

SATB1 和 EGFR 在胃癌中的功能及其临床意义

张鹤瑞¹, 韦之见², 罗盼权^{2,3}, 郭涛^{2,3}

摘要 目的 探讨核基质结合区结合蛋白 1 (SATB1) 和表皮生长因子受体 (EGFR) 在胃癌中功能及其临床意义。方法 收集石蜡包埋的胃癌病理切片 60 例和胃黏膜慢性炎症组织切片 39 例, 采用免疫组化方法检测 SATB1 和 EGFR 的表达情况。采用干扰小 RNA (siRNA) 瞬时转染入胃癌细胞, 实时荧光定量反转录聚合酶链反应 (RT-qPCR) 和 Western blot 检测转染后 SATB1 和 EGFR 的表达, 再通过细胞划痕及 Transwell 实验检测转染后胃癌细胞 MGC803 的迁移及侵袭变化。KM 生存分析不同 SATB1 和 EGFR 表达胃癌患者的预后情况。结果 胃癌组织中 SATB1 和 EGFR 的表达均高于胃黏膜慢性炎症组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SATB1 的表达与胃癌淋巴结转移以及远处转移相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); EGFR 的表达也与远处转移相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。SATB1 和 EGFR 在胃癌组织中的表达有一定的相关性 ($r = 0.49$, $P < 0.05$)。RT-qPCR 和 Western blot 实验表明 siRNA 能有效敲低胃癌细胞中 SATB1 和 EGFR 的表达; 细胞划痕及 Transwell 实验结果显示, 敲低 SATB1 和 EGFR 可致使胃癌细胞的迁移和侵袭受到抑制。KM 生存曲线结果表明 SATB1 低表达的胃癌患者预后相对

较好, EGFR 低表达的胃癌患者预后好。结论 SATB1 和 EGFR 的表达水平与胃癌的淋巴结转移及远处转移密切相关, 且降低 SATB1 和 EGFR 的表达能抑制胃癌的迁移和侵袭。

关键词 胃癌; SATB1; EGFR; 迁移; 侵袭

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)08-1476-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.028

胃癌是消化道最常见的肿瘤之一, 高居肿瘤致死病因第三位, 多数胃癌确诊时处于进展期, 更容易复发及远处转移, 预后较差^[1]。核基质结合区结合蛋白 1 (special AT-rich binding protein 1, SATB1) 和肿瘤的进展、远处转移密切相关, 在细胞增殖、凋亡、血管新生和免疫修饰过程中有重要意义。SATB1 也参与多个肿瘤相关基因的表达调控, 其中就包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的调控基因^[2-3]。EGFR 即表皮生长因子受体, 是原癌基因 *c-erbB-1* 表达的具有酪氨酸激酶活性的受体, 其在非小细胞肺癌、转移性结直肠癌和头颈肿瘤发生和进展过程中的机制逐渐得到证实^[4]。关于 SATB1 和 EGFR 在胃癌中的表达鲜有报道, 该研究通过免疫组化方法检测胃癌和胃黏膜慢性炎症组织中 SATB1 和 EGFR 的表达情况; 通过构建 SATB1 和 EGFR 敲低细胞系, 再采用细胞划痕及 Transwell 实验观察其对胃癌细胞迁移和侵袭的影响; 通过 KM 生存曲线分析 SATB1 和 EGFR 的表达与胃癌患者预后的关系。从而阐述 SATB1 和 EGFR

2024-06-04 接收

基金项目: 安徽省转化医学研究院科研基金(编号: 2022zhyx-C88); 国家和省重点专科建设计划(编号: Z155080000004)

作者单位: ¹安徽医科大学附属宿州医院消化内科, 宿州 234000

²安徽医科大学第一附属医院普外科, 合肥 230022

³安徽公共卫生临床中心, 合肥 230012

作者简介: 张鹤瑞, 男, 硕士, 住院医师;

罗盼权, 男, 硕士, 住院医师, 责任作者, E-mail: xuaman008@163.com;

郭涛, 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: ahguotao@163.com

score ($P = 0.011$) had statistical significance. Multivariate Logistic regression analysis showed that the severity of burn (moderate burn: $OR = 0.103$, $P = 0.009$; severe burn: $OR = 0.351$, $P = 0.223$; extremely severe burn: $OR = 0.103$, $P = 0.095$) and HAMA score ($OR = 1.136$, $P = 0.007$) were independent influencing factors for burn patients with suicidal ideation. The Logistic regression prediction model was established by two independent influencing factors. ROC analysis results showed that the model had good differentiation ($AUC = 0.880$, 95% CI : $0.808 - 0.952$, $P < 0.001$) and the internal verification accuracy was 79.38%. **Conclusion** The prediction model built on the basis of two independent influencing factors, burn severity and HAMA score, has a good prediction accuracy, which is helpful for clinicians to intervene as soon as possible for burn patients with suicidal ideation in hospital, in order to reduce the incidence and enrich clinical psychological research.

Key words burn; suicidal ideation; influencing factors; Logistic regression prediction model

在胃癌发生过程中的意义,为胃癌的诊断和治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料 收集安徽医科大学第一附属医院2012年4月—2017年8月收治的60例胃癌患者手术标本组织,以及39例胃黏膜慢性炎症组织作为对照,其中男性68例,女性31例,男性患者年龄26~78(56.34±10.46)岁,女性患者年龄30~74(52.16±12.32)岁。所有标本均经过病理组织学检查确诊。纳入标准:①患者术前均未行放疗;②未合并其他肿瘤;③病历资料完整。本研究获得医院伦理委员会批准(批准号:PJ2023-12-16)。

1.1.2 实验细胞 人胃癌细胞系MGC803是购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.1.3 试剂 鼠抗人EGFR单克隆抗体购自美国Origene公司;兔抗人SATB1单克隆抗体购自美国Abcam公司;兔抗人GAPDH单克隆抗体购自北京Affinity生物公司;DMEM培养基、0.25%胰蛋白酶消化液、PBS溶液购自美国Hyclone公司;胎牛血清购自杭州四季青生物公司;Opti-MEM培养基、Lipofectamine™ 3000购自美国Gibco公司;实时荧光定量反转录聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR)引物、小RNA(small interfering RNA, siRNA)合成购自上海生工生物工程有限公司;Matrigel基质胶购自美国BD公司;6孔板、细胞培养皿、Transwell-12膜嵌套购自美国Corning公司;HIScript II One Step RT-PCR Kit购自南京诺唯赞科技有限公司;Western blot配胶试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒、脱脂奶粉、ECL显影液、甲醛、二甲苯、30% H₂O₂、无水乙醇、DAB试剂盒、苏木精、中性树脂、1%青链霉素购自上海碧云天公司;辣根酶标记山羊抗兔IgG抗体、辣根酶标记山羊抗鼠IgG抗体购自北京中衫金桥公司。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫组化 医院存档的石蜡包埋组织,以4 μm连续切片,烤片30 min,按照免疫组化常规步骤,浓度梯度二甲苯和乙醇进行脱蜡、水化,高压热修复法进行抗原修复,3%过氧化氢孵育10 min,消除内源性过氧化物酶影响。PBS冲洗,一抗4℃孵育过夜,复温后,二抗孵育20 min, DAB显色3 min,苏木精复染,脱水、透明、中性树脂封片。结果判读:

SATB1和EGFR分别表达在细胞核和细胞膜,镜下观察为棕色沉淀。采取双评分半定量法评估SATB1和EGFR的阳性表达情况,免疫组化结果阳性评分=阳性细胞百分比分数×着色程度评分。先在高倍镜下分别选取5个视野,按以下评估标准进行结果判读:阳性细胞:≤5%计0分;5%~25%计1分;25%~50%计2分;50%~75%计3分;75%~100%计4分。再按着色程度评分:无阳性染色记0分,浅黄色记1分,棕黄色记2分,棕褐色记3分。最终评分<4分为阴性表达,≥4分为阳性表达。

1.2.2 细胞培养与转染 胃癌细胞MGC803培养在含10%胎牛血清和1%青链霉素的DMEM培养基中,置于5%CO₂的37℃恒温箱中。对于细胞转染严格按照Lipofectamine™ 3000说明书操作。在转染前,首先换成无血清的RPMI-1640培养基,当细胞长到70%~90%时进行转染。配置A液:使用opti-MEM培养基稀释lip3000试剂充分混匀;配置B液:使用opti-MEM培养基稀释si-RNA,然后将配置好的B液加入A液中,缓慢混匀后室温静置15 min,再将siRNA和lip3000的复合物悬空慢慢滴加到细胞中,在恒温箱中培养过夜。

1.2.3 RT-qPCR 细胞转染24 h后,首先细胞RNA提取按照试剂盒产品说明书的操作步骤进行抽提。然后进行逆转录,在离心管中按以下方法配制溶液:模板RNA体积为1 000/RNA的浓度(μl),5×Hiscript II Q RT SuperMix为4 μl,然后加无酶水使总体积为20 μl,混匀后开始逆转录,50℃水浴锅中静置10 min,然后置于85℃水浴锅5 s。最后进行Real-time PCR反应 Stage1:预变性95℃、30 s,1个cycle; Stage2:PCR反应95℃、5 s,60℃、20 s,40个cycle; Stage3:融合曲线60℃、15 s。使用2^{-ΔΔC_t}来比较SATB1和EGFR的表达水平。

1.2.4 Western blot 用RIPA裂解液提取si-NC组, si-SATB1组和si-EGFR组的MGC803细胞总蛋白,并用BCA试剂盒测定蛋白浓度。取20 μg蛋白样品上样,进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),并通过湿转法(转膜条件设置为350 mA、90 min)将凝胶上的蛋白转至聚偏氟乙烯(PVDF)膜。然后浸泡于5%脱脂奶粉中在摇床上封闭2 h。除去封闭液并洗涤3次后,将目的蛋白PVDF膜和内参PVDF膜分别在对应一抗中4℃缓慢摇动孵育过夜;用相同来源的二抗(1:10 000)室温孵育1 h。ECL化学发光试剂显色后进行拍照。

1.2.5 细胞划痕与Transwell实验 用记号笔在6

孔板的背面画 3 条均匀的水平线。细胞转染 24 h 后,用黄枪头沿垂直于水平线的尺子划痕,然后用 PBS 冲洗 3 次,第 2 天更换无血清培养基,在 0、12 和 24 h 通过倒置显微镜(×100)观察。Transwell 小室加入基质胶并凝固。细胞转染 24 h 后,收集细胞制备单细胞悬液。100 μl MGC803 细胞(1 × 10⁵ 个)加入 Transwell 上室,不含胎牛血清的 DMEM 培养基。再加入 10% 胎牛血清的 600 μl DMEM 培养基置于下室。细胞在 37 °C 培养箱中培养 24 h。上室细胞穿过基质胶到达下室,然后被固定,用结晶紫染色,用倒置显微镜观察。

1.2.6 实验分组 本研究为进一步阐明 SATB1 和 EGFR 分别对胃癌细胞功能影响,故将其分为 2 个组别,分别为组别 1: si-NC 组和 si-SATB1 组;组别 2: si-NC 组和 si-EGFR 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料以 [n(%)] 的形式表示,两组间比较采用 χ^2 检验。pearson 检验分析二者表达的相关性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR 在胃癌和胃黏膜慢性炎症组织的阳性表达情况 通过免疫组化检测 EGFR 在胃癌和胃黏膜慢性炎症组织中的阳性表达情况,结果见图 1。EGFR 在胃癌组织中表达的阳性率显著高于胃黏膜慢性炎症组(83.3% vs 20.5%),差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

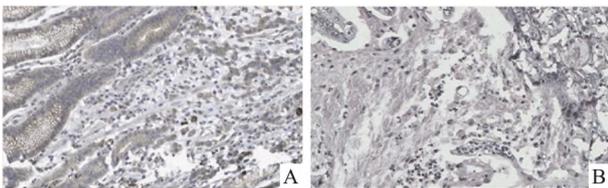


图 1 EGFR 在胃癌组织和胃黏膜慢性炎症组织中的免疫组化染色情况 ×400
A: 胃癌组织; B: 胃黏膜慢性炎症组织

2.2 SATB1 在胃癌和胃黏膜慢性炎症组织中的阳

性表达情况 通过免疫组化检测 SATB1 在胃癌和胃黏膜慢性炎症组织中的阳性表达情况,见图 2。SATB1 在胃癌组织中表达的阳性率显著高于胃黏膜慢性炎症组(58.3% vs 12.8%),差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

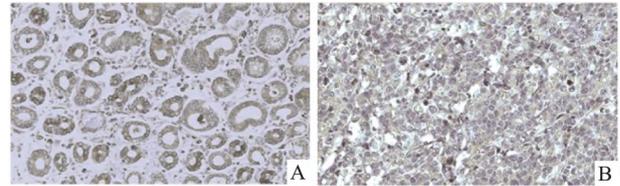


图 2 SATB1 在胃癌组织和胃黏膜慢性炎症组织中的免疫组化染色情况 ×400
A: 胃癌组织; B: 胃黏膜慢性炎症组织

2.3 EGFR 和 SATB1 表达与胃癌临床病理特征的关系 χ^2 检验分析显示,SATB1 的表达与胃癌 TNM 分期以及远处转移相关,差异有统计学意义(*P* < 0.05);EGFR 的表达与远处转移相关,差异有统计学意义(*P* < 0.05);EGFR、SATB1 的表达与性别、年龄、肿瘤直径和分化程度无明显相关性(表 2)。

2.4 胃癌组织中 EGFR 与 SATB1 表达的相关性

EGFR 和 SATB1 在胃癌组织中均高表达,见表 1。进一步通过 pearson 相关分析验证结果显示 EGFR 的表达和 SATB1 有一定的相关性(*r* = 0.49, *P* < 0.05)。

2.5 siRNA 对胃癌细胞中 SATB1 和 EGFR 表达的影响 利用 Lip3000 向胃癌细胞 MGC803 转染 si-SATB1 或 si-EGFR 24 h 后,通过 PCR 实验检测干扰效果。与对照(si-NC) 组相比,si-SATB1 组 SATB1 的 RNA 表达水平降低(*P* < 0.001) (图 3A),si-EGFR 组 EGFR 的 RNA 表达水平降低(*P* < 0.001) (图 3B)。另外,Western blot 检测其相关蛋白表达,与对照(si-NC) 组相比,si-SATB1 组 SATB1 蛋白的表达降低(*t* = 14.90, *P* < 0.001) (图 3C),si-EGFR 组 EGFR 蛋白的表达降低(*t* = 16.16, *P* < 0.001) (图 3D)。以上实验结果表明 siRNA 能有效敲低胃癌细胞 SATB1 和 EGFR 的表达。

2.6 si-SATB1 和 si-EGFR 对胃癌细胞迁移能力的

表 1 胃癌和胃黏膜慢性炎症组织中 EGFR 和 SATB1 的表达

组别	n	EGFR			SATB1		
		+	-	阳性率(%)	+	-	阳性率(%)
胃癌	60	50	10	83.3	35	25	58.3
胃黏膜慢性炎症	39	8	31	20.5	5	34	12.8

表2 EGFR 和 SATB1 表达水平与临床病理特征的相关性

临床特征	n	EGFR				SATB1			
		阳性	阴性	χ^2 值	P 值	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
性别				1.50	0.22			0.86	0.36
男	40	35	5			25	15		
女	20	15	5			10	10		
年龄(岁)				0.13	0.72			1.14	0.28
≥ 60	24	20	4			12	12		
< 60	36	30	6			23	13		
肿瘤直径(cm)				0.22	0.64			0.19	0.65
≥ 5	34	29	5			19	15		
< 5	26	21	5			16	10		
淋巴结转移				0.67	0.41			5.00	0.03
是	35	28	7			20	7		
否	25	22	3			15	18		
肿瘤分化程度				0.02	0.87			3.23	0.07
高	50	42	8			33	17		
低	10	8	2			2	8		
远处转移				4.32	0.04			5.55	0.02
是	30	28	2			22	8		
否	30	22	8			13	17		
TNM 分期				4.16	0.04			6.49	0.01
I + II	5	4	1			2	6		
III	21	14	7			8	9		
IV	34	32	2			24	10		

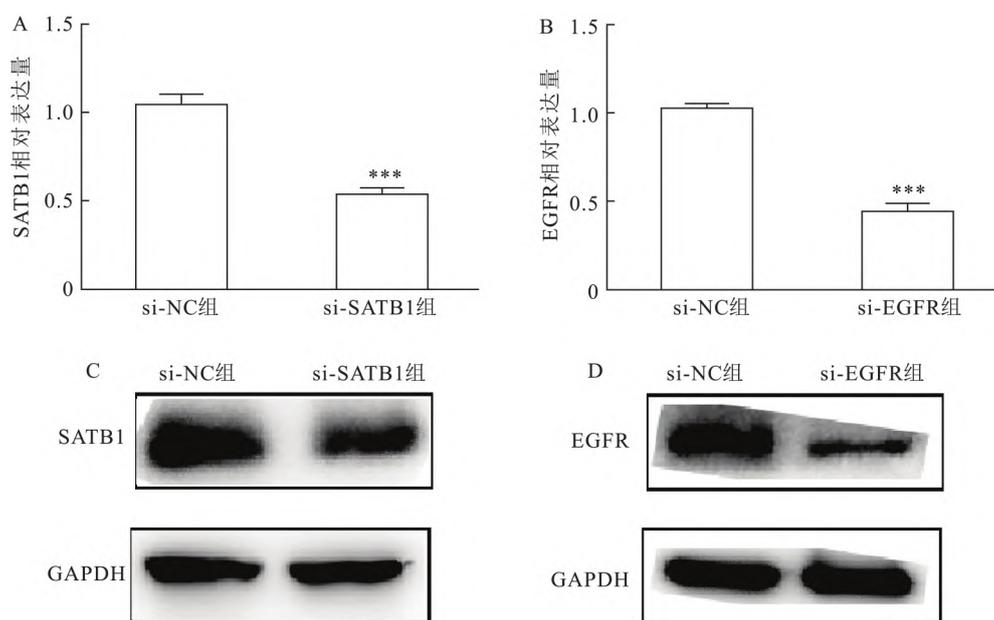


图3 SATB1 和 EGFR 敲低细胞系的构建及验证

A: si-SATB1 对 MGC803 细胞内 SATB1 mRNA 表达量的影响; B: si-EGFR 对 MGC803 细胞内 EGFR mRNA 表达量的影响; C: si-SATB1 对 MGC803 细胞内 SATB1 蛋白表达量的影响; D: si-EGFR 对 MGC803 细胞内 EGFR 蛋白表达量的影响; 与 si-NC 组比较: *** $P < 0.001$

影响 通过细胞划痕实验检测 si-SATB1 和 si-EGFR 对胃癌细胞迁移能力的影响。结果显示,与对照组相比,si-SATB1 组细胞的迁移能力大幅减弱,划痕区域的细胞移动缓慢,不能有效填补划痕($t = 10.87$, $P < 0.001$),提示 si-SATB1 能明显抑制胃癌

细胞的迁移能力(图 4A);与对照组相比,si-EGFR 组细胞的迁移能力减弱,划痕区域的细胞移动变慢,难以有效填补划痕($t = 3.77$, $P < 0.05$),提示 si-EGFR 能抑制胃癌细胞的迁移能力(图 4B)。

2.7 si-SATB1 和 si-EGFR 对胃癌细胞侵袭能力的

影响 Transwell 实验结果显示 ,与对照组相比 ,si-SATB1 组穿过膜的细胞数量减少 ,显示 si-SATB1 组细胞的侵袭能力降低 ($t = 7.09, P < 0.01$) ,提示 si-SATB1 组能抑制胃癌细胞的侵袭能力(图 5A) ;与对照组相比 ,si-EGFR 组穿过膜的细胞数量减少 ,显示 si-EGFR 组细胞的侵袭能力降低 ($t = 6.11, P < 0.01$) ,提示 si-EGFR 能抑制胃癌细胞的侵袭能力 (图 5B) 。

2.8 SATB1 和 EGFR 低表达分别对胃癌患者生存的影响 KM 生存曲线结果显示 ,SATB1 高组与 SATB1 低组呈现差异 ,其中 SATB1 高组生存率在较短时间内下降迅速而后趋于平稳并且维持在极低水平 ,而 SATB1 低组生存率在短时间内相对下降缓慢而后趋于平稳且维持在低水平 ,提示 SATB1 低表达胃癌患者预后相对较好(图 6A) ;EGFR 高组与 EGFR 低组呈现明显差异 ,其中 EGFR 高组生存率在较短时间内下降迅速而后趋于平稳并维持在极低水平 ,而 EGFR 低组生存率一直下降缓慢而后趋于平稳且维持在较高水平 ,提示 EGFR 低表达的胃癌患者预

后好(图 6B) 。

3 讨论

EGFR 是一种细胞膜表面受体 ,属于酪氨酸激酶家族 ,其广泛参与细胞的增殖、分化过程 ,且与胃癌、乳腺癌、结肠癌等肿瘤的发生发展密切相关^[5] 。有研究^[6]表明 ,EGFR 可作为肿瘤预后评价的标记物 ,在上皮源性恶性肿瘤患者中 EGFR 的异常表达通常被认为是预后不良的重要指标。此外 ,EGFR 可通过 PI3K/mTOR 信号通路 ,促进胃癌细胞的增殖和转移。Paliga et al^[7] 研究显示 ,EGFR 在胃癌组织表达高低与淋巴结转移及临床分期有关 ,且 EGFR 表达与间质 - 上皮细胞转化因子 (cellular-mesenchymal-epithelial transition factor α -MET) 表达有相关性。关于 EGFR 与胃癌患者预后的一项 Meta 分析^[8] 的结果显示 ,EGFR 阳性率与患者性别、胃癌的部位、TNM 分期和远处转移均有一定的相关性。本研究表明 ,EGFR 在胃癌组织的表达阳性率显著高于胃黏膜慢性炎症组织 ,然而就 EGFR 和临床病理

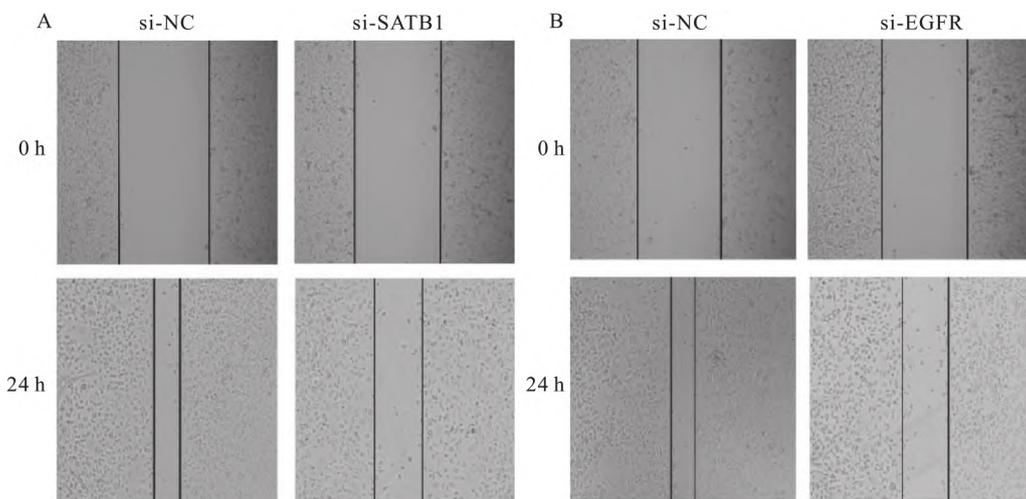


图 4 si-SATB1 和 si-EGFR 对胃癌细胞迁移能力的影响

A: si-SATB1 对胃癌细胞迁移的影响; B: si-EGFR 对胃癌细胞迁移的影响

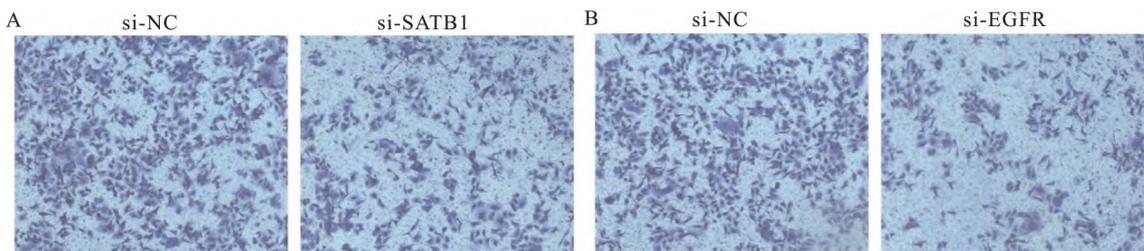


图 5 si-SATB1 和 si-EGFR 对胃癌细胞侵袭能力的影响

A: si-SATB1 对胃癌细胞迁移的影响; B: si-EGFR 对胃癌细胞迁移的影响

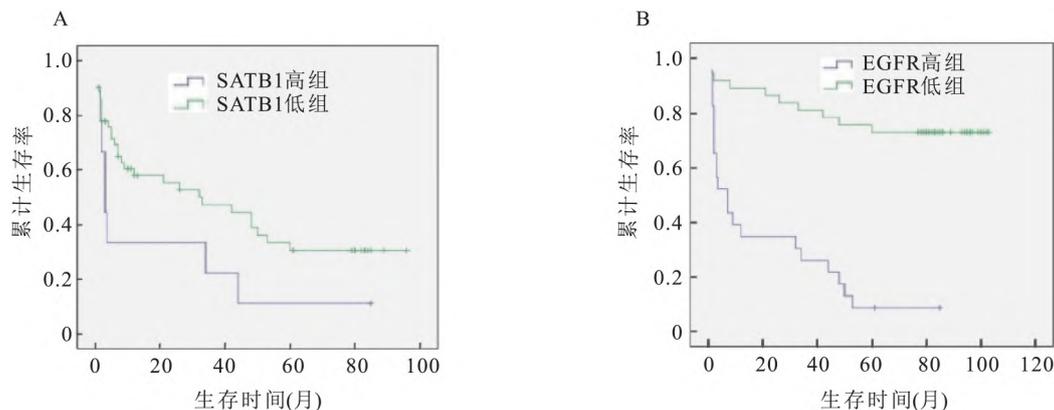


图6 SATB1 和 EGFR 对胃癌患者生存的影响

A: si-SATB1 对胃癌患者生存的影响; B: si-EGFR 对胃癌患者生存的影响

参数的关系而言,EGFR 的高表达仅与胃癌的远处转移相关。且体外实验表明抑制 EGFR 的表达可减弱胃癌的迁移和侵袭行为。后期可进一步通过 Western blot 实验验证 EGFR 对迁移侵袭相关蛋白如 MMP-2、MMP-9 以及胃癌细胞 EMT 相关蛋白如 E-cadherin、N-cadherin 及波形蛋白的影响,以此进一步佐证 EGFR 与胃癌细胞恶性功能相关。

SATB1 是一种核基质蛋白,在多数肿瘤组织中异常高表达,与肿瘤细胞的侵袭和转移相关。SATB1 作为重要的转录调控因子,通过与异染色质环状结构域的结合发挥作用。SATB1 的靶基因超过 1 000 余个,故被称为“基因组组织者”^[2,9],这些靶基因包含大量原癌基因和抑癌基因,异常表达的 SATB1 常可导致原癌基因和抑癌基因的平衡被打破,进而引起下游相关蛋白的异常表达,最终导致肿瘤的发生^[10]。有研究^[3]显示 SATB1 优先靶向核小体致密区,可以直接结合核小体内的共识基序而发挥作用。SATB1 的表达上调与膀胱癌、肝癌、乳腺癌的淋巴结转移、远处转移密切相关,SATB1 上调 c-MET 相关的转录因子,促进肿瘤的转移^[11-13]。SATB1 表达上调与胃癌的 TNM 分期和发生远处转移有关,SATB1 的高表达预示着患者可能处于胃癌的进展期,可能发生远处转移,是预后不良的标志^[2,14],这也与本研究结果相一致。本研究的结果显示,SATB1 在胃癌组织的表达高于胃黏膜慢性炎症组织,且差异有统计学意义,SATB1 表达与是否发生淋巴结转移以及远处转移有显著相关性。体外实验结果表明 SATB1 促进胃癌细胞的发生发展。本研究中还发现胃癌组织中 SATB1 和 EGFR 的表达有显著相关性。Yuan et al^[2]通过荧光实时定量

PCR 亦发现二者的表达有一定的相关性,但关于 SATB1 和 EGFR 共表达的分子机制研究很少,SATB1 可能参与 EGFR 的表达调控,具体的机制有待进一步研究。

综上所述,SATB1 和 EGFR 高表达与胃癌的淋巴结转移和远处转移均密切相关,且两者表达呈正相关。该研究表明敲低 SATB1 和 EGFR 能显著减弱胃癌细胞的迁移和侵袭能力。因此,SATB1 和 EGFR 在胃癌的发生过程中有重要影响,可能作为胃癌患者临床预后评价的重要参考指标。

参考文献

- [1] Ajani J A, D'Amico T A, Bentrem D J, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-92.
- [2] Yuan C L, Li L, Zhou X, et al. Expression of SATB1 and HER2 in gastric cancer and its clinical significance [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(11): 2256-64.
- [3] Naik R, Galande S. SATB family chromatin organizers as master regulators of tumor progression [J]. Oncogene, 2019, 38(12): 1989-2004.
- [4] Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(1): 51-69.
- [5] Habban Akhter M, Sateesh Madhav N, Ahmad J. Epidermal growth factor receptor based active targeting: a paradigm shift towards advance tumor therapy [J]. Artifi Cells Nanomed Biotechnol, 2018, 46(sup2): 1188-98.
- [6] Xu J, Gong L, Qian Z, et al. ERBB4 promotes the proliferation of gastric cancer cells via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2018, 39(6): 2892-8.
- [7] Paliga A, Marginean H, Tessier-Cloutier B, et al. The prognostic significance of c-MET and EGFR overexpression in resected gastric adenocarcinomas [J]. Am J Clin Oncol, 2017, 40(6): 543-51.

- [8] Lei Y Y , Huang J Y , Zhao Q R , et al. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature [J]. *World J Surg Oncol* , 2017 , 15(1) : 68.
- [9] Li Y , Liu C , Fu Y , et al. Elevated expression of SATB1 predicts unfavorable clinical outcomes in colon adenocarcinoma [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* , 2022 , 30(5) : 375 – 82.
- [10] Phang C W , Karsani S A , Sethi G , et al. Flavokawain C inhibits cell cycle and promotes apoptosis , associated with endoplasmic reticulum stress and regulation of MAPKs and Akt signaling pathways in HCT 116 human colon carcinoma cells [J]. *PloS one* , 2016 , 11(2) : e0148775.
- [11] Han H J , Russo J , Kohwi Y , et al. SATB1 reprogrammes gene expression to promote breast tumour growth and metastasis [J]. *Nature* , 2008 , 452(7184) : 187 – 93.
- [12] Wu D M , Zeng L T , Liu F R , et al. Special AT-rich DNA-binding protein-1 expression is associated with liver cancer metastasis [J]. *Oncol Lett* , 2016 , 12(6) : 4377 – 84.
- [13] Qi H , Fu X , Li Y , et al. SATB1 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in prostate cancer [J]. *Oncol Lett* , 2017 , 13(4) : 2577 – 82.
- [14] Smolińska M , Grzanka D , Antosik P , et al. HER2 , NF- κ B , and SATB1 expression patterns in gastric cancer and their correlation with clinical and pathological parameters [J]. *Dis Markers* , 2019 , 2019: 6315936.

Function and clinical significance of SATB1 and EGFR in gastric cancer

Zhang Herui¹ , Wei Zhijian² , Luo Panquan^{2,3} , Guo Tao^{2,3}

(¹Dept of Gastroenterology , Suzhou Hospital of Anhui Medical University , Suzhou 234000;

²Dept of General Surgery , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022;

³Anhui Public Health Clinical Center , Hefei 230012)

Abstract Objective To investigate the function and clinical significance of nuclear matrix binding region binding protein 1 (SATB1) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in gastric cancer. **Methods** The expression of SATB1 and EGFR was detected by immunohistochemistry in 60 cases of paraffin-embedded gastric cancer and 39 cases of gastric mucosal inflammation. Small interfering RNA (siRNA) was transfected into gastric cancer cells. The expression of SATB1 and EGFR after transfection was detected by real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR) and Western blot. The cell migration and invasion changes of MGC803 after transfection were detected by cell scratch test and Transwell test. The prognosis of gastric cancer patients with different SATB1 and EGFR expression was analyzed by KM survival analysis. **Results** The expression of SATB1 and EGFR in gastric cancer tissues was higher than that in gastric mucosa inflammation tissues , and the difference was statistically significant ($P < 0.05$) . The expression of SATB1 was correlated with lymph node metastasis and distant metastasis of gastric cancer , and the difference was statistically significant ($P < 0.05$) . EGFR expression was also associated with distant metastasis , and the difference was statistically significant ($P < 0.05$) . There was a positive correlation between the expression of SATB1 and EGFR in gastric cancer tissues ($r = 0.49$, $P < 0.05$) . RT-qPCR and Western blot showed that siRNA could effectively knock down the expression of SATB1 and EGFR in gastric cancer cells. The results of cell scratch and Transwell experiments showed that the migration and invasion of gastric cancer cells were inhibited by knocking down SATB1 and EGFR. The results of KM survival curve showed that gastric cancer patients with low expression of SATB1 had a better prognosis , while those with low expression of EGFR had a better prognosis. **Conclusion** The expression levels of SATB1 and EGFR are closely related to lymph node metastasis and distant metastasis of gastric cancer , and decreasing the expression levels of SATB1 and EGFR can inhibit the migration and invasion of gastric cancer.

Key words gastric cancer; SATB1; EGFR; migration; invasion