

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.09.003

· 基础研究 ·

COX17促进胃癌SGC-7901细胞增殖、迁移和侵袭的初步研究

杨丹¹,熊心芽²,廖聪慧²,陈洁²,孙杭杭²,韩然³(1. 贵州省人民医院 检验科,贵州 贵阳 550002;2. 遵义医科大学 研究生院,贵州 遵义 563000;3. 贵州省人民医院 金仓路门诊部,贵州 贵阳 550002)

[摘要] **目的:**探讨细胞色素c氧化酶铜伴侣蛋白17(COX17)在胃癌中的表达及其对胃癌细胞恶性生物学行为的调控作用。**方法:**运用TIMER、UALCAN、TCGA、HPA、Kaplan-Meier Plotter数据库,分析COX17基因在泛癌、胃癌及正常胃组织中的表达差异及其与胃癌临床病理特征和预后的关系;通过STRING数据库构建COX17蛋白质相互作用网络并进行GO功能注释与KEGG通路分析;通过TIMER数据库分析COX17表达水平与免疫细胞浸润程度的相关性。采用慢病毒系统构建稳定敲低或过表达COX17的SGC-7901细胞,Western blotting法验证COX17敲低与过表达效率。通过细胞计数法检测稳转细胞模型增殖能力,Transwell细胞侵袭实验评估细胞侵袭能力;划痕愈合实验检测细胞迁移能力。**结果:**数据库分析显示胃癌组织及细胞中COX17 mRNA呈高表达;COX17 mRNA高表达的胃癌患者总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)及进展后生存期(PPS)更长;COX17及其相关基因主要参与线粒体细胞色素c氧化酶、电子传递链等功能,富集于非酒精性脂肪性肝病、氧化磷酸化、产热等KEGG通路;COX17表达水平与CD4⁺T细胞、巨噬细胞浸润呈负相关。成功构建稳定敲低或过表达COX17的胃癌细胞。功能实验表明,敲低COX17可显著抑制胃癌细胞增殖、侵袭和迁移(均 $P < 0.0001$);而过表达COX17则产生相反效应(均 $P < 0.0001$)。**结论:**COX17 mRNA在胃癌组织和细胞中高表达,其高表达与胃癌患者较好的生存预后相关;但体外功能实验显示COX17可促进胃癌SGC-7901细胞增殖、侵袭和迁移。COX17在胃癌中的作用可能具有复杂性,其临床预后意义与体外恶性表型调控之间的差异尚需进一步研究。

[关键词] 生物信息学分析;细胞色素c氧化酶铜伴侣蛋白17;胃癌;恶性生物学行为

[中图分类号] R735.2;R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)09-0951-09

COX17 regulates the proliferation, migration and invasion of SGC-7901 gastric cancer cells: a preliminary study

Yang Dan¹, Xiong Xinya², Liao Conghui², Chen Jie², Sun Hanghang², Han Ran³ (1. Department of Clinical Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China; 2. Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China; 3. Jincang Road Outpatient Clinic, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of cytochrome c oxidase copper chaperone 17 (COX17) in gastric cancer and its regulatory effects on the malignant biological behaviors of gastric cancer cells. **Methods:** The TIMER, UALCAN, TCGA, HPA, and Kaplan-Meier Plotter databases were used to analyze the expression differences of COX17 in pan-cancers, gastric cancer, and normal gastric tissues as well as its association with the clinicopathological characteristics and prognosis of gastric cancer patients. The COX17 protein interaction network was constructed using the STRING database followed by Gene Ontology (GO) annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses. TIMER was used to investigate the correlation between COX17 expression and immune cell infiltration levels. SGC-7901 gastric cancer cell models with stable COX17 knockdown or overexpression were established using a lentiviral system, and the efficiency of COX17 regulation was verified by Western blotting. Cell proliferation was evaluated by cell counting; invasion ability was assessed by Transwell assay and cell migration ability was detected by wound healing assay. **Results:** Database analysis revealed elevated expression of COX17 mRNA in gastric cancer tissues and cell lines. Patients with high COX17 mRNA expression exhibited longer overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and post-progression survival (PPS). COX17 and its associated genes are primarily involved in mitochondrial cytochrome c oxidase activity and electron transport chain-related functions, and are enriched in signaling pathways including non-alcoholic fatty liver disease, oxidative phosphorylation, and thermogenesis. COX17 expression showed a negative correlation with CD4⁺T cell and macrophage

[基金项目] 国家自然科学基金(81960536);贵州省科技厅项目(黔科合基础[2020]1Y379,黔科合基础[2020]1Y340)

[作者简介] 杨丹(1984—),女,博士,副主任技师

[通信作者] 韩然(扫码获取作者通信方式)



infiltration. Functional assays demonstrated that knockdown of COX17 significantly suppressed gastric cancer cell proliferation, invasion, and migration (all $P < 0.0001$), whereas overexpression of COX17 produced the opposite effects ($P < 0.0001$). **Conclusion:** COX17 mRNA is highly expressed in gastric cancer and its high expression is associated with a favorable prognosis in gastric cancer patients. However, *in vitro* functional assays showed that COX17 promotes the proliferation, invasion, and migration of SGC-7901 gastric cancer cells. The role of COX17 in gastric cancer may be complex, and the discrepancy between its clinical prognostic significance and its *in vitro* malignant phenotype-regulating effects warrants further investigation.

[Key words] bioinformatics analysis; cytochrome c oxidase copper chaperone 17 (COX17); gastric cancer; malignant biological behavior

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(9): 951-959. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2026.09.003]

胃癌是全球高发恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率均位居消化道肿瘤前列,严重威胁人类生命健康^[1]。据统计^[2-3],中国胃癌患者数量占全球总病例数的44%,5年生存率仅为35.2%,远低于发达国家水平,疾病负担极为沉重。更值得警惕的是,预计到2050年,中国胃癌新发病例数将达到279 707例,防控形势愈发严峻。目前胃癌临床治疗仍以手术、放化疗为主要手段。免疫治疗等新型疗法虽已取得一定进展,但受限于耐药性、不良反应显著及适用人群有限等不足,整体疗效仍不理想。因此,深入挖掘胃癌发生发展的核心分子机制,研发高效低毒的新型抗肿瘤药物,已成为当前胃癌研究领域亟待突破的关键科学问题^[4]。

细胞色素c氧化酶铜伴侣蛋白17(cytochrome c oxidase copper chaperone 17, COX17)作为一种关键的铜转运蛋白,在肿瘤发生发展中的作用逐渐受到关注。已有研究^[5-6]表明,COX17参与细胞色素c氧化酶组装及线粒体铜转运,提示其可能与肿瘤细胞的增殖、侵袭与迁移等恶性生物学行为密切相关。然而,COX17对胃癌细胞恶性生物学行为的具体调控作用,以及其介导线粒体功能影响胃癌进展的潜在分子机制,目前尚未完全阐明^[7]。

本研究聚焦COX17基因,基于公共数据库挖掘,通过生物信息学分析COX17在泛癌及胃癌组织中的表达水平、与免疫细胞浸润的相关性、对胃癌患者生存预后的影响及蛋白相互作用网络。通过构建稳定敲低与过表达COX17的细胞模型,开展体外功能实验,解析COX17在胃癌细胞恶性生物学行为中的调控作用,旨在阐明COX17在胃癌发生发展中的生物学功能,为胃癌精准治疗提供新的分子靶点与理论依据,并为优化胃癌诊疗策略、改善患者预后奠定实验基础。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂来源

人胃癌细胞SGC-7901由重庆医科大学馈赠,COX17敲低或过表达慢病毒由上海吉凯基因医学科技股份有限公司构建扩增,DMEM完全培养基、基质

胶购自美国Thermo Fisher公司,0.25%胰蛋白酶、FBS购自美国Gibco公司,COX17抗体购自美国Abcam公司, β -actin抗体购自美国CST公司,结晶紫染色液(0.1%)购自北京索莱宝科技有限公司,特超敏ECL化学发光试剂盒购自美国MCE公司。

1.2 生物信息学分析

TIMER数据库在线检索COX17在泛癌组织中的表达并分析COX17与免疫浸润细胞的相关性。通过“DiffExp”模块分析COX17在不同肿瘤组织及正常组织中的表达差异;通过“Survival”模块,采用校正肿瘤纯度后的偏Spearman相关分析检验,评估COX17表达与B细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突状细胞浸润水平的相关性。

利用UALCAN数据库分析胃癌组织中COX17 mRNA表达水平。通过UCSC XENA平台获取经Toil流程标准化处理的TCGA及GTEx RNA-seq TPM数据,提取胃腺癌及正常胃组织表达数据,并采用R语言进行统计分析与可视化。TCGA及GTEx数据集包括正常胃组织210例和胃腺癌组织414例。

HPA数据库观察胃癌细胞系中COX17的表达。Kaplan-Meier Plotter数据库的胃癌数据集在线分析COX17基因高表达的胃癌患者的总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和进展后生存期(post-progression survival, PPS)的相关性。

利用STRING数据库12.0版构建COX17蛋白互作网络,并筛选其直接互作蛋白进行功能富集分析。通过STRING Functional Enrichment模块,分别进行基因本体(Gene Ontology, GO)生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)注释以及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,采用Benjamini-Hochberg方法进行多重检验校正,以错误发现率(false discovery rate, FDR) < 0.05定义显著富集。主要数据库网址见表1。

1.3 慢病毒系统构建稳定敲低或过表达 COX17 的 SGC-7901 细胞

胃癌 SGC-7901 细胞使用含 10% FBS 和 1% 青霉素-链霉素的 DMEM 完全培养基, 在 37 ℃、5% CO₂ 及饱和湿度环境恒温培养箱中进行培养。待 SGC-7901 细胞生长至对数生长期时, 加入慢病毒感染, 12 h 后更换新鲜完全培养基。继续培养 72 h 后, 加入嘌呤霉素筛选获得稳定感染细胞, 将敲低 COX17 的细胞分别命名为 shCOX17-1 组、shCOX17-2 组、shCOX17-3 组, 对照组命名为 shRNA-NC 组, 过表达 COX17 的细胞命名为 OE 组, 空载体对照细胞命名为 Vector 组, 不做任何处理的细胞命名为 NC 组。

表 1 数据库网址

数据库名称	网址
TCGA 数据库	https://portal.gdc.cancer.gov/
TIMER 数据库	https://cistrome.shinyapp.io/timer
UALCAN 数据库	http://ualcan.path.uab.edu/analysis.html
HPA 数据库	https://www.proteinatlas.org/
Kaplan-Meier Plotter 数据库	https://kmplot.com/analysis/
STRING 数据库	https://cn.string-db.org/

1.4 Western blotting 法验证 SGC-7901 细胞 COX17 敲低和过表达效率

RIPA 裂解法提取各组细胞总蛋白, BCA 法定量后取等量蛋白行 SDS-PAGE 分离, 湿转法将蛋白转移至 PVDF 膜; PVDF 膜用 1 × TBST 浸泡 5 min, 加入快速封闭液于室温封闭 50 min, 分别加入抗 COX17 (1:1 000) 及抗 β-actin (1:1 000) 一抗, 于 4 ℃ 作用过夜, 洗膜后加入相应 HRP 标记二抗 (1:1 000), 于 4 ℃ 作用 2 h, 加入 ECL 显影液显色。ImageJ 软件检测蛋白条带灰度值, 以 β-actin 为内参, 计算 COX17 相对表达量。

1.5 显微镜计数法检测 COX17 表达水平对 SGC-7901 细胞增殖能力的影响

将 COX17 过表达细胞 (OE 组)、空载体对照组细胞 (Vector 组)、COX17 敲低细胞 (shCOX17-1 组、shCOX17-2 组和 shCOX17-3 组) 及阴性对照组细胞 (shRNA-NC 组) 消化重悬并计数, 按 3 000 个/孔的密度接种于 6 孔板中培养。分别于培养 24 和 48 h 时置于倒置显微镜下观察细胞, 并使用 ImageJ 软件进行细胞计数。

1.6 Transwell 实验检测 COX17 对胃癌细胞侵袭能力的影响

将各组细胞消化后使用无血清培养基重悬, 以每孔 1 500 个细胞接种于预铺基质胶的 Transwell 小室的上室, 下室加入含 10% FBS 的完全培养基, 每组

设 3 个复孔。细胞于 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中培养 24 h。取出 Transwell 小室, 吸弃培养基, PBS 洗涤 2 次, 棉签轻轻擦除 Transwell 膜上表面未侵袭的细胞。加入 4% 多聚甲醛, 让小室底面浸入溶液中固定 15~20 min。弃上室液体, PBS 清洗 2 次, 使用 0.1% 结晶紫染液染色 20 min 后, 蒸馏水清洗小室内 2 次去除多余染料并自然晾干。倒置显微镜下随机选取 5 个视野观察并拍照, 使用 ImageJ 软件计数单个视野下侵袭细胞数量。

1.7 划痕愈合实验检测 COX17 对胃癌细胞迁移能力的影响

将各组细胞按 5 000 个/孔的密度接种于 6 孔板, 待细胞汇合度达 90% 左右时, 使用无菌 200 μL 移液器吸头在单层细胞上垂直划痕。PBS 轻柔冲洗去除脱落细胞, 更换为含 1% FBS 的低血清培养基继续培养。分别于划痕后第 0 h 和 24 h, 在倒置显微镜下对同一位置进行拍照, ImageJ 软件测量 0 h 和 24 h 划痕面积 (记为 A_0 和 A_{24})。划痕愈合率计算公式: 划痕愈合率 = $(A_0 - A_{24})/A_0 \times 100\%$ 。每个样本随机选取至少 3 个独立视野, 以划痕愈合率反映细胞迁移能力。

1.8 统计学处理

GraphPad Prism 10.0 软件对实验数据进行统计分析。每组实验重复 3 次。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较时, 采用 t 检验; 3 组及以上比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA); 针对多个组别间的两两比较, 采用 SNK 法。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 COX17 mRNA 在泛癌及胃癌中高表达

TIMER 数据库在线检索 COX17 mRNA 在泛癌组织中的表达, 结果 (图 1A) 显示, COX17 mRNA 在常见恶性肿瘤中表达水平普遍增高。其中, 与正常胃组织相比, COX17 mRNA 在胃癌组织中的表达水平显著增加 ($P < 0.05$)。

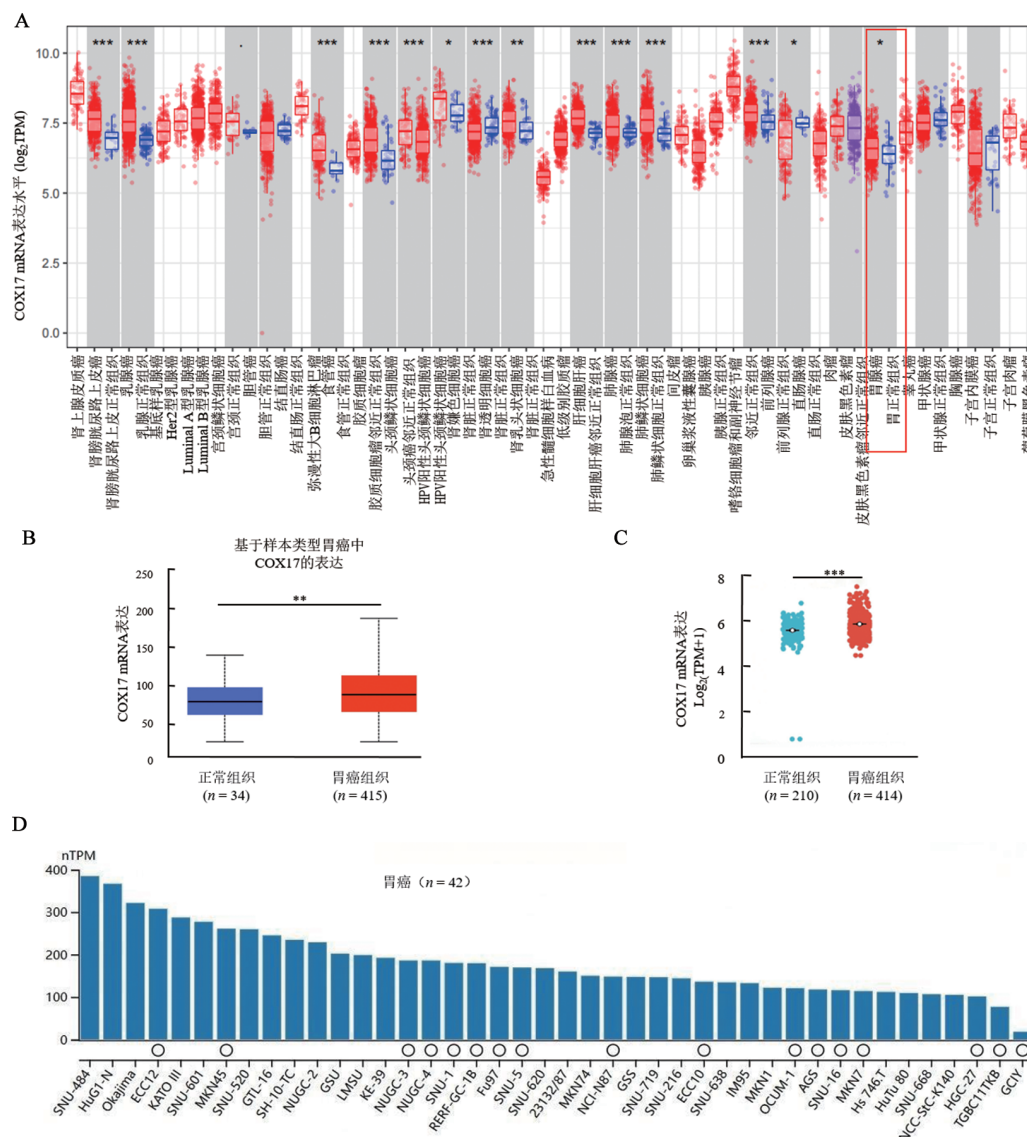
同时, UALCAN 数据库检索结果也显示, 与正常胃组织比较, 胃癌组织中 COX17 mRNA 的表达水平显著上调 (图 1B, $P < 0.01$)。进一步对 TCGA 数据库中的胃癌数据进行分析, 结果 (图 1C) 显示, 胃癌组织中 COX17 mRNA 的表达水平显著高于正常胃组织 ($P < 0.001$)。此外, HPA 数据库显示, COX17 在 42 个胃癌细胞系中均有不同程度的表达 (图 1D)。

2.2 COX17 高表达与胃癌患者的临床病理特征相关

UALCAN 数据库在线工具分析不同临床病理特征胃癌患者中 COX17 的表达情况, 进一步按照肿瘤组织学分级进行分析发现, 与正常胃组织相比, 2 级

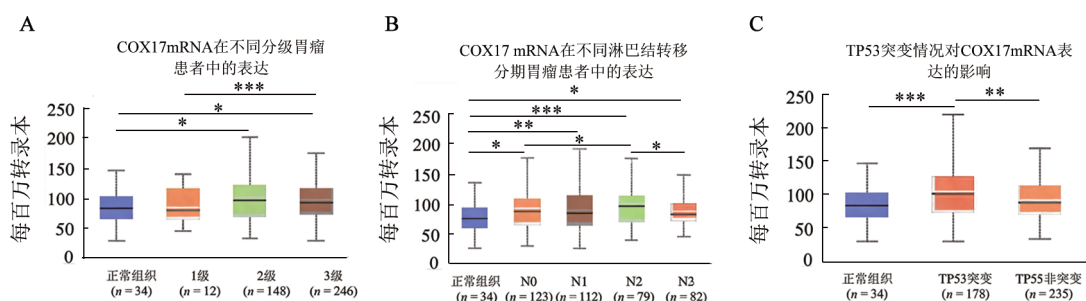
和3级胃癌组织中的COX17表达显著增加($P < 0.05$),且3级胃癌组织中COX17表达水平显著高于1级(图2A, $P < 0.001$)。而无论是否发生淋巴结转移,胃癌组织中COX17的表达水平均显著高于正常胃组

织(图2B, $P < 0.05$)。与正常胃组织相比,TP53突变型胃癌患者的COX17表达增加,并且TP53突变型胃癌患者的COX17表达量显著高于TP53野生型胃癌患者(图2C, $P < 0.01$)。



A:COX17 mRNA在人体正常组织和常见恶性肿瘤中的表达情况;B:UALCAN数据库检索COX17 mRNA在胃癌组织中的表达;C:TCGA数据库非配对样本中COX17 mRNA的表达;D:HPA数据库分析胃癌细胞中COX17的表达情况。 $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$ 。

图1 COX17 mRNA在泛癌及胃癌组织、细胞中表达情况



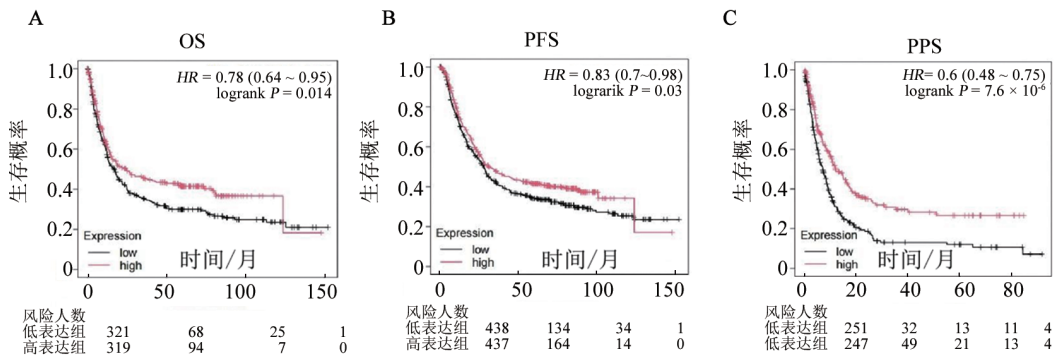
A:COX17 mRNA在不同分级胃癌患者中的表达情况;B:COX17 mRNA在不同淋巴结转移分期胃癌患者中的表达情况;C:TP53突变情况对COX17 mRNA表达的影响。 $*P < 0.05$; $**P < 0.01$; $***P < 0.001$ 。

图2 COX17 mRNA在胃癌患者不同分组中的表达

2.3 COX17 与胃癌患者生存预后的关系

通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库进一步分析 COX17 表达水平与胃癌患者预后的关系, 结果(图3)显示, COX17 高表达的胃癌患者的 OS ($P < 0.05$)、

PFS ($P < 0.05$) 和 PPS ($P < 0.001$) 均显著长于 COX17 低表达的患者。上述结果表明, COX17 的表达水平与胃癌患者预后显著相关, 且 COX17 高表达提示胃癌患者生存预后较好。



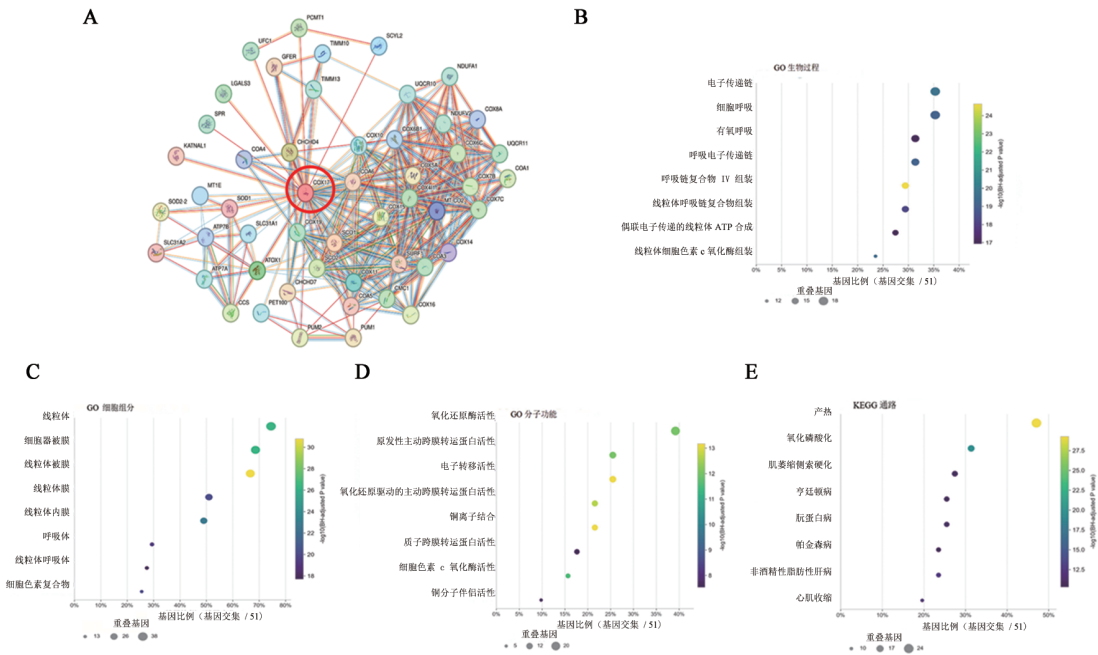
A: COX17 表达与胃癌患者 OS 的相关性; B: COX17 表达与胃癌患者 PFS 的相关性; C: COX17 表达与胃癌患者 PPS 的相关性。

图3 COX17 表达水平与胃癌患者 OS、PFS 和 PPS 的相关性

2.4 COX17 蛋白互作网络及功能富集分析

通过 STRING 数据库在线分析 COX17 蛋白相互作用网络, 筛选与 COX17 直接互作的 50 个蛋白, 并进行功能富集分析。如图4A所示, COX17 互作网络包含 51 个蛋白和 294 条相互作用关系。GO 富集分析显示, COX17 及其互作蛋白主要富集于线粒体呼吸链复合体 IV 装配、电子传递链及细胞色素 c 氧化酶装配等 BP (图4B)。在 CC 方面, 相关蛋白主要定

位于线粒体、线粒体包膜和线粒体内膜(图4C)。MF 分析显示, COX17 及其相关蛋白主要涉及电子转移活性、铜离子结合和细胞色素 c 氧化酶活性(图4D)。KEGG 通路富集分析结果显示, COX17 互作蛋白共富集于 12 条信号通路, 其中产热和氧化磷酸化通路最为显著(图4E)。以上结果提示, COX17 可能参与调控线粒体呼吸链复合体组装及氧化磷酸化相关能量代谢过程, 并可能与胃癌进展及预后相关。



A: COX17 相互关联的蛋白网络图; B~E: COX17 及其相关基因的 GO 分析及 KEGG 通路富集。

图4 COX17 和相关基因的 GO 功能注释和 KEGG 通路富集

2.5 COX17 mRNA 与免疫细胞浸润的相关性分析

通过 TIMER 数据库分析 COX17 表达与 6 种浸润

性免疫细胞的相关性, 结果(图5)显示, COX17 mRNA 表达水平越高, CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞的浸

润水平越低($P < 0.05$),而与肿瘤纯度及中性粒细胞、B细胞等免疫细胞的浸润水平无相关性。

2.6 COX17促进胃癌细胞增殖与侵袭能力

Western blotting法检测结果(图6A、B)显示,成功构建稳定敲低或过表达COX17的细胞。检测敲低和过

表达COX17的胃癌细胞在培养24和48 h时的生长能力,结果(图6C、E)显示,与Vector组相比,COX17过表达组胃癌细胞数量显著增多;与shRNA-NC组相比,COX17敲低组胃癌细胞数量显著减少(均 $P < 0.0001$)。结果表明,COX17促进胃癌细胞的增殖。

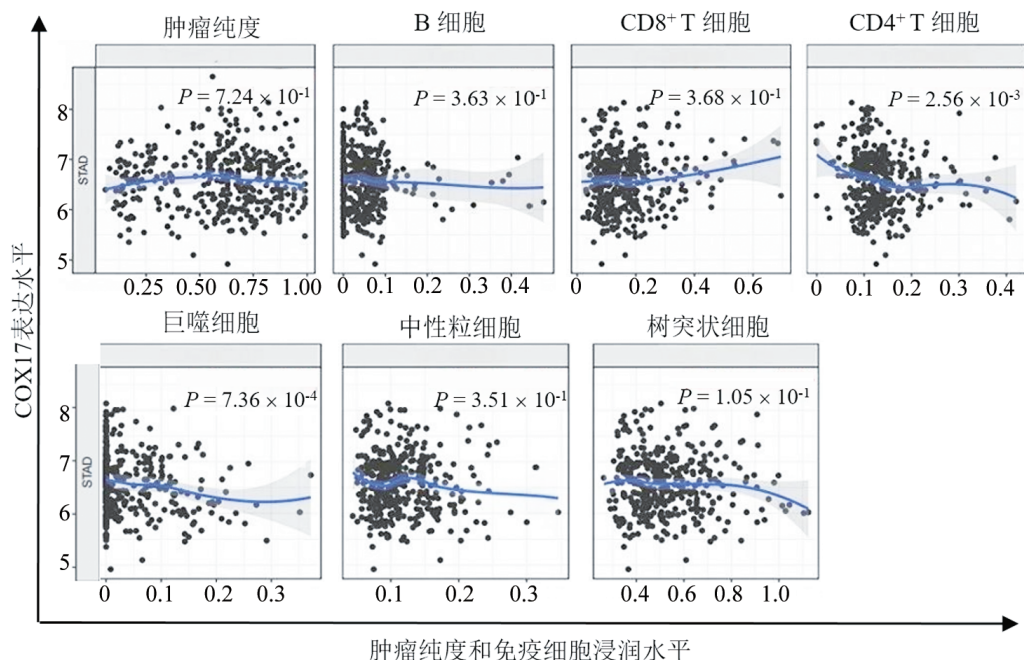


图5 COX17与免疫细胞浸润的相关性分析

Transwell侵袭实验结果(图6D、F)显示,在培养24 h时,与Vector组相比,COX17过表达组侵袭细胞数量明显增加;与shRNA-NC组相比,COX17敲低组侵袭细胞数量减少(均 $P < 0.0001$)。以上结果说明,COX17能促进胃癌细胞侵袭。

2.7 COX17促进胃癌细胞迁移能力

细胞划痕愈合实验结果(图7)显示,在培养24 h时,与Vector组相比,COX17过表达组划痕愈合率显著升高;与shRNA-NC组相比,COX17敲低组划痕愈合率显著降低(均 $P < 0.0001$)。结果表明,COX17可促进胃癌细胞迁移。

3 讨论

胃癌是全球高发消化道恶性肿瘤,高发病率、高死亡率及低生存率给临床诊疗带来严峻挑战,挖掘新的分子靶点及调控机制对胃癌精准防治具有重要意义^[1]。铜离子稳态失衡与肿瘤发生发展密切相关,铜转运蛋白可通过调控胞内铜离子浓度及下游信号通路,参与肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭转移等恶性生物学行为调控^[8]。COX17是由69个氨基酸组成、分子量约为8 200的酸性铜伴侣蛋白,含保守CCXC功能模体,主要定位于细胞质与线粒体膜间隙,参与线

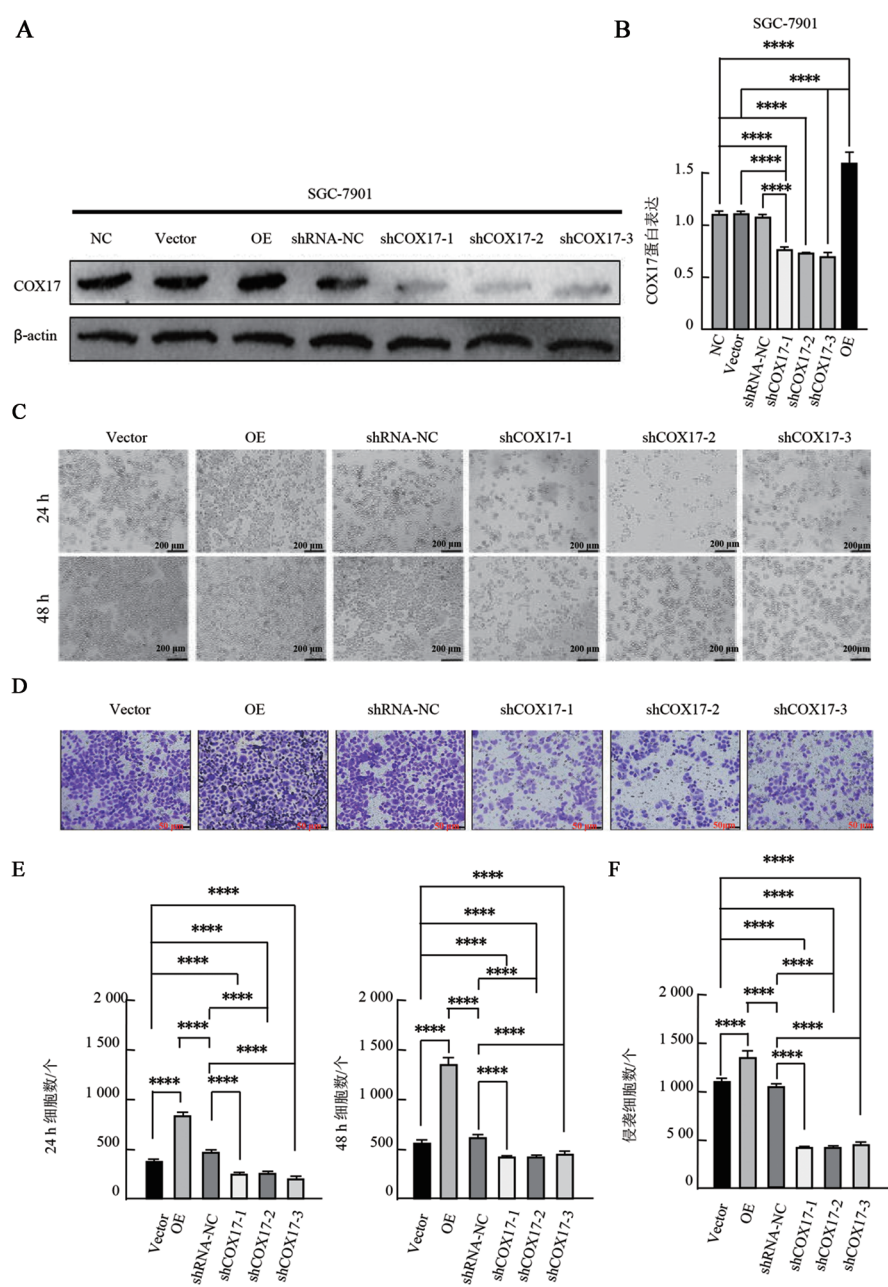
粒体电子传递链核心复合物细胞色素c氧化酶的组装,对维持线粒体结构与功能稳态至关重要^[5-6,9-10]。目前关于COX17在胃癌中的表达特征、生物学功能及分子调控机制尚不清楚。

本研究整合TIMER、UALCAN、TCGA、HPA、Kaplan-Meier Plotter及STRING公共数据库,系统分析COX17在泛癌及胃癌组织中的表达谱、临床病理关联、预后价值、蛋白互作与功能富集,并结合TIMER数据库解析COX17与肿瘤免疫浸润的相关性;同时通过构建COX17稳定敲低与过表达胃癌SGC-7901细胞模型,开展体外功能实验,明确COX17对胃癌细胞增殖、迁移及侵袭等恶性生物学行为的调控作用,为阐释胃癌发病机制和筛选潜在治疗靶点提供实验支撑。

生物信息学分析结果显示,COX17 mRNA在多种人类恶性肿瘤中普遍高表达,在胃癌组织中表达显著上调。生存分析提示,COX17高表达胃癌患者OS、PFS及PPS均明显延长,提示COX17高表达与胃癌患者较好预后相关。这一结果与体外功能实验中COX17促进胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的表型并不完全一致,提示COX17在胃癌中的作用可能具有复杂性。一方面,COX17作为线粒体细胞色素c氧化酶组装关键因子,其

高表达可能反映线粒体呼吸链功能相对完整、氧化磷酸化能力较强;在某些肿瘤中,氧化磷酸化活性较高的肿瘤可能分化程度较好、侵袭性较低,从而表现为较好的临床预后^[1]。另一方面,数据库生存分析受到队列来源、治疗背景、肿瘤分期构成、COX17 表达阈值选择及随访时间等因素影响,尚不能完全等同于 COX17 在胃癌发生发展中的直接作用。此外,COX17 在不同胃癌亚型、不同微环境背景下可能发挥不同甚至相反的生物学功能,仍需进一步研究加以阐明。GO 富集分析显

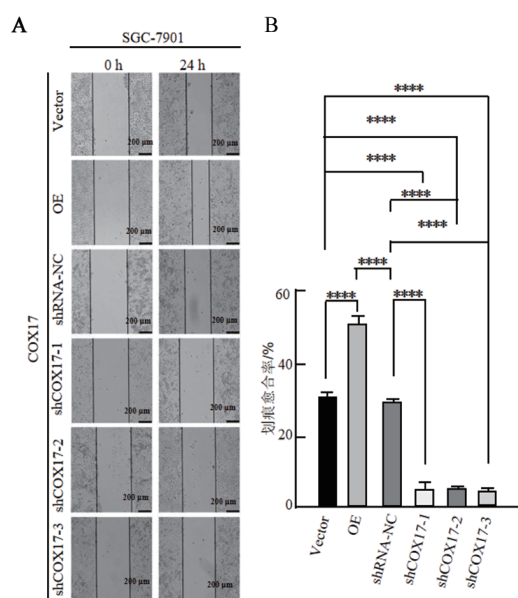
示,COX17 及其互作蛋白主要涉及线粒体呼吸链复合体 IV 装配、电子传递链等生物学过程;KEGG 分析显示相关蛋白主要富集于非酒精性脂肪性肝病、氧化磷酸化及产热通路,提示 COX17 可能通过调控线粒体能量代谢参与胃癌进展。肿瘤免疫微环境分析发现,COX17 表达与 CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞浸润呈负相关;提示 COX17 可能通过影响肿瘤浸润免疫细胞重塑免疫微环境,进而调控胃癌恶性进程,有望成为胃癌免疫干预的潜在靶点。



A: Western blotting 法检测 COX17 慢病毒感染胃癌细胞后 COX17 的蛋白表达情况;B: COX17 蛋白相对表达量定量分析;C: 敲低或过表达 COX17 对胃癌细胞增殖能力的影响,标尺为 200 μ m;D: 敲低或过表达 COX17 对胃癌细胞侵袭能力的影响,标尺为 50 μ m;E: 敲低或过表达 COX17 后,胃癌细胞在培养 24 h 和 48 h 细胞数量变化;F: 敲低或过表达 COX17 后,胃癌细胞侵袭数量统计分析图。

**** $P < 0.0001$ 。

图6 COX17 促进胃癌细胞的增殖与侵袭



A: 敲低或过表达COX17对胃癌细胞迁移能力的影响; B: 各组细胞24 h划痕愈合率统计分析图。**** $P < 0.0001$ 。

图7 COX17促进胃癌细胞迁移

本研究进一步通过慢病毒载体成功构建COX17敲低与过表达稳定细胞株, Western blotting法验证COX17敲低和过表达效率, 为后续功能实验奠定基础。敲低COX17可显著抑制胃癌细胞增殖, 过表达则明显促进细胞增殖, 表明COX17具有促癌作用。该表达趋势与肺癌等肿瘤研究相符, 且COX17在不同肿瘤中表达存在组织异质性, 提示其生物学功能具有肿瘤特异性^[12-13]。但需注意, 体外促增殖效应并不能直接等同于临床预后不良, 其与临床生存分析结果之间的关系仍需进一步探讨。

肿瘤侵袭迁移是胃癌远处转移、影响患者预后的核心环节^[14]。Transwell侵袭与划痕实验结果一致共同表明, 敲低COX17显著削弱胃癌细胞侵袭、迁移能力; 过表达COX17则明显增强细胞运动与侵袭潜能。已有研究^[15-17]表明, 铜稳态调控与上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及肿瘤侵袭迁移相关, 据此我们推测COX17可能通过调控EMT通路影响胃癌细胞恶性生物学行为, 后续可通过检测EMT标志蛋白进一步验证该调控轴。但该体外表型与临床预后分析结果之间的差异, 提示COX17在胃癌中的功能可能受多种因素影响。

线粒体能量代谢重编程是肿瘤的重要特征^[18]。COX17作为线粒体细胞色素c氧化酶组装关键因子, 与呼吸链复合物IV活性及线粒体功能稳态密切相关^[19-20]。结合本研究富集结果, 推测COX17可能通过调控线粒体结构功能与氧化磷酸化代谢, 进而影响胃癌细胞增殖、凋亡及侵袭迁移, 后续可从线粒体膜电位、细胞色素c释放、凋亡相关蛋白及呼吸链酶活

性等方面深入阐释其机制。值得注意的是, COX17高表达在临床预后分析中提示预后良好, 提示其线粒体调控作用在胃癌中可能具有双向性或背景依赖性。

本研究仍存在一定局限性: 仅开展体外细胞功能实验, 缺乏体内动物模型验证, 无法完全模拟体内微环境中COX17对胃癌成瘤及转移的作用; 仅明确COX17对胃癌恶性表型的影响, 尚未深入解析其下游信号通路及是否依赖铜离子稳态、PI3K/Akt、MAPK等经典通路; 未扩大临床样本验证COX17表达与胃癌分期、分化、淋巴结转移及预后的临床关联。此外, 本研究生存分析结果与体外功能实验结果存在一定差异, 后续可通过构建裸鼠异种移植瘤及转移模型、开展通路机制验证、扩充临床样本验证, 完善本研究结论。

综上, 本研究显示COX17 mRNA在胃癌中高表达, 其高表达与胃癌患者较好生存预后相关; 但体外功能证实COX17可促进SGC-7901胃癌细胞增殖、迁移与侵袭。二者方向不完全一致, 提示COX17在胃癌中可能具有复杂的双重作用; 其作用机制可能与调控线粒体能量代谢、重塑肿瘤免疫微环境及潜在介导EMT进程有关。COX17有望成为胃癌预后评估的候选标志物及潜在治疗靶点, 但其临床预后意义与体外功能调控之间的差异仍需通过扩大临床样本、开展体内实验及多细胞系验证进一步阐明。

[参考文献]

- 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.
- He F F, Wang S M, Zheng R S, et al. Trends of gastric cancer burdens attributable to risk factors in China from 2000 to 2050[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 44: 101003. DOI:10.1016/j.lanwpc.2023.101003.
- Zeng H M, Zheng R S, Sun K X, et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021: a multicenter, population-based study[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(3): 203-213. DOI:10.1016/j.jncc.2024.06.005.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- Horng Y C, Cobine P A, Maxfield A B, et al. Specific copper transfer from the Cox17 metallochaperone to both Sco1 and Cox11 in the assembly of yeast cytochrome c oxidase[J]. J Biol Chem, 2004, 279(34): 35334-35340. DOI:10.1074/jbc.M404747200.
- Heaton D N, George G N, Garrison G, et al. The mitochondrial copper metallochaperone Cox17 exists as an oligomeric, polycopper complex[J]. Biochemistry, 2001, 40(3): 743-751. DOI:10.1021/bi002315x.
- 廖聪慧. 去甲泽拉木醛抑制胃癌干细胞干性特征的初步研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.

- [8] Zhao Q W, Qi T G. The implications and prospect of cuproptosis-related genes and copper transporters in cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1117164. DOI:10.3389/fonc.2023.1117164.
- [9] Vanišová M, Burská D, Křížová J, et al. Stable COX17 downregulation leads to alterations in mitochondrial ultrastructure, decreased copper content and impaired cytochrome c oxidase biogenesis in HEK293 cells[J]. *Folia Biol (Praha)*, 2019, 65(4): 181-187. DOI:10.14712/fb2019065040181.
- [10] Cobine P A, Ojeda L D, Rigby K M, et al. Yeast contain a non-proteinaceous pool of copper in the mitochondrial matrix[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(14): 14447-14455. DOI:10.1074/jbc.M312693200.
- [11] Ooi A, Kim J, Tan M, et al. High expression of oxidative phosphorylation genes predicts improved survival in squamous cell carcinomas of the head and neck and lung[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 6380. DOI:10.1038/s41598-020-63448-z.
- [12] Suzuki C, Daigo Y, Kikuchi T, et al. Identification of COX17 as a therapeutic target for non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21): 7038-7041.
- [13] Blockhuys S, Celauro E, Hildesjö C, et al. Defining the human copper proteome and analysis of its expression variation in cancers [J]. *Metallomics*, 2017, 9(2): 112-123. DOI:10.1039/C6MT00202A.
- [14] Novikov N M, Zolotaryova S Y, Gautreau A M, et al. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 102-114. DOI:10.1038/s41416-020-01149-0.
- [15] Poursani E M, Mercatelli D, Raninga P, et al. Copper chelation suppresses epithelial-mesenchymal transition by inhibition of canonical and non-canonical TGF- β signaling pathways in cancer[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):132. DOI:10.1186/s13578-023-01083-7.
- [16] Amin A, Alyahyae M, Xie Y Q, et al. Editorial: molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1088205. DOI: 10.3389/fonc.2022.1088205.
- [17] 王议贤, 欧崇阳, 郝璐, 等. 铜转运蛋白 1 介导的铜死亡途径及其在肿瘤治疗中的潜在价值[J]. *海军军医大学学报*, 2025, 46(8): 1055-1061. DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20240789.
- [18] Porporato P E, Filigheddu N, Pedro J M B, et al. Mitochondrial metabolism and cancer[J]. *Cell Res*, 2018, 28(3): 265-280. DOI: 10.1038/cr.2017.155.
- [19] Rak M, Bénit P, Chrétien D, et al. Mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency[J]. *Clin Sci*, 2016, 130(6): 393-407. DOI: 10.1042/CS20150707.
- [20] Zhu S Y, Zhou W Q, Niu Y Y, et al. COX17 restricts renal fibrosis development by maintaining mitochondrial copper homeostasis and restoring complex IV activity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 2091-2102. DOI:10.1038/s41401-023-01098-3.

[收稿日期] 2026-05-20

[修回日期] 2026-08-19

[本文编辑] 邢一凡