

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.003

## 同源框蛋白 C4 通过整合素 $\beta 1$ 调控胃癌细胞的增殖、迁移与侵袭

袁博<sup>1</sup>, 马磊<sup>2</sup>, 陈小兵<sup>3</sup>, 常占国<sup>1</sup> (1. 南阳市第一人民医院 肿瘤血液科, 河南 南阳 473000; 2. 南阳市第一人民医院 肿瘤科, 河南 南阳 473000; 3. 河南省肿瘤医院 消化肿瘤内科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:** 探讨同源框蛋白 C4 (HOXC4) 在胃癌组织和细胞中的表达及其对胃癌细胞增殖、迁移与侵袭的作用及其机制。**方法:** 收集 2020 年 5 月至 2021 年 4 月期间在南阳市第一人民医院肿瘤科手术切除的 16 例进展期胃癌患者的癌及癌旁组织标本, 以及人胃正常上皮细胞 GES-1 和胃癌细胞 AGS、SGC-790 和 MGC-803, 采用 WB 法检测胃癌组织和细胞中 HOXC4 的表达。通过 RNA 干扰技术对 SGC-790 及 AGS 细胞中 HOXC4 进行敲低或过表达, 实验分为 sh-HOXC4#1 组、sh-HOXC4#2 组、sh-Con 组、sh-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$  组、pc-HOXC4 组、pc-Con 组、pc-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$  组。利用 EdU、CCK-8、Transwell 实验分别检测敲低或过表达 HOXC4 对各组细胞活力、增殖、侵袭、迁移和 integrin  $\beta 1$  表达的影响。用敲低 HOXC4 的胃癌 AGS 细胞构建荷瘤小鼠模型, 观察敲低 HOXC4 对移植瘤体积及组织中 Ki67 和 integrin  $\beta 1$  蛋白表达的影响。**结果:** 胃癌组织和细胞中 HOXC4 的表达均显著上调 (均  $P < 0.01$ )。与 sh-Con 组相比, sh-HOXC4#1 组和 sh-HOXC4#2 组 SGC-790 及 AGS 细胞中 HOXC4、integrin  $\beta 1$  蛋白表达水平, 以及细胞的活力、增殖、迁移及侵袭能力均显著降低 (均  $P < 0.01$ )。与 sh-HOXC4 组相比, sh-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$  组细胞活力、增殖、迁移及侵袭能力均显著增加 (均  $P < 0.01$ )。与 pc-Con 组相比, pc-HOXC4 组细胞活力、侵袭及迁移能力均显著增加 (均  $P < 0.01$ )。与 pc-HOXC4 组相比, pc-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$  组细胞活力、迁移及侵袭能力均显著降低 (均  $P < 0.01$ )。与 sh-Con 组相比, sh-HOXC4#1 组和 sh-HOXC4#2 组小鼠移植瘤生长缓慢、体积变小, 组织中 Ki67 和 integrin  $\beta 1$  表达均显著降低 (均  $P < 0.01$ )。**结论:** HOXC4 在胃癌组织与细胞中表达上调, 其通过激活 integrin  $\beta 1$  信号促进胃癌细胞的增殖、迁移与侵袭。

**[关键词]** 同源框蛋白 C4; 胃癌; 整合素  $\beta 1$ ; 增殖; 侵袭; 迁移

**[中图分类号]** R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)04-0364-07

## Homeobox protein C4 regulates the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by integrin $\beta 1$

YUAN Bo<sup>1</sup>, MA Lei<sup>2</sup>, CHEN Xiaobing<sup>3</sup>, CHANG Zhanguo<sup>1</sup> (1. Department of Hematology and Oncology, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Department of Oncology, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, Henan, China; 3. Department of Gastrointestinal Oncology, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of homeobox protein C4 (HOXC4) in gastric cancer tissues and cells, as well as its effects on the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells and the underlying mechanisms. **Methods:** The cancer and adjacent tissue specimens surgically removed from 16 patients with advanced gastric cancer at the Department of Oncology, Nanyang First People's Hospital, between May 2020 and April 2021 were collected. Additionally, human normal gastric epithelial cells (GES-1) and gastric cancer cell lines (AGS, SGC-790, and MGC-803) were included. Western blot (WB) was performed to detect HOXC4 expression in gastric cancer tissues and cells. RNA interference technology was used to knockdown or overexpress HOXC4 in SGC-790 and AGS cells, with experimental groups divided as follows: the sh-HOXC4#1 group, sh-HOXC4#2 group, sh-Con group, sh-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$  group, pc-HOXC4 group, pc-Con group, and pc-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$  group. EdU assay, CCK-8 assay, and Transwell assay were employed to evaluate the effects of HOXC4 knockdown or overexpression on cell viability, proliferation, migration, invasion, and integrin  $\beta 1$  expression in each group. A tumor-bearing mouse model was established using HOXC4-knockdown AGS cells to observe the impact of HOXC4 knockdown on tumor volume and the expressions of Ki67 and integrin  $\beta 1$  proteins in xenograft tissues. **Results:** The expression of HOXC4 in gastric cancer tissues and cells was significantly up-regulated (all  $P < 0.01$ ). Compared with those in the sh-Con group, the expression levels of HOXC4 and integrin  $\beta 1$  in SGC-790 and AGS cells, and the cell viability, proliferation, migration and invasion ability decreased significantly in sh-HOXC4#1 and sh-HOXC4#2 groups (all  $P < 0.01$ ).

**[基金项目]** 河南省医学科技攻关项目 (No. SB201901101)

**[作者简介]** 袁博 (1986—), 男, 主治医师, 主要从事消化道相关肿瘤的临床治疗研究

**[通信作者]** 常占国 (扫码获取作者联系方式)



Compared with those in the sh-HOXC4 group, the cell viability, invasion and migration abilities of cells in the sh-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$  group increased significantly (all  $P < 0.01$ ). Compared with those in the pc-Con group, the cell viability, invasion and migration abilities of cells in the pc-HOXC4 group increased significantly (all  $P < 0.01$ ). Compared with those in the pc-HOXC4 group, the cell viability, invasion and migration abilities of cells in the pc-HOXC4+integrin  $\beta 1$ -shRNA group decreased significantly (all  $P < 0.01$ ). Compared with those in the sh-Con group, the tumor grew slowly, and the volume decreased, and the expressions of Ki67 and integrin  $\beta 1$  decreased significantly in the sh-HOXC4#1 and sh-HOXC4#2 groups (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The expression of HOXC4 is up-regulated in gastric cancer tissues and cells, and it promotes the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by activating the integrin  $\beta 1$  signaling pathway.

**[Key words]** homeobox protein C4 (HOXC4); gastric cancer; integrin  $\beta 1$ ; proliferation; invasion; migration

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(4): 364-370. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.003]

胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,因其临床前筛查效率低和极易发生转移等特点,其病死率居高不下,转移性胃癌患者的5年生存率不足30%<sup>[2]</sup>。即使经过手术、化疗和其他治疗措施的进展期胃癌患者的预后一般也较差,且复发率较高<sup>[3]</sup>。尽管随着治疗技术和方法的改进,胃癌患者的长期生存率得到一定程度的提高,但中晚期患者仍然具有较高的病死率<sup>[4]</sup>。因此,亟待寻找新的影响胃癌进展的关键生物学标志物和分子靶标。据报道<sup>[5-9]</sup>,同源框蛋白 C (homeobox protein C, HOXC) 基因簇广泛分布于多种器官中,具有调控基因表达、细胞分化和机体形态发生的功能,参与肺癌、结肠癌、甲状腺癌及胃癌等多种恶性肿瘤发生及发展的过程。研究<sup>[10-11]</sup>表明,HOXC4-9等HOXC基因簇的表达水平与胃癌患者肿瘤分期和不良预后密切相关,提示它们可能是很有前途的分子和病理诊断标志物。HOXC4在胃癌中的表达、诊断价值、预后意义及功能尚未完全明确,深入研究其在胃癌发生发展中的作用,有望为临床提供新的诊断和治疗靶点,改善患者预后。本研究通过检测HOXC4在胃癌组织和细胞中的表达,并在胃癌细胞中敲低或表达HOXC4,探讨其对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响,初步揭示其作用机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 胃癌组织标本收集

收集2020年5月至2021年4月期间在南阳市第一人民医院肿瘤科手术切除的16例进展期胃癌患者的癌及癌旁组织标本。所有患者均为进展期胃癌,手术前均未进行过放化疗,均签署了知情同意书。本研究征得所在医院医学伦理委员会审查批准。

### 1.2 细胞、实验动物及主要试剂

人胃正常上皮细胞GES-1和胃癌细胞AGS、SGC-790和MGC-803均购自上海康朗生物科技有限公司。6~7周雄性C57BL/6小鼠购自北京维通利华实验动物中心[实验动物合格证号:SCXK(京)2021-0011],饲养于河南省肿瘤分子生物学医学重点实验

室的屏障环境动物房,本实验通过动物实验福利伦理审批(伦理审批号:2022-032)。

整合素 $\beta 1$ (integrin  $\beta 1$ )抗体购自上海艾博抗公司,HOXC4抗体、shRNA辅助转染试剂、HOXC4-shRNA(sh-HOXC4#1/2)质粒、integrin  $\beta 1$ -shRNA(sh-integrin  $\beta 1$ )质粒和对照shRNA质粒(sh-Con)均购自圣克鲁斯生物技术(上海)有限公司,Ki67抗体、GAPDH抗体、HRP-羊抗兔或小鼠及Alexa Fluor 488或555-羊抗兔IgG(H+L)二抗均购自上海碧云天生物公司,pcDNA-HOXC4(pc-HOXC4)、pcDNA-integrin  $\beta 1$ (pc-integrin  $\beta 1$ )质粒及对照质粒pcDNA-Con(pc-Con)购自上海生工公司,CCK-8细胞活力检测试剂盒和EDU染色试剂盒(绿色荧光)购自武汉亚科因生物公司,超敏酶标-羊抗小鼠或兔IgG聚合物购自北京中山金桥生物技术有限公司。

### 1.3 细胞转染及分组

分别将SGC-790及AGS细胞接种在6孔板( $5 \times 10^6$ 个/孔)中,次日细胞汇合度约为80%时,按照转染试剂盒说明书步骤,用shRNA助转染剂将sh-HOXC4#1、sh-HOXC4#2、sh-Con、sh-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$ 、pc-Con、pc-HOXC4、pc-HOXC4 + sh-integrin  $\beta 1$ 质粒分别转入到SGC-790或AGS细胞中。实验分为6组:sh-HOXC4#1组、sh-HOXC4#2组、sh-Con组、sh-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$ 组、pc-HOXC4组、pc-Con组、pc-HOXC4 + pc-integrin  $\beta 1$ 组。6 h后,更换成完全培养基继续培养48 h,收集细胞,用WB法分别检测HOXC4或integrin  $\beta 1$ 的相对表达量来评估转染效率。

### 1.4 WB法检测胃癌组织和细胞中HOXC4、integrin $\beta 1$ 蛋白的表达

采用RIPA裂解液提取胃癌组织及各组胃癌细胞的总蛋白,通过BCA法测量蛋白样品的浓度。取等量蛋白样品( $5 \mu\text{L}$ ,每份含 $25 \mu\text{g}$ 蛋白)进行WB电泳分离与转印。封闭膜后,加入一抗HOXC4(稀释比例为1:1 000)、integrin  $\beta 1$ (稀释比例为1:2 000)及GAPDH(稀释比例为1:10 000),室温下作用1.5 h。

洗涤3次后,加入稀释比例为1:1 000的HRP-羊抗兔或小鼠IgG(H+L)作用1 h。用ECL化学发光法显影,以GAPDH为内参照,用Image J软件分析蛋白质条带的灰度值。蛋白的相对表达量=目的蛋白条带的灰度值/GAPDH条带的灰度值 $\times$ 100%。

### 1.5 CCK-8法检测胃癌细胞的活力

取各组细胞,制成密度为 $5 \times 10^4$ /mL细胞悬液,加入96孔板(100  $\mu$ L/孔)中,培养1~5 d。按照CCK-8试剂盒说明书操作,每孔加入10  $\mu$ L CCK-8溶液,轻轻振荡混合均匀,在37  $^{\circ}$ C培养箱中继续培养1 h,在酶联免疫吸附仪上测量波长450 nm处每孔光密度(D)值,绘制生长曲线。

### 1.6 EdU法检测胃癌细胞的增殖能力

将各组细胞接种于24孔板( $1 \times 10^5$ 个/孔)中,随后向每孔添加10  $\mu$ mol/L EdU并于37  $^{\circ}$ C下作用2 h。用4%多聚甲醛固定细胞,0.5% Triton X-100通透2 min。利用DAPI染液对细胞核进行染色。通过荧光显微镜计数阳性染色细胞,用Olympus CellSens软件采集图像并进行数据分析。

### 1.7 Transwell小室法检测胃癌细胞的迁移和侵袭能力

将各组细胞以 $2 \times 10^4$ 个/孔的密度接种到24孔Transwell上室中,下室中加入500  $\mu$ L含10%胎牛血清的培养基。其中,未预铺基质胶的Transwell上室用于细胞迁移实验,而预铺基质胶的Transwell上室用于细胞侵袭实验。培养24 h后,取出小室,用棉签轻轻擦除未穿过滤膜的细胞。随后,在冷甲醇中固定细胞,并用0.1%结晶紫溶液对穿至滤膜下表面的细胞进行染色。最后,在光学显微镜下对染色细胞进行计数。

### 1.8 免疫荧光染色法检测胃癌细胞中HOXC4和integrin $\beta$ 1蛋白的表达

将各组细胞铺板于24孔板,培养24 h。在4%多聚甲醛溶液中室温下固定细胞30 min,用0.1% Triton X-100通透5 min。洗涤3次后,进行5% BSA中封闭1 h。加入1:2 000稀释的HOXC4和integrin  $\beta$ 1一抗,4  $^{\circ}$ C下处理过夜。洗涤后,分别加入1:2 000稀释的Alexa Fluor 488-羊抗兔IgG(H+L)用于检测integrin  $\beta$ 1,以及1:2 000稀释的Alexa Fluor 555-羊抗兔IgG(H+L)用于检测HOXC4,37  $^{\circ}$ C下避光作用1 h。洗涤3次后,每孔加入50  $\mu$ L DAPI(5  $\mu$ g/mL),室温避光染色5 min。在激光共聚焦显微镜下观察并采集图像,自带软件量化荧光强度。

### 1.9 胃癌AGS细胞移植瘤小鼠模型的构建及观察

将C57BL/6小鼠随机分为3组(sh-HOXC4#1、sh-HOXC4#2和sh-Con组),每组5只。分别在左前

肢腋窝皮下接种3组AGS细胞( $5 \times 10^6$ 个/mL,100  $\mu$ L细胞密度、注射剂量)。以瘤体体积变化评估肿瘤生长情况。瘤体体积是以游标卡尺测量的瘤体长径及短径,依据公式“瘤体体积( $\text{mm}^3$ )=长径 $\times$ 短径 $\div$ 2”计算移植瘤体积。每7 d测量一次,第21天时,麻醉处死小鼠后,分离移植瘤标本,测量体积后,将移植瘤组织进行常规固定、石蜡包埋,以进行免疫组化研究。

### 1.10 免疫组化染色法检测移植瘤组织中Ki67、integrin $\beta$ 1蛋白的表达水平

将移植瘤组织石蜡块进行切片、脱蜡和水化,在3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ 溶液中浸泡10 min以去除内源性过氧化氢酶,高温抗原修复,10% BSA封闭30 min,后进行免疫组化染色。加入Ki67(1:3 000)和integrin  $\beta$ 1(1:1 000)抗体,4  $^{\circ}$ C下处理过夜。PBS洗涤后,加入超敏酶标-羊抗小鼠或兔IgG聚合物(1:1 000),室温下避光作用1 h。DAB显色,苏木精复染,在显微镜下观察。用Image J软件IHC Profiler插件对目标染色蛋白表达情况进行评分:0 $\leq$ IHC评分<1为阴性;1 $\leq$ IHC评分<2为弱阳性;2 $\leq$ IHC评分<3为中性;3 $\leq$ IHC评分 $\leq$ 4为强阳性,最高为4分。

### 1.11 统计学处理

以上主要实验均独立重复3次。使用SPSS 19.0软件对实验数据进行分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较采用 $t$ 检验,均数两两比较采用LSD法进行事后检验,多组间数据比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HOXC4蛋白在胃癌组织和细胞中呈高表达

WB法检测结果显示,与癌旁组织相比,胃癌组织中HOXC4蛋白表达显著增高(图1A, $P < 0.001$ );与GES-1细胞相比,胃癌AGS、SGC-790和MGC-803细胞中HOXC4的表达均增高(图1B,均 $P < 0.01$ )。结果表明,HOXC4蛋白在胃癌组织及细胞中表达上调,提示HOXC4可能在胃癌的发生发展中发挥重要作用。

### 2.2 敲低HOXC4抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭

WB法检测结果(图2A)显示,与sh-Con组相比,sh-HOXC4#1和sh-HOXC4#2组SGC-790及AGS细胞中HOXC4表达均显著降低(SGC-790:( $34.41 \pm 7.12$ )%、( $28.54 \pm 5.36$ )% vs ( $106.64 \pm 13.58$ )%,均 $P < 0.001$ ;AGS:( $26.53 \pm 4.85$ )%、( $31.02 \pm 6.78$ )% vs ( $102.13 \pm 8.41$ )%,均 $P < 0.001$ ),表明转染成功。



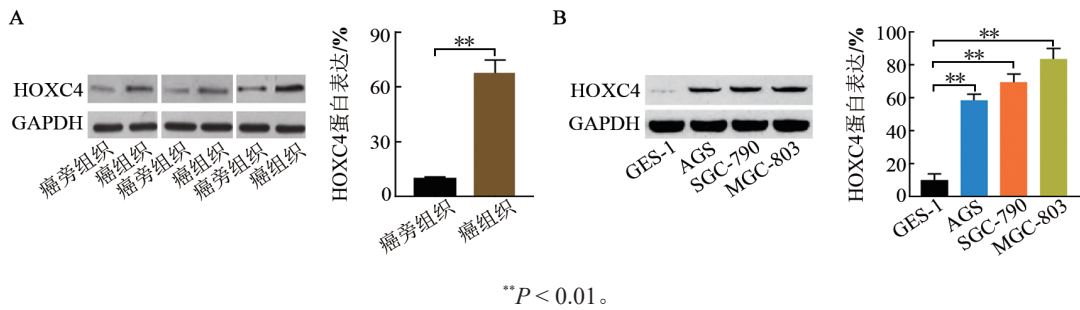
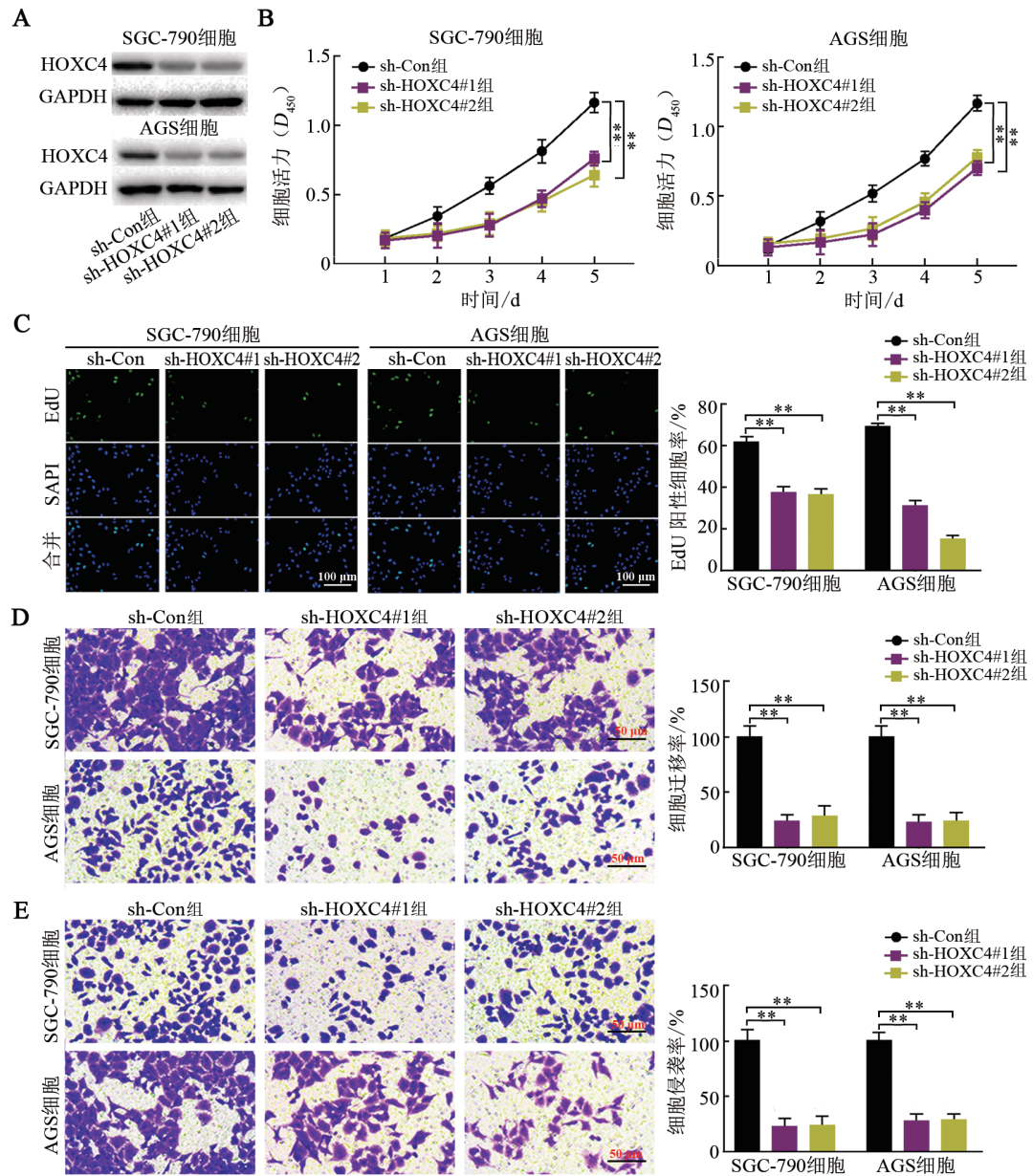


图1 WB法检测胃癌组织(A)和胃癌细胞(B)中HOXC4蛋白的表达



A: WB法检测HOXC4在各组SGC-790及AGS细胞中的敲低效率; B-E: 敲低HOXC4对各组细胞活力(B)、增殖(C)、迁移(D)和侵袭(E)的影响(C, EdU染色; D和E, 结晶紫染色)。\*\*P < 0.01。

图2 敲低HOXC4抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

CCK-8实验、EdU染色、Transwell小室实验结果显示,与sh-Con组相比,sh-HOXC4#1及sh-HOXC4#2组SGC-790及AGS细胞增殖活力(图2B,均P < 0.01)、

增殖能力(图2C,均P < 0.01)、迁移(图2D,均P < 0.01)及侵袭(图2E,均P < 0.01)能力均显著下降。结果表明,敲低HOXC4可显著抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,



HOXC4可能是胃癌治疗的潜在靶点。

### 2.3 integrin $\beta$ 1 参与敲低HOXC4表达对胃癌细胞的抑制作用

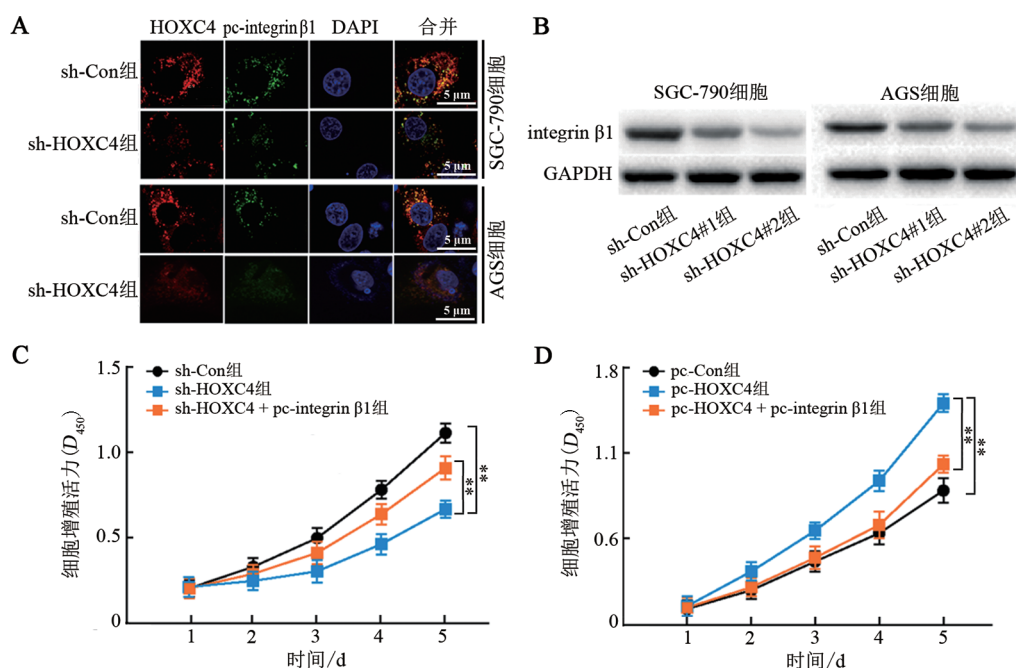
免疫荧光法检测结果(图3A)显示,HOXC4与integrin  $\beta$ 1在胃癌细胞中呈现共定位,转染sh-HOXC4后,SGC-790及AGS细胞中integrin  $\beta$ 1表达水平显著降低,其荧光强度较sh-Con组明显减弱(SGC-790:  $156.76 \pm 37.53$  vs  $436.52 \pm 68.94$ ,  $P < 0.01$ ; AGS:  $78.54 \pm 23.17$  vs  $324.16 \pm 54.82$ ,  $P < 0.01$ ),表明在HOXC4胃癌细胞中可在一定程度上调节integrin  $\beta$ 1的表达。

WB法检测结果(图3B)显示,sh-HOXC4#1及sh-HOXC4#2 2组SGC-790及AGS细胞中integrin  $\beta$ 1蛋白表达显著低于sh-Con组[SGC-790:  $(36.25 \pm 5.43)\%$ 、

$(23.26 \pm 4.14)\%$  vs  $(103.75 \pm 18.43)\%$ , 均  $P < 0.01$ ; AGS:  $(38.46 \pm 6.71)\%$ 、 $(25.68 \pm 5.18)\%$  vs  $(104.66 \pm 14.73)\%$ , 均  $P < 0.01$ ]。

CCK-8法、Transwell小室法检测结果显示,与sh-HOXC4组相比,sh-HOXC4+pc-integrin  $\beta$ 1组细胞的增殖活力、迁移及侵袭能力均显著增加(图3C、4A,均  $P < 0.01$ );与pc-Con组相比,pc-HOXC4组细胞增殖活力、迁移及侵袭能力均显著增加(图3D、4B,均  $P < 0.01$ );与pc-HOXC4组相比,pc-HOXC4+integrin  $\beta$ 1-shRNA组细胞增殖活力、迁移及侵袭能力均显著降低(图3D、4B,均  $P < 0.001$ )。

以上结果表明,HOXC4通过调节integrin  $\beta$ 1表达进而调控胃癌细胞的增殖、迁移与侵袭。



A:免疫荧光染色法检测各组细胞中HOXC4与integrin  $\beta$ 1共定位;B:WB法检测各组细胞integrin  $\beta$ 1蛋白的表达;

C、D:CCK-8检测敲低(C)或过表达(D)HOXC4对细胞增殖的影响。 $^{**}P < 0.01$ 。

图3 HOXC4通过调节integrin  $\beta$ 1表达进而调控胃癌细胞的增殖

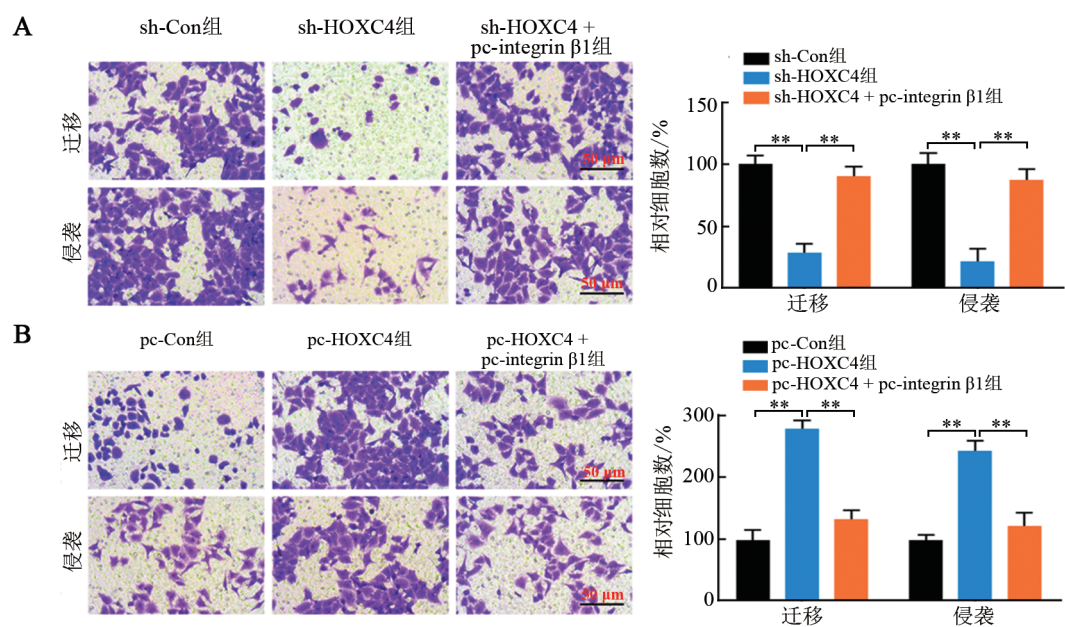
### 2.4 敲低HOXC4可抑制AGS细胞小鼠移植瘤的生长成功构建了AGS细胞移植瘤小鼠模型(图5A)。

与sh-Con组相比,sh-HOXC4#1组及sh-HOXC4#2组小鼠的移植瘤体积均显著减小(图5B,均  $P < 0.01$ )。免疫组化染色结果显示,与sh-Con组相比,sh-HOXC4#1组及sh-HOXC4#2组小鼠移植瘤组织中Ki67和integrin  $\beta$ 1蛋白的表达均显著降低(图5C,均  $P < 0.01$ )。结果表明,敲低HOXC4可显著抑制移植瘤生长和相关蛋白的表达,HOXC4可能是胃癌治疗的潜在靶点。

## 3 讨论

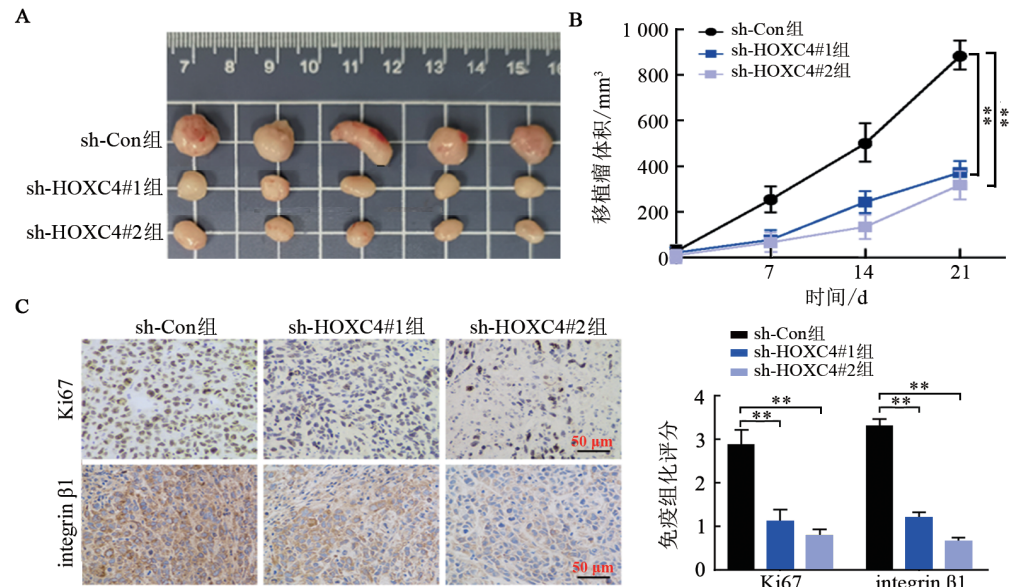
胃癌是全球范围内公共卫生面临的一个重大挑

战,其是恶性肿瘤的第三大死亡原因<sup>[1]</sup>。尽管化疗在一定程度上延长中晚期胃癌患者生存时间,但不良反应和耐药依然制约化疗方案的实施。随着对胃癌进展机制的研究,靶向治疗越来越受关注。研究<sup>[11]</sup>表明,HOXC4基因可能在人类肿瘤发生发展中发挥重要作用,并且是肿瘤患者潜在指标靶标。本研究表明,HOXC4在胃癌组织及细胞中表达上调。通过体外实验发现,敲低HOXC4可显著抑制胃癌细胞的活力、增殖、迁移及侵袭能力,在体内实验进一步证实了这一发现。这些结果初步证实了HOXC4表达水平对胃癌细胞的恶性生物学行为具有重要的调控作用。



A: Transwell 小室法检测敲低中 HOXC4 对各组细胞迁移及侵袭的影响; B: Transwell 小室法检测 HOXC4 过表达对各组细胞迁移及侵袭的影响。\* $P < 0.01$ 。

图 4 HOXC4 通过调节 integrin  $\beta 1$  表达进而调控胃癌细胞的迁移及侵袭



A: 分离的移植瘤形态; B: 移植瘤体积数据分析图; C: 免疫组化染色法检测移植瘤组织中 Ki67 和 integrin  $\beta 1$  蛋白的表达。\* $P < 0.01$ 。

图 5 敲低 HOXC4 抑制胃癌 AGS 细胞移植瘤的生长

本研究进一步研究了 HOXC4 在胃癌中的作用机制,发现其与 integrin  $\beta 1$  在胃癌细胞中共同定位。研究<sup>[12-14]</sup>表明, integrin  $\beta 1$  是异二聚体黏附受体整合素家族成员之一,其可使多种肿瘤细胞黏附于细胞外基质,是癌细胞发生浸润与迁移的关键驱动因素。大量研究<sup>[15-16]</sup>显示, integrin  $\beta 1$  在包括胃癌等多种肿瘤组织中表达上调,其表达丰度与浸润深度、转移以及 TNM 分期呈正相关关系。 integrin  $\beta 1$  不仅可直接诱导胃癌细胞黏附于细

胞外基质,其与配体结合后还可通过激活下游 EGF、FAK 和 PI3K/AKT 等信号分子促进胃癌细胞的增殖、迁移与侵袭<sup>[14,17-19]</sup>。靶向 integrin  $\beta 1$  单克隆抗体伏洛昔单抗 (volociximab) 在实体瘤中显示出显著的抗肿瘤活性,目前已经进入 II 期临床研究<sup>[20]</sup>。本研究显示,敲低 HOXC4 诱导胃癌细胞中 integrin  $\beta 1$  表达下调;并且在敲低 HOXC4 同时过表达 integrin  $\beta 1$  的胃癌细胞的恶性生物学行为得到一定程度的逆转;另外,在过表达 HOXC4

同时敲低表达 integrin  $\beta 1$  的胃癌细胞的恶性生物学行为受到显著抑制。本研究结果表明,HOXC4 与 integrin  $\beta 1$  之间存在功能相关性,抑制 HOXC4 可通过下调 integrin  $\beta 1$  的表达,进而抑制胃癌细胞增殖、迁移与侵袭等恶性生物学行为。

综上所述,本研究揭示了 HOXC4 通过调控 integrin  $\beta 1$  表达影响胃癌细胞恶性生物学行为的分子机制,为胃癌诊疗提供了潜在的新靶点。然而,HOXC4 调控 integrin  $\beta 1$  的具体信号通路尚未完全阐明。本研究存在以下局限:首先,临床样本量有限,且未探究 HOXC4 表达与胃癌分期、分子分型之间的关联;其次,作为诊断标志物的临床验证尚不充分。未来研究需开展多中心、大样本队列验证,以进一步明确 HOXC4 的作用机制。此外,应结合多组学技术解析 HOXC4 的转录调控网络,同时开发特异性小分子抑制剂,以推进临床转化研究。

## [参 考 文 献]

- [1] YANG W J, ZHAO H P, YU Y, *et al.* Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2452-2468. DOI:10.3748/wjg.v29.i16.2452.
- [2] QI J L, LI M L, WANG L J, *et al.* National and subnational trends in cancer burden in China, 2005-20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(12): e943-e955. DOI:10.1016/S2468-2667(23)00211-6.
- [3] JAFARZADEH KOHNELOO A, YASERI M, RAHIMI FOROUSHANI A, *et al.* Post-surgery survival in patients with adenocarcinoma of stomach using multistate model[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(2): 311-317. DOI:10.1007/s12029-021-00599-w.
- [4] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, *et al.* Cancer statistics, 2025[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2025, 75(1): 10-45. DOI:10.3322/caac.21871.
- [5] 兰利利, 牛云峰, 胡国斌, 等. 转录因子 HOXC13 通过上调 PCNA 表达促进喉鳞状细胞癌 AMC-HN-8 细胞的恶性生物学行为[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(6): 558-565. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.003.
- [6] WAN L, CHENG Z X, SUN Q C, *et al.* lncRNA HOXC-AS3 increases non-small cell lung cancer cell migration and invasion by sponging premature miR-96[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16(5): 587-593. DOI:10.1080/17476348.2022.2030223.
- [7] ZHANG T T, CHEN H P, YU S Y, *et al.* lncRNA HOXC-AS3 overexpression inhibits TGF- $\beta 2$ -induced colorectal cancer cell migration and invasion by sponging miR-1269[J/OL]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221093630[2024-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35537198/>. DOI:10.1177/09603271221093630.
- [8] CAO Y M, WEN D, QU N, *et al.* Prognostic and clinical significance of HOXC9 and HOXD10 in papillary thyroid cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(7): 3317-3325. DOI:10.21037/tcr-21-373.
- [9] ZHOU C, AN N, CAO C Y, *et al.* lncRNA HOXC-AS1 promotes gastric cancer via binding eIF4AIII by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J/OL]. *J Gene Med*, 2020, 22(9): e3202[2024-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307743/>. DOI:10.1002/jgm.3202.
- [10] WANG M Q, YIN Q Y, CHEN Y R, *et al.* Diagnostic and prognostic value of HOXC family members in gastric cancer[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(35): 4907-4923. DOI:10.2217/fon-2021-0291.
- [11] ZHANG H, HAN B, TIAN S, *et al.* HOXC4 promotes proliferation of pancreatic cancer cells by increasing LDHA-mediated glycolysis[J]. *Aging*, 2024, 16(13): 11103-11116. DOI:10.18632/aging.206008.
- [12] GRAFINGER O R, GORSHTEN G, STIRLING T, *et al.*  $\beta 1$  integrin-mediated signaling regulates MT1-MMP phosphorylation to promote tumor cell invasion[J/OL]. *J Cell Sci*, 2020, 133(9): jcs239152[2024-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32205364/>. DOI:10.1242/jcs.239152.
- [13] FIGUEIREDO J, FERREIRA R M, XU H, *et al.* Integrin  $\beta 1$  orchestrates the abnormal cell-matrix attachment and invasive behaviour of E-cadherin dysfunctional cells[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(1): 124-137. DOI:10.1007/s10120-021-01239-9.
- [14] WU S L, SINGAB A N B, LIN G M, *et al.* The regulatory role of integrin in gastric cancer tumor microenvironment and drug resistance[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2025, 195: 130-136. DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2025.01.001.
- [15] SHE Z W, DONG H S, LI Y, *et al.* miRNA29a-3p negatively regulates ISL1-Integrin  $\beta 1$  axis to suppress gastric cancer progression[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2024, 443(1): 114288[2024-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39490753/>. DOI:10.1016/j.yexcr.2024.114288.
- [16] DAMANAKIS A I, WAHLER I, FUCHS H, *et al.* Integrin beta1 (ITGB1) as a prognostic marker in esophageal adenocarcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12: 20745[2024-04-26]. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25071-y>. DOI:10.1038/s41598-022-25071-y.
- [17] SHEN K E, XIA W, WANG K, *et al.* ITGBL1 promotes anoikis resistance and metastasis in human gastric cancer via the AKT/FBLN2 axis[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(4): e18113[2025-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38332530/>. DOI:10.1111/jcmm.18113.
- [18] ZHU X Y, CHEN H, LI H, *et al.* ITGB1-mediated molecular landscape and cuproptosis phenotype induced the worse prognosis in diffuse gastric cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1115510[2025-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37007126/>. DOI:10.3389/fonc.2023.1115510.
- [19] YU R X, LI Z, ZHANG C, *et al.* Elevated limb-bud and heart development (LBH) expression indicates poor prognosis and promotes gastric cancer cell proliferation and invasion via upregulating Integrin/FAK/Akt pathway[J/OL]. *PeerJ*, 2019, 7: e6885[2024-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119084/>. DOI:10.7717/peerj.6885.
- [20] BELL-MCGUINN K M, MATTHEWS C M, HO S N, *et al.* A phase II single-arm study of the anti- $\alpha 5 \beta 1$  integrin antibody volociximab as monotherapy in patients with platinum-resistant advanced epithelial ovarian or primary peritoneal cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 121(2): 273-279. DOI:10.1016/j.ygyno.2010.12.362.

[收稿日期] 2024-04-27

[修回日期] 2025-03-12

[本文编辑] 党瑞山