

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.011

· 临床研究 ·

MSH2 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控胃癌细胞的恶性生物学行为

刘钟歆¹, 李华², 黄朝康¹, 周阳¹ (1. 邢台市人民医院 病理科, 河北 邢台 054001; 2. 邢台市人民医院 胃肠肿瘤外科, 河北 邢台 054001)

[摘要] **目的:** 探究错配修复蛋白 2 (MSH2) 在胃癌中表达和其与患者临床特征的关系及其对胃癌细胞恶性生物学行为的作用及机制。**方法:** 收集 2020 年 5 月至 2022 年 7 月期间在邢台市人民医院收治的 40 例胃癌患者的癌组织和配对癌旁组织及患者的一般临床资料。常规培养正常人胃黏膜上皮细胞 GES-1 和胃癌细胞 AGS、MKN45 和 BGC-823, 用转染试剂分别将 sh-NC、shMSH2-1 和 shMSH2-2 慢病毒载体转染至 AGS 和 MKN45 细胞中, 实验分为 sh-NC、shMSH2-1 和 shMSH2-2 组。CCK-8 法、克隆形成实验、EdU 染色、Transwell 小室实验分别检测各组 AGS 和 MKN45 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。构建裸鼠 MKN45 细胞移植瘤模型, 观察敲减 MSH2 对移植瘤生长的影响。WB 法检测各组细胞中及移植瘤组织中 MSH2、PI3K/AKT/mTOR 通路、上皮间质转化相关蛋白的表达。**结果:** MSH2 在胃癌组织和细胞中呈高表达且与淋巴结转移、T 分期进展及组织学分化不良均有关联 (均 $P < 0.001$); 在 AGS 和 MKN45 细胞中成功地敲减了 MSH2 的表达 ($P < 0.001$); 敲减 MSH2 均能显著抑制 AGS 和 MKN45 细胞的活力、EdU 染色阳性率、克隆形成能力、迁移及侵袭能力和移植瘤的生长 (均 $P < 0.001$); 均能显著抑制 AGS 和 MKN45 细胞和 MKN45 移植瘤组织中 MSH2 蛋白、PI3K/AKT/mTOR 通路相关蛋白、N-cadherin 蛋白的表达 (均 $P < 0.001$), 促进 E-cadherin 蛋白的表达 ($P < 0.001$)。 **结论:** MSH2 在胃癌组织和细胞中呈高表达且与淋巴结转移、T 分期进展及组织学分化不良有关联, 敲减 MSH2 表达通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路调控 AGS 和 MKN45 细胞的恶性生物学行为, MSH2 可能是胃癌治疗的潜在靶点。

[关键词] 胃癌; 错配修复蛋白 2; 肿瘤生长; PI3K/AKT/mTOR 信号通路

[中图分类号] R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 06-0641-08

MSH2 regulating the malignant biological behavior of gastric cancer cells through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

LIU Zhongxin¹, LI Hua², HUANG Chaokang¹, ZHOU Yang¹ (1. Department of Pathology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei, China; 2. Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of mismatch repair protein 2 (MSH2) in gastric cancer and its correlation with patient clinical characteristics, as well as its effects on malignant biological behaviors of gastric cancer cells and underlying mechanisms. **Methods:** Tumor tissues and matched adjacent tissues were collected from 40 gastric cancer patients admitted to Xingtai People's Hospital from May 2020 to July 2022, along with patient clinical data. Normal gastric mucosal epithelial cells (GES-1) and gastric cancer cell lines (AGS, MKN45, and BGC-823) were routinely cultured. The sh-NC (negative control), shMSH2-1, and shMSH2-2 lentiviral vectors were transfected into AGS and MKN45 cells, respectively, dividing the cells into sh-NC, shMSH2-1, and shMSH2-2 groups accordingly. The proliferation, migration, and invasion capabilities of AGS and MKN45 cells in each group were assessed using CCK-8 assay, colony formation assay, Edu staining, and Transwell chamber assay, respectively. A nude mouse MKN45 cell xenograft model was established to evaluate the effect of MSH2 knockdown on tumor growth. WB was performed to detect the expression of MSH2, PI3K/AKT/mTOR pathway-related proteins, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) -related proteins in cells and xenograft tissues. **Results:** MSH2 was highly expressed in gastric cancer tissues and cell lines, and this elevated expression was associated with lymph node metastasis, advanced T stage, and poor histological differentiation (all $P < 0.001$). Successful knockdown of MSH2 expression was achieved in AGS and MKN45 cells ($P < 0.001$). MSH2 knockdown significantly inhibited cell viability, Edu-positive cell ratio, colony formation, migration, and invasion ability of AGS and MKN45 cells (all $P < 0.001$), as well as xenograft tumor growth ($P < 0.001$). It markedly suppressed the expression of MSH2 protein, PI3K/AKT/mTOR pathway-related

[基金项目] 2019 年度河北省人才工程培养资助项目 (No.A201903017); 2021 年度邢台市科技计划自筹经费项目 (No.2021ZC128)

[作者简介] 刘钟歆 (1986—), 主管技师, 主要从事病理技术的相关研究

[通信作者] 李华 (扫码获取作者联系方式)



proteins, and N-cadherin protein (all $P < 0.001$), while promoting E-cadherin expression ($P < 0.001$) in both AGS, MKN45 cells and MKN45 xenograft tissues. **Conclusion:** MSH2 is highly expressed in gastric cancer tissues and cell lines and is associated with lymph node metastasis, advanced T-stage progression, and poor histological differentiation. Knockdown of MSH2 expression suppresses the malignant biological behaviors of AGS and MKN45 cells by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathway, positioning MSH2 as a potential therapeutic target for gastric cancer management.

[Key words] gastric cancer; mismatch repair protein 2 (MSH2); tumor growth; PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(6): 641-648. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.011]

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,全球每年新诊断病例超过100万例,是癌症相关死亡的第二大原因^[1]。肿瘤转移是导致胃癌患者高死亡率的重要因素之一,晚期胃癌患者的五年生存率仅为5%~15%^[2]。尽管早期胃癌患者预后较好,但由于缺乏有效的早期诊断生物标志物,大多数患者在确诊时已处于晚期^[3]。因此,探索新的生物标志物和治疗靶点对于改善胃癌的诊断与治疗具有重要意义^[4-5]。然而,对于大多数胃癌患者而言,其潜在基因改变仍然未知。因此,鉴定与胃癌发生相关的基因可能为基因治疗提供新的治疗靶点。在癌症研究领域,深入理解DNA修复机制对于揭示肿瘤的发生、发展及其治疗具有重要意义^[6]。其中,错配修复蛋白2(mismatch repair protein 2, MSH2)基因作为错配修复系统的关键组成部分,在维持基因组稳定性和预防肿瘤形成中发挥着不可或缺的作用^[7]。若MSH2基因发生突变或表达异常,将显著降低DNA的修复能力,从而导致基因组的不稳定性,这种不稳定性与多种癌症的发生和进展密切相关^[8]。前期研究^[9]表明,错配修复基因的种系突变可导致该系统失活,进而使得无法纠正的不正确DNA复制,引发正常细胞基因组改变并转化为肿瘤细胞。作为错配修复系统中最重要的两个基因,MSH2和MLH1占据了90%以上的缺失比例^[10]。而MSH2在胃癌中的具体作用及功能尚未明确。本研究旨在探讨MSH2基因在人类胃癌中的作用及其潜在机制。

1 材料与方法

1.1 动物、细胞与主要试剂

18只6周龄的雄性SPF级BALB/c裸鼠由赛业(固安)生物科技有限公司[生产许可证号:SCXK(冀)2021-003]提供,每只小鼠的重量为18~20 g。正常胃黏膜上皮细胞GES-1和胃癌细胞AGS、MKN45和BGC-823均购自上海中乔新舟生物科技有限公司。RPMI 1640培养液(abs9484)、胎牛血清(abs981)和CCK-8试剂盒(abs50003)均购自爱必信(上海)生物公司,辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗鼠/兔IgG购自北京中杉金桥生物公司,Transwell小室购自Corning公司,靶向MSH2的shRNA慢病毒载体

(shMSH2-1和shMSH2-2)和对照载体(sh-NC)以及慢病毒转染聚凝胺液均购自上海吉凯基因医学科技股份有限公司,p-PI3K抗体(ab1023668)、PI3K抗体(ab236514)、E-cadherin抗体(ab238099)、N-cadherin抗体(ab76011)、p-mTOR抗体(ab109268)和mTOR抗体(ab134903)均购自美国Abcam公司,p-AKT抗体(28731-1-AP)、AKT抗体(10176-2-AP)、GAPDH抗体(81640-5-RR)均购自Proteintech公司。

1.2 胃癌患者的组织样本和临床资料

收集2020年5月至2022年7月期间在邢台市人民医院收治的40例胃癌患者的肿瘤组织和配对的癌旁组织,以及患者的一般临床资料。患者术在手术前均未接受化疗、放疗或其他医学干预。临床资料包括年龄(61.5 ± 8.6)岁、性别(男性25例、女性15例)、肿瘤直径(4.15 ± 1.24)cm、病理类型(管状腺癌28例、乳头状腺癌3例、黏液腺癌5例、印戒细胞癌4例)、组织分化程度分型(低分化19例、高分化21例)、美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)T分期(T1 + T2 18例, T3 + T4 22例),以及淋巴结转移情况(转移21例,未转移19例)。本研究方案获邢台市人民医院伦理委员会批准(医学伦理编号:2022ZC128),所有患者均充分知情并签署了书面知情同意书。

1.3 细胞培养、转染与分组

将GES-1、AGS、MKN45和BGC-823细胞用含10%胎牛血清和双抗的RPMI 1640培养液,在37℃、5%CO₂条件下继续培养。用转染试剂分别加入sh-NC、shMSH2-1和shMSH2-2慢病毒载体颗粒转染至AGS和MKN45细胞中,培养48 h后,用嘌呤霉素选择稳定低表达MSH2的细胞,进行后续实验。实验分为sh-NC、shMSH2-1和shMSH2-2组。

1.4 CCK-8法检测各组AGS和MKN45细胞的增殖活力

将各组AGS和MKN45细胞以 1×10^4 个/孔接种于96孔板中,在24、48、72、96和120 h,向每孔中加入10 μL CCK-8溶液,进行培养2 h,用酶标仪测量在450 nm处的光密度(D)值,以D值代表细胞的增殖活力。

1.5 克隆形成实验检测各组 AGS 和 MKN45 细胞的克隆形成能力

将各组 AGS 和 MKN45 细胞以 4×10^2 个/孔接种在 6 孔培养板中。2 周后,用甲醇固定 20 min,并用 0.1% 结晶紫染色 15 min。显微镜下进行观察、拍照和计数。

1.6 EdU 染色检测各组 AGS 和 MKN45 细胞的增殖能力

将各组 AGS 和 MKN45 细胞以 1×10^4 个/孔接种于 96 孔板,第 2 天,将 EdU 溶液 (25 $\mu\text{mol/L}$) 加入 96 孔板中,继续培养 2 h。将细胞固定后,使用 0.5% TritonX-100 处理 10 min 以渗透细胞,然后加入 EdU 反应试剂处理 30 min,最后用 DAPI 对细胞核进行染色。荧光显微镜观察、拍照,用随机视野法计数 EdU 阳性细胞比例。

1.7 Transwell 小室实验检测各组 AGS 和 MKN45 细胞的迁移和侵袭能力

用孔径 8 μm 的 24 孔 Transwell 小室进行细胞迁移或侵袭检测。用于检测细胞侵袭能力的 Transwell 小室的滤膜上预铺基质胶。将 AGS 和 MKN45 细胞以 3×10^4 个/孔接种于上室,而下室加 600 μL 含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液。24 h 后,取出 Transwell 小室,去除上层细胞,用 0.1% 结晶紫染色液对迁移或侵袭的下层细胞进行染色,显微镜下随机取 4 个独立的视野,对染色细胞进行拍照、计数。实验均独立重复 3 次。

1.8 WB 法检测各组 AGS 和 MKN45 细胞中相关蛋白的表达

用含 1% 蛋白酶抑制剂的 RIPA 液裂解各组细胞,收集上清液,并对其进行蛋白定量后,用 SDS-PAGE 分离,随后转印至 PVDF 膜上,在 5% 脱脂奶粉室温下处理 1 h,将膜分别与一抗 (p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 均 1:1 000 稀释,MSH2、E-cadherin、N-cadherin、PI3K、AKT、mTOR 均 1:3 000 稀释, GAPDH 1:8 000 稀释) 4 $^{\circ}\text{C}$ 下处理过夜。洗膜后,将膜与山羊抗鼠/兔二抗 (1:2 000 稀释) 37 $^{\circ}\text{C}$ 下处理 1 h。用 ECL 增强化学发光试剂盒显像蛋白条带,并用 chemiSOLO 化学发光成像仪获取图像,以 GAPDH 为内参分析目的蛋白的相对表达量。

1.9 裸鼠移植瘤实验检测敲减 MSH2 对移植瘤生长的影响

在动物护理和使用委员会批准条件下 (实验动物使用伦理编号: 221020-1), 在动物实验室条件下使用 BALB/c 裸鼠,并在伦理指南的标准下进行动物实验。将稳定敲减 MSH2 的 MKN45 细

胞 (3×10^6 细胞/只) 通过皮下注射建立异种移植瘤模型,生长 16 d。每 4 d 测量 1 次肿瘤体积,用公式“(宽径² × 长径)/2”计算肿瘤体积。实验结束后安乐死方式处死小鼠,取出肿瘤进行免疫组织化学染色。

1.10 免疫组织化学(IHC)法检测胃癌组织和移植瘤组织中相关蛋白的表达

胃癌组织、配对癌旁组织和移植瘤组织经常规石蜡包埋、切片、脱蜡复水、抗原修复、封闭后,切片用特异性一抗 (MSH2、p-PI3K、p-AKT、p-mTOR、N-cadherin 和 E-cadherin 均 1:100 稀释) 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下处理过夜。切片洗涤 2 次,用 HRP 聚合物偶联的二抗 (1:200 稀释) 在室温下处理 1 h, DAB 显示液显色,用苏木精染色液复染,显微镜下观察、拍照。采用系统性采样策略进行 IHC 定量分析。每个组织样本随机选取 5~6 张切片,每张切片按五点法选取 5 个视野进行靶蛋白定量。针对 MSH2 蛋白表达评估,建立基于组织病理学的双维度评分系统:第一维度为染色强度分级 (0 分:无着色;1 分:弱着色;2 分:中度着色;3 分:强着色),第二维度为阳性细胞定量分级 (0 分: $\leq 5\%$; 1 分: $> 5\% \sim \leq 25\%$; 2 分: $> 25\% \sim \leq 50\%$; 3 分: $> 50\% \sim \leq 75\%$; 4 分: $> 75\%$); 通过乘积算法计算综合评分 (范围 0 ~ 12 分)。对于 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 及上皮间质转化 (EMT) 标志物 (N-cadherin/E-cadherin), 采用 Image J 1.53v 软件进行标准化分析:首先校准白平衡后测定各切片平均光密度值,计算目标蛋白相对表达量。

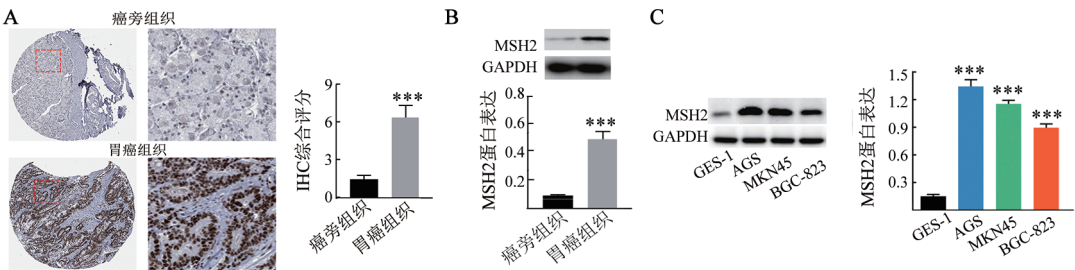
1.11 统计学处理

用 GraphPad Prism 8.0 软件对数据统计分析及作图。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,用事后检验进行两两比较。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 MSH2 在胃癌组织和细胞中呈高表达且与淋巴结转移、AJCC 分期及组织分化程度有关联

IHC 和 WB 法检测结果 (图 1) 显示,与配对的癌旁组织或 GSE-1 细胞比较,胃癌组织或细胞中 MSH2 蛋白均呈高表达 (均 $P < 0.001$)。进一步分析胃癌组织中 MSH2 的表达水平与临床病理特征间的关系,结果 (表 1) 显示,MSH2 的表达水平与淋巴结转移、T 分期进展,以及病理学分化不良均有关联 (均 $P < 0.001$),而与年龄、性别、肿瘤直径和病理类型无关联。



A:IHC法检测MSH2在胃癌和癌旁组织中的表达(小图放大倍数为×20;放大图×100);B:WB法检测MSH2蛋白在胃癌和癌旁组织中的表达;C:WB法检测MSH2蛋白在GSE-1、AGS、MKN45和BGC-823细胞中的表达。与癌旁组织或GSE-1细胞比较,*** $P < 0.001$ 。

图1 MSH2在胃癌组织和细胞中的表达

表1 MSH2表达与胃癌患者临床病理特征的关系				
临床特征	例数/ <i>n</i>	IHC评分	<i>t</i> 或 <i>F</i>	<i>P</i>
年龄/岁			0.814	> 0.05
≤ 60	10	6.04 ± 0.83		
> 60	30	6.36 ± 1.54		
性别			0.863	> 0.05
男	25	6.21 ± 1.01		
女	15	6.41 ± 1.62		
肿瘤直径/cm			0.715	> 0.05
≤ 3	9	5.92 ± 1.58		
> 3	31	6.38 ± 1.26		
肿瘤组织类型			1.904	> 0.05
小管腺癌	28	6.04 ± 0.52		
乳头腺癌	3	6.24 ± 1.37		
黏液性腺癌	5	6.73 ± 1.83		
印戒细胞	4	7.42 ± 2.06		
分化程度			8.732	< 0.001
高	19	4.73 ± 0.63		
低	21	7.62 ± 1.46		
AJCC分期			11.357	< 0.001
T1 + T2	18	4.58 ± 0.92		
T3 + T4	22	7.67 ± 1.23		
淋巴结转移			16.528	< 0.001
有	21	8.14 ± 1.52		
无	19	4.22 ± 0.75		

2.2 在AGS和MKN45细胞中成功地敲减了MSH2的表达

WB法检测结果(图2)显示,与sh-NC组比较,shMSH2-1和shMSH2-2组AGS和MKN45细胞中MSH2蛋白的表达水平均显著降低(均 $P < 0.001$)。实验结果说明,在AGS和MKN45细胞中成功地敲减了MSH2蛋白的表达。

2.3 敲减MSH2能显著抑制AGS和MKN45细胞的增殖能力

CCK-8法检测结果(图3A)显示,与sh-NC组比

较,shMSH2-1和shMSH2-2组AGS和MKN45细胞的活性均显著降低(均 $P < 0.001$)。EdU染色检测结果(图3B)显示,与shNC组比较,shMSH2-1和shMSH2-2组AGS和MKN45细胞的阳性比例均明显降低($P < 0.001$)。克隆形成实验检测结果(图3C)显示,敲减MSH2表达均显著降低了各组AGS和MKN45细胞的克隆形成率(均 $P < 0.001$)。实验结果表明,敲减MSH2能显著抑制AGS和MKN45细胞的增殖能力。

2.4 敲减MSH2抑制AGS和MKN45细胞的迁移与侵袭及EMT进程

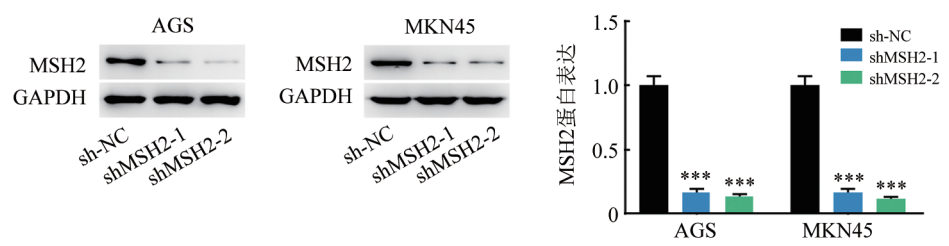
Transwell小室实验检测结果(图4A、B)显示,与sh-NC组比较,shMSH2-1和shMSH2-2组AGS和MKN45细胞的迁移和侵袭数均显著降低(均 $P < 0.001$)。WB法检测结果(图4C)显示,与sh-NC组比较,shMSH2-1和shMSH2-2组AGS和MKN45细胞中EMT相关蛋白E-cadherin的表达显著上升、N-cadherin的表达显著下降(均 $P < 0.001$)。实验结果说明,敲减MSH2可明显抑制AGS和MKN45细胞的迁移、侵袭能力,以及EMT进程。

2.5 敲减MSH2能明显抑制AGS和MKN45细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路

WB法检测结果(图5)显示,与sh-NC组相比,敲减组AGS和MKN45细胞中p-PI3K、p-AKT和p-mTOR表达水平均显著下降(均 $P < 0.001$)下调。

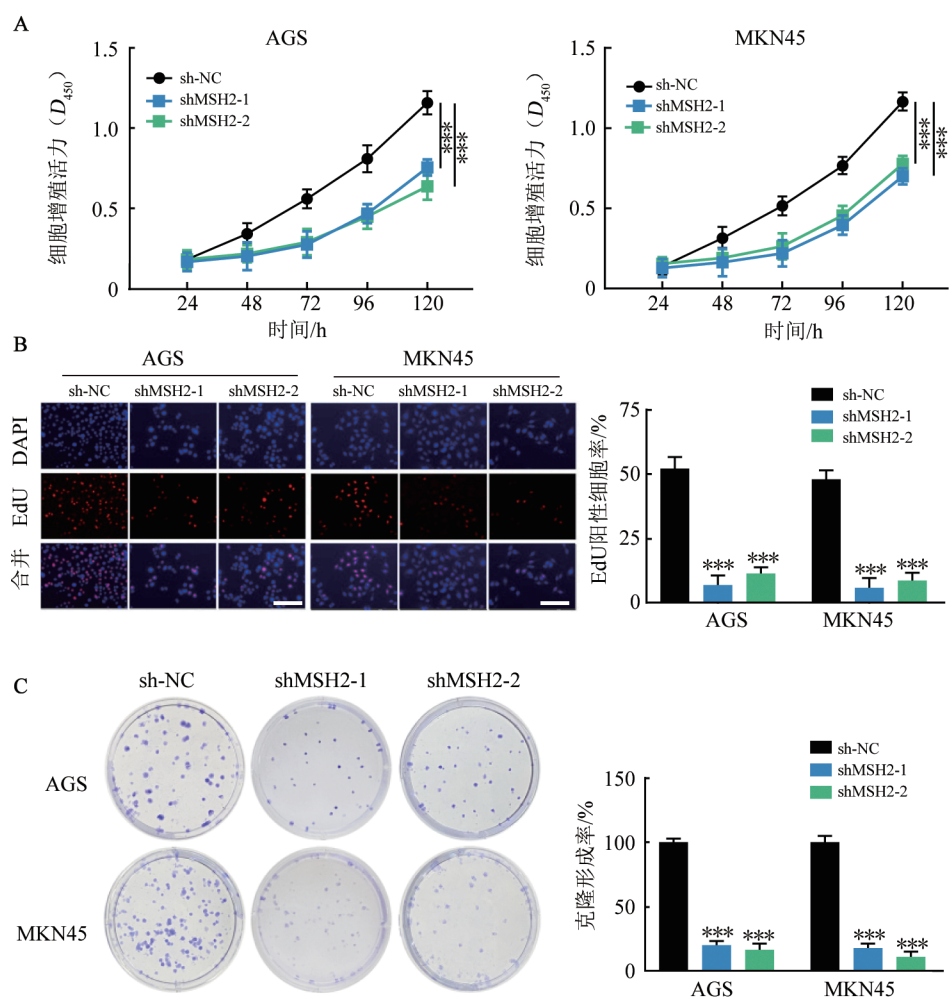
2.6 敲减MSH2能明显抑制MKN45细胞移植瘤的生长、PI3K/AKT/mTOR通路和上皮间质转化进程

移植瘤实验检测结果(图6A、B)显示,与sh-NC组比较,shMSH2-1和shMSH2-2组MKN45细胞移植瘤的生长明显减缓,移植瘤体积显著减小($P < 0.001$)。IHC检测结果(图6C)显示,与sh-NC组相比,shMSH2-1和shMSH2-2组移植瘤组织中p-PI3K、p-AKT、p-mTOR和N-cadherin的表达均显著降低(均 $P < 0.001$),E-cadherin表达增加($P < 0.001$)。



WB法检测各组AGS和MKN45中MSH2蛋白的表达。与sh-NC组比较,*** $P < 0.001$ 。

图2 MSH2在AGS和MKN45细胞中敲减效率的验证



A:CCK-8法检测敲减MSH2对各组细胞活性的影响;B:Edu染色检测敲减MSH2对各组细胞增殖能力的影响,标尺 = 100 μm ;
C:集落形成实验检测敲减MSH2对各组细胞集落形成能力的影响。与sh-NC组比较,*** $P < 0.001$ 。

图3 敲减MSH2对AGS和MKN45细胞增殖能力的影响

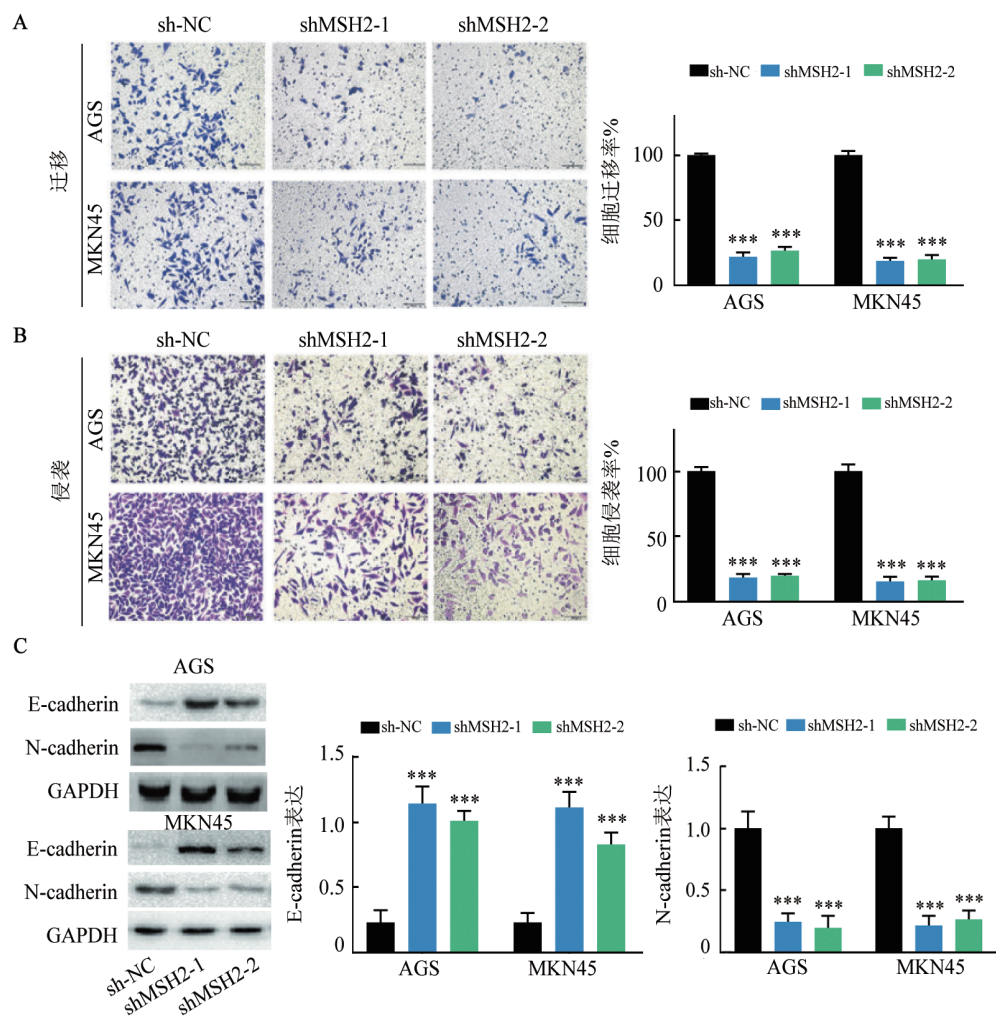
3 讨论

错配修复系统在肿瘤发生发展过程中的作用备受关注。MSH2作为错配修复系统的关键分子,主要负责DNA复制过程中识别并修复错配碱基^[6-7]。MSH2在多种肿瘤中表达异常,其参与调节肿瘤进展^[9]。在胃癌中,MSH2的高表达已被证实与患者不良预后及化疗药物耐药等相关^[11-12]。本研究探讨了

MSH2对胃癌生物学行为的影响,结果表明,MSH2基因在胃癌组织中呈高表达,敲减MSH2显著抑制AGS和MKN45细胞的增殖、迁移、侵袭能力和EMT进程。裸鼠移植瘤实验检测结果也表明,敲减MSH2可显著抑制移植瘤的生长,这些实验结果表明,靶向MSH2可能是胃癌的潜在治疗策略。MSH2作为关键的错配修复蛋白,其敲减可能会导致DNA错配修复功能的受损和微卫星不稳定性(microsatellite

instability, MSI)增加^[13]。MSI与多种癌症(如结直肠癌、子宫内膜癌等)的发生密切相关^[14]。本实验设计中充分考虑了这一点,并计划在未来的实验中进一

步探讨敲减MSH2对MSI的影响,将通过检测MSI标志物(如BAT25、BAT26等)来评估敲减MSH2后MSI的变化。



A~B: Transwell 小室实验检测敲减MSH2对AGS和MKN45细胞迁移(A)和侵袭能力(B)的影响, $\times 100$ 。C: WB法检测敲减MSH2对AGS和MKN45细胞中E-cadherin和N-cadherin表达的影响。与sh-NC组比较, *** $P < 0.001$ 。

图4 敲减MSH2对AGS和MKN45细胞迁移、侵袭和EMT进程的影响

PI3K/AKT/mTOR信号通路在细胞增殖、存活、代谢和转移等方面起着关键作用,许多癌中都发现其异常激活^[15]。在胃癌中,尤其是在胃癌细胞的侵袭、转移以及对细胞生长、存活、代谢等多方面的调控作用,已经成为癌症研究的一个热点领域。该通路的异常激活与胃癌的发生发展和转移密切相关,具体机制的探讨不仅有助于深入理解胃癌的生物学特征,还为胃癌的靶向治疗提供潜在的治疗策略^[16]。抑制这一通路的活性已被证明能显著抑制胃癌的生物学行为^[17],因此它成为胃癌治疗的重要靶点。本研究检测了敲减MSH2对PI3K/AKT/mTOR信号通路影响,结果显示,敲减MSH2表达能抑制PI3K、AKT以及下游mTOR的磷酸化水平,从而降低此信号通路的活化。虽然尚未完全阐明MSH2调控该信号通

路的具体机制,但推测MSH2可能通过直接或间接方式影响PI3K的活性,或通过修复相关基因突变或调控其他相关蛋白的表达来发挥作用。此外,MSH2可能通过调控微环境中的小分子间接影响该通路的活性。本研究揭示MSH2在胃癌中的促癌作用,PI3K/AKT/mTOR信号通路可能在此进程中发挥重要作用。目前,PI3K/AKT/mTOR通路的研究多集中在其如何促进肿瘤的增殖、抗凋亡等方面,而结合MSH2来探讨其在胃癌细胞DNA修复和基因组稳定性方面的作用,为该通路的研究提供了新的视角。通过揭示PI3K/AKT/mTOR通路与MSH2之间的相互作用,可能为胃癌的靶向治疗提供新的靶点。尤其是对于那些MSH2突变或缺失的胃癌患者,研究PI3K/AKT/mTOR通路是否能够作为一种新的治疗

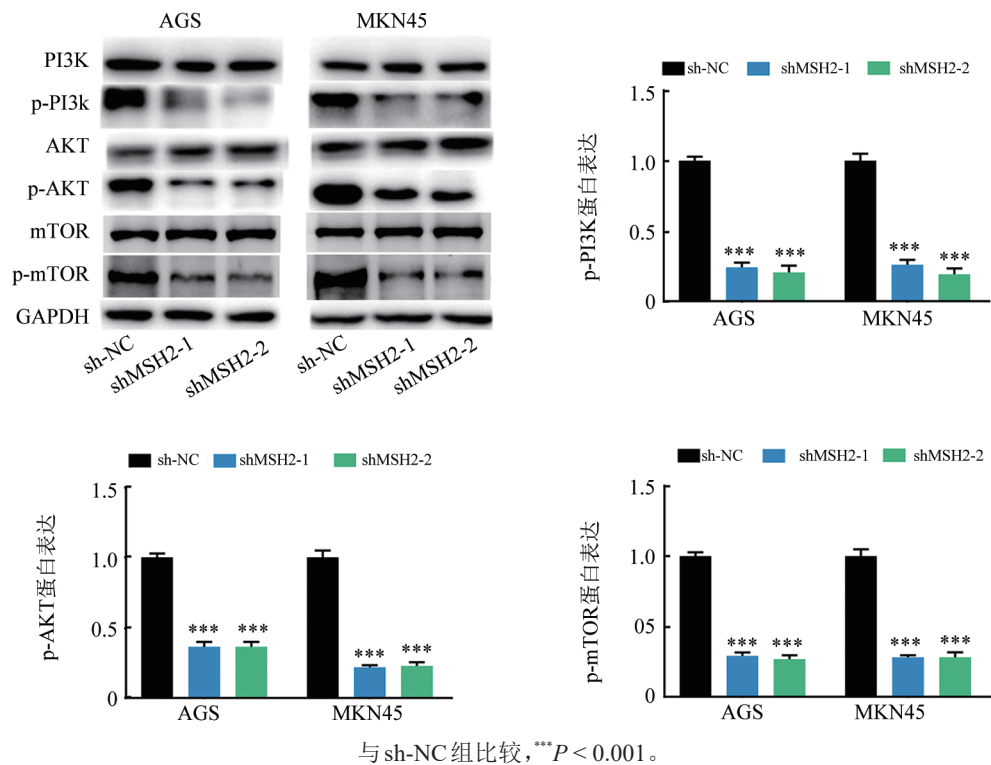
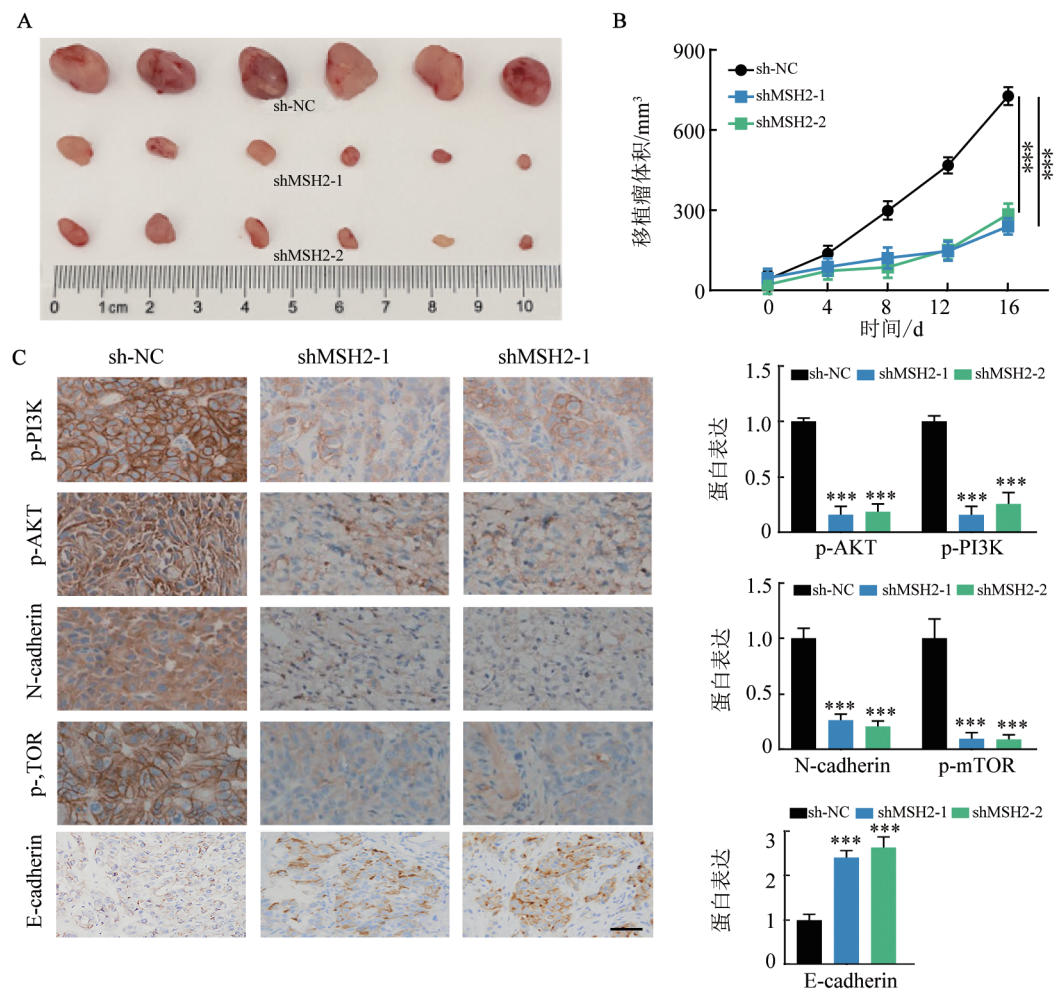


图5 WB法检测敲减MSH2对PI3K/AKT/mTOR信号通路相关蛋白表达的影响



A: 各组移植瘤的实体图像; B: 移植瘤生长曲线; C: 免疫组化显示各组移植瘤组织中p-PI3K、p-AKT、N-cadherin、p-mTOR和E-cadherin的阳性染色的平均光密度值, 标尺 = 50 μ m。与shNC组比较, ***P < 0.001。

图6 敲减MSH2对移植瘤生长和PI3K/AKT/mTOR通路相关蛋白及N-cadherin蛋白表达的影响

靶点,具有重要的临床应用价值。通过对PI3K/AKT/mTOR通路与MSH2的关系的研究,可能帮助制定个体化的治疗策略。MSH2缺失的患者可能更依赖于PI3K/AKT/mTOR通路的信号,因此靶向该通路可能提升治疗效果。

综上所述,本研究强调了MSH2在胃癌发生中的关键作用,揭示了敲减MSH2抑制胃癌细胞增殖、迁移与侵袭,其机制可能与抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路有关。本研究的发现不仅为胃癌的分子机制研究提供了新视角,还为未来的胃癌治疗提供了潜在的靶点。靶向MSH2和PI3K/AKT/mTOR信号通路的治疗策略有望成为胃癌治疗的重要方向。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590. DOI:10.1097/CM9.0000000000002108.
- [3] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, *et al.* Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012 [2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512697/>. DOI: 10.3390/ijms21114012.
- [4] REZAEI Z, RANJBARAN J, SAFARPOUR H, *et al.* Identification of early diagnostic biomarkers via WGCNA in gastric cancer[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112477[2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864309/>. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112477.
- [5] CHENG R, PENG Y, SUN X J, *et al.* Circulating tumor cells as diagnostic markers of early gastric cancer and gastric precancerous lesions[J]. *Oncology*, 2023, 101(8): 512-519. DOI:10.1159/000531323.
- [6] OLAVE M C, GRAHAM R P. Mismatch repair deficiency: the what, how and why it is important[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2022, 61(6): 314-321. DOI:10.1002/gcc.23015.
- [7] NARGUND A M, XU C, MANDOLI A, *et al.* Chromatin rewiring by mismatch repair protein MSH2 alters cell adhesion pathways and sensitivity to BET inhibition in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(14): 2538-2551. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-21-2072.
- [8] BERRINO E, AQUILANO M C, VALTORTA E, *et al.* Unique patterns of heterogeneous mismatch repair protein expression in colorectal cancer unveil different degrees of tumor mutational burden and distinct tumor microenvironment features[J/OL]. *Mod Pathol*, 2023, 36(2): 100012[2025-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36853785/>. DOI:10.1016/j.modpat.2022.100012.
- [9] PELTOMÄKI P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(6): 1174-1179. DOI:10.1200/JCO.2003.04.060.
- [10] ZANNONI G F, SANTORO A, D' ALESSANDRIS N, *et al.* Biomarker characterization in endometrial cancer in Italy: first survey data analysis[J]. *Pathologica*, 2022, 114(3): 189-198. DOI: 10.32074/1591-951X-775.
- [11] WANG J Y, MI Y, SUN X D, *et al.* Lnc-PTCHD4-AS inhibits gastric cancer through MSH2-MSH6 dimerization and ATM-p53-p21 activation[J]. *Aging*, 2023, 15(22): 13558-13578. DOI: 10.18632/aging.205329.
- [12] LAITMAN Y, HERSKOVITZ L, GOLAN T, *et al.* The founder Ashkenazi Jewish mutations in the MSH2 and MSH6 genes in Israeli patients with gastric and pancreatic cancer[J]. *Fam Cancer*, 2012, 11(2): 243-247. DOI:10.1007/s10689-011-9507-1.
- [13] LI Z D, PEARLMAN A H, HSIEH P. DNA mismatch repair and the DNA damage response[J]. *DNA Repair*, 2016, 38: 94-101. DOI: 10.1016/j.dnarep.2015.11.019.
- [14] DE' ANGELIS G L, BOTTARELLI L, AZZONI C, *et al.* Microsatellite instability in colorectal cancer[J]. *Acta Biomed*, 2018, 89(9-S): 97-101. DOI:10.23750/abm.v89i9-S.7960.
- [15] 李卫胜, 王婷婷, 何文强. PI3K/Akt/mTOR信号通路与自噬调控及相关疾病关系[J]. *重庆医学*, 2024, 53(13): 2047-2052. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.13.023.
- [16] 宋晓婧. PI3K/AKT/mTOR通路在胃癌中的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(12): 18653-18658. DOI: 10.12677/ACM.2023.13122622.
- [17] 高雅楠, 刘彩霞. PI3K/AKT/mTOR通路促进胃癌发生发展及化疗耐药的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(11): 33-37. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2023.11.009.

[收稿日期] 2025-02-19

[修回日期] 2025-05-26

[本文编辑] 向正华