Oncogene*, 2017, 36(22): 3094-3103. DOI: 10.1038/onc.2016.459.
- [10] ALAVI M, MAH V, MARESH E L, et al. High expression of AGR2 in lung cancer is predictive of poor survival[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 655. DOI: 10.1186/s12885-015-1658-2.
- [11] XUE X, FEI X, HOU W, et al. miR-342-3p suppresses cell proliferation and migration by targeting AGR2 in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 170-178. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.10.024.
- [12] LI Y, WANG W, LIU Z, et al. AGR2 diagnostic value in nasopharyngeal carcinoma prognosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 323-327. DOI: 10.1016/j.cca.2017.12.023.
- [13] ZHANG J, JIN Y, XU S, et al. AGR2 is associated with gastric cancer progression and poor survival[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3): 2075-2083. DOI: 10.3892/ol.2016.4160.
- [14] INNES H E, LIU D, BARRACLOUGH R, et al. Significance of the metastasis-inducing protein AGR2 for outcome in hormonally treated breast cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(4): 1057-1065. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603065.
- [15] ONDROUSKOVA E, SOMMEROVA L, NENUTIL R, et al. AGR2 associates with HER2 expression predicting poor outcome in subset of estrogen receptor negative breast cancer patients[J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102(2): 280-283. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.02.016.
- [16] FRITZSCHE FR, DAHL E, PAHL S, et al. Prognostic relevance of AGR2 expression in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(6): 1728-1734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2057.
- [17] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98-W102. DOI: 10.1093/nar/gkx247.
- [18] BARRETINA J, CAPONIGRO G, STRANSKY N, et al. The cancer cell line encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity[J]. *Nature*, 2012, 483(7391): 603-607. DOI: 10.1038/nature11003
- [19] UHLEN M, ZHANG C, LEE S, et al. A pathology atlas of the human cancer transcriptome[J]. *Science*, 2017, 357(6352): ean2507. DOI: 10.1126/science.aan2507
- [20] MIZUNO H, KITADA K, NAKAI K, et al. PrognScan: a new database for meta-analysis of the prognostic value of genes[J]. *BMC Med Genomics*, 2009, 2:18. DOI: 10.1186/1755-8794-2-18
- [21] HRSTKA R, BOUCHALOVA P, MICHALOVA E, et al. AGR2 oncoprotein inhibits p38 MAPK and p53 activation through a DUSP10-mediated regulatory pathway[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(5): 652-662. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.12.003.
- [22] TIAN S, HU J, TAO K, et al. Secreted AGR2 promotes invasion of colorectal cancer cells via Wnt11-mediated non-canonical Wnt signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 364(2): 198-207. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.02.004.
- [23] NEGI H, MERUGU S B, MANGUKIYA H B, et al. Anterior Gradient-2 monoclonal antibody inhibits lung cancer growth and metastasis by upregulating p53 pathway and without exerting any toxicological effects: A preclinical study[J]. *Cancer Lett*, 2019, 449: 125-134. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.025.
- [24] BRYCHTOVA V, VOJTESEK B, HRSTKA R. Anterior gradient 2: a novel player in tumor cell biology[J]. *Cancer Lett*, 2011, 304(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.12.023.
- [25] LIU D, RUDLAND P S, SIBSON D R, et al. Human homologue of cement gland protein, a novel metastasis inducer associated with breast carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3796-3805. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3823.
- [26] BARRACLOUGH D L, PLATT-HIGGINS A, DE SILVA RUDLAND S, et al. The metastasis-associated anterior gradient 2 protein is correlated with poor survival of breast cancer patients[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(5): 1848-1857. DOI: 10.2353/ajpath.2009.090246.
- [27] TIAN S B, TAO K X, HU J, et al. The prognostic value of AGR2 expression in solid tumours: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15500. DOI: 10.1038/s41598-017-15757-z.

[收稿日期] 2019-11-18

[修回日期] 2020-02-13

[本文编辑] 韩丹