



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.010
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.010
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(4):481-489.

· 基础研究 ·

Bcl-2 转录抑制因子 1 在胃癌中的表达及其生物学功能

赵馨旭^{1,2}, 黄林生¹, 刘佳玲², 韩俊祥², 余惠凡², 李飞^{1,2}

(1. 湖北医药学院药学院, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北医药学院附属太和医院肝胆胰外科, 湖北 十堰 442000)

摘要

背景与目的: 失巢凋亡效应分子 Bcl-2 转录抑制因子 1 (Bit1) 在胃癌组织中存在异常表达, Bit1 在胃癌中功能及作用机制如何值得研究。本研究旨在进一步观察 Bit1 在胃癌组织中的表达, 并初步分析其对胃癌细胞生物学行为的影响。

方法: 用 Western blot 检测 20 例原发性胃癌患者癌组织及癌旁组织手术标本中 Bit1 蛋白的表达; 将胃癌 BGC-803 细胞分别转染 Bit1 shRNA 慢病毒载体或空病毒载体后, 以无处理的野生型 BGC-803 细胞为空白对照, 用细胞免疫荧光实验验证转染效率与 Bit1 沉默效果, 并分别用细胞划痕实验、Transwell 侵袭实验、细胞增殖实验及 TUNEL 实验检测细胞侵袭、迁移、增殖及凋亡情况。

结果: Western blot 结果显示, 与对应癌旁组织比较, Bit1 在胃癌组织中蛋白表达水平明显上调 ($P < 0.01$)。免疫荧光结果显示, 转染成功且 Bit1 被有效沉默。细胞行为学实验显示, 与空白对照细胞比较, 转染 Bit1 shRNA 后的 BGC-803 细胞的划痕愈合率明显降低、侵袭细胞数量明显减少、细胞增殖活性明显减弱、晚期凋亡细胞数明显增加 (均 $P < 0.05$); 转染空载体的 BGC-803 细胞以上细胞行为学指标与空白对照细胞间的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

结论: Bit1 在胃癌中表达上调, 并与胃癌细胞的恶性生物学行为密切相关, 其有可能是与胃癌发生、发展、预后相关联的生物标志物及潜在治疗靶点。

关键词

胃癌; Bcl-2 转录抑制因子 1; 肿瘤浸润; 细胞凋亡

中图分类号: R735.2

Expression of Bcl-2 transcription inhibitor 1 in gastric cancer and its biological function

ZHAO Xinxu^{1,2}, HUANG Linsheng¹, LIU Jialing², HAN Junxiang², YU Huifan², LI Fei^{1,2}

(1. School of Pharmaceutic Science, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract

Background and Aims: Anoikis effector Bcl-2 transcription inhibitor 1 (Bit1) is abnormally expressed in gastric cancer tissue, the function and mechanism of Bit1 in gastric cancer is worth studying. This study was conducted to further examine the expression of Bit1 in gastric cancer tissue, and present a

基金项目: 湖北省卫健委青年人才基金资助项目 (WJ2021Q010); 湖北省教育厅科学研究计划基金资助项目 (D20192101); 湖北省十堰市科技局引导性科研基金资助项目 (19Y13); 湖北医药学院人才启动金基金资助项目 (2018QDJZR29)。

收稿日期: 2021-09-22; **修订日期:** 2021-12-02。

作者简介: 赵馨旭, 湖北医药学院药学院/湖北医药学院附属太和医院硕士研究生, 主要从事药理学、分子生物学方面的研究。

通信作者: 李飞, Email: piaopodexinlifei@163.com

preliminary analysis of the effects of Bit1 on the biological behavior of gastric cancer cells.

Methods: The expressions of Bit1 in the surgical specimens of gastric cancer and corresponding adjacent tissue from 20 patients with primary gastric cancer were determined by Western blot analysis. In gastric cancer BGC-803 cells after transfection with Bit1 shRNA lentivirus or empty lentivirus vector, with the untreated wild type BGC-803 cells as blank control, the transfection efficiency and Bit1 silencing effect were validated by immunofluorescence assay, and then, the invasion, migration, proliferation and apoptosis were Transwell invasion assay, scratch wound assay, CCK-8 assay and TUNEL staining assay, respectively.

Results: The results of Western blot showed that the expression level of Bit1 protein in gastric cancer tissue was significantly up-regulated compared with corresponding adjacent tissues ($P<0.01$). The results of immunofluorescence assay demonstrated the successful transfection and effective Bit1 silencing. The results of series of cellular behavior experiments revealed that the wound-healing rate, number of invaded cells, and proliferation ability were all significantly decreased, while the number of late apoptotic cells was significantly increased in BGC-803 cells with Bit1 shRNA transfection compared with blank control cells (all $P<0.05$); there were no statistical differences in these cellular behavior parameters between BGC-803 cells transfected with empty vector and blank control cells (all $P>0.05$).

Conclusion: The expression level of Bit1 is up-regulated in gastric cancer, and it is closely related to the malignant biological behavior of gastric cancer cells, suggesting that Bit1 may be a biomarker associated with the initiation, progression and prognosis as well as a candidate therapeutic target for gastric cancer.

Key words

Stomach Neoplasms; Bcl-2 Transcription Inhibitor 1; Neoplasm Invasiveness; Apoptosis

CLC number: R735.2

胃癌 (gastric carcinoma, GC) 是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,《CA》杂志全球癌症数据显示:在所有恶性肿瘤中,胃癌发生率列第5位,病死率列第3位,2018年全球胃癌新发病例约为103万例,占癌症新发病例的5.7%,胃癌死亡例约为78万例,占比8.2%^[1]。胃癌起病隐匿,易发生远端转移及复发,患者5年生存率低于30%,超过60%患者确诊时已是中晚期^[2-4]。国家癌症中心最新中国癌症数据^[5]显示:2015年中国新发浸润性癌症病例约392.9万例,癌症死亡病例约233.8万例。尽管2000—2015年,胃癌病死率有所下降,胃癌依旧是癌症死亡的第三大原因,其在男性常见癌症中列第3位,女性中列第5位。《Lancet》全球癌症生存趋势监测报告^[6]指出,在大多数国家中胃癌的5年生存率低于30%,但韩国及日本5年生存率分别为68.9%和60.3%,可能与两国内镜筛查计划相关。因此,提高早期胃癌检出率对患者预后改善极其重要,寻求新的胃癌生物标志物,进一步探究其分子机制,对提高患者预后具有重要意义。

失巢凋亡 (anoikis) 效应分子 Bcl-2 转录抑制因子 1 (Bcl-2 inhibitor of transcription 1, Bit1) 蛋白 C 端含 tRNA 水解酶结构域,被命名为肽基-tRNA 水解酶 2 (peptidyl-tRNA hydrolase 2, PTRH2),其基因编码 179 个氨基酸^[7-8]。可通过下调 Bcl-2 表达发挥非 caspase 依赖型促凋亡功能^[9],影响肿瘤发生发展。已有研究通过免疫组化法初步确定 Bit1 在正常胃组织中低表达,而在胃癌组织、非典型增生组织中表达显著增强,提示 Bit1 可能参与胃癌进展, Bit1 在胃癌中功能及作用机制相关研究值得探讨^[10]。本研究通过检测胃癌患者癌组织及癌旁组织 Bit 蛋白水平明确其表达情况,观察干预胃癌细胞 BGC-803 内源性 Bit1 表达后细胞恶性表型变化,探讨 Bit1 对胃癌细胞生物学行为产生的影响,为 Bit1 成为胃癌患者诊断预后标志物奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集2018年6月—2020年6月湖北医药学院附属太和医院20例原发性胃癌患者(手术前未接受化疗治疗,年龄36~75岁)术后肿瘤组织及对应癌旁组织(距病灶边缘5 cm)。所有患者均签署知情同意书,本研究通过湖北医药学院伦理审查委员会批准(批件编号:2019-TH-051)。

1.2 主要试剂

Cocktail (CST, #5871); RIPA Buffer (CST, #9806); BCA试剂盒(Thermo Scientific, PL212739); β -actin (13E5); Anti-PTRH2 PEPTIDYL-TRNA HYDROLASE antibody (Abcam, ab36990); Rabbit mAb (CST, #4970); Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP) (Abcam, ab97051); 链霉素(Amresco, 美国); 青霉素(BBI Life Sciences, 中国上海); FBS (Gibco, 美国); L-谷氨酰胺(BioDee Biotechnology Co., Ltd, 中国北京); 胰蛋白酶(Amresco, 美国); DMEM培养基(Gibco, 美国); Hepes (Solarbio, 中国北京); 慢病毒、HitransG P 助染剂(Genechem Co., Ltd, 中国上海); 0.3% Triton X-100 (Amresco, 美国); 4%多聚甲醛(山浦化工有限公司, 中国上海); DAPI (Vector, 西班牙); 0.1%结晶紫水溶液(Solarbio, 中国北京); 0.1%Triton X-100 (Amresco, 美国); TUNEL试剂盒(Roche, 瑞士)。

1.3 方法

1.3.1 Western blot检测胃癌患者组织Bit1蛋白表达水平 取25 mg胃癌组织或对应癌旁组织,加入250 μ L裂解液(10 μ L cocktail+240 μ L RIPA),冰上剪碎、匀浆、超声,充分裂解后离心,获得组织总蛋白,采用BCA法进行浓度测定。通过10%SDS-PAGE电泳分离,将蛋白转印到0.22 μ m PVDF膜,5%脱脂牛奶室温封闭2 h后转移至相应一抗(β -actin 1:2 000, Bit1 1:500)、二抗(Goat Anti-Rabbit IgG H&L 1:10 000)孵育,ECL发光液显影,以 β -actin为对照进行光密度值分析。

1.3.2 细胞分组与慢病毒转染 将胃癌细胞BGC-803分为空白对照组(野生型细胞)、空载体组(转染慢病毒空载体)、Bit1 shRNA1组(转染Bit1 shRNA1

慢病毒载体)、Bit1 shRNA2组(转染Bit1 shRNA2慢病毒载体); Bit1 shRNA慢病毒载体及对照慢病毒空载体(框架结构:hU6-MCS-Ubiquitin-EGFP-IRES-puromycin、pGV248/negative-control、pGV248/Bit1-shRNA)的构建由上海吉凯基因化学技术有限公司完成。接种2 mL密度为 4×10^4 个/mL的细胞悬液于六孔板(8×10^4 个/孔),24 h后更换1 mL含相应病毒的助染液[病毒体积=(MOI \times 细胞数目)/病毒滴度]继续培养。病毒感染16 h后换常规培养液,倒置荧光显微镜观察细胞感染效率。

1.3.3 细胞免疫荧光实验 将600 μ L密度为 1×10^5 个/mL的细胞悬液加入4孔腔室载玻片中(6×10^4 个/孔),24 h后用4%多聚甲醛固定,0.3%Triton X-100通透,3%BSA封闭,经500 μ L一抗、荧光兔二抗(1%BSA稀释)孵育后,滴加含防淬灭封片剂的DAPI试剂,使用激光扫描共聚焦显微镜观察,拍照(1 000 \times)。一抗稀释比例:Bit1 (1:300),细胞色素C氧化酶IV (cytochrome c oxidase IV, COX IV) (1:300); 荧光兔二抗稀释比例(1:500)。

1.3.4 细胞划痕实验 6孔板每孔加入1 mL密度 5×10^5 个/mL的单细胞悬液(5×10^5 个/孔),待细胞融合至90%以上,用200 μ L枪头垂直于6孔板背后横线划痕,PBS缓冲液冲洗脱落细胞,加入无血清培养液继续培养。分别在划痕后0、24、48 h,倒置显微镜下观察拍照。划痕愈合率=(La-Lb)/La \times 100% (La为0 h时划痕宽度, Lb为各时间段划痕宽度)

1.3.5 细胞侵袭实验 无血清培养液1:8稀释Matrigel基质胶,取40 μ L加入insert小室内膜面,细胞培养箱中孵育30 min使Matrigel聚合成凝胶。取100 μ L密度为 8×10^5 个/mL的无血清细胞悬液(8×10^4 个/孔)加入Transwell小室中,下室加入600 μ L含10%血清的完全培养液。48 h后将小室转移至4%多聚甲醛溶液的下室,室温固定。0.1%结晶紫染液染色穿膜的侵袭细胞30 min,使用倒置显微镜拍照观察,计数分析。

1.3.6 细胞增殖抑制实验(CCK-8法) 96孔板每孔加入密度为 5×10^4 个/mL细胞悬液100 μ L,检测细胞贴壁后72 h内0、12、24、36、48、60、72 h等7个时间点的细胞活力。PBS洗1次,加入100 μ L含10% CCK-8的培养液,1 h后,通过酶标仪检测

吸光度值，波长 450 nm，参比波长 600 nm，分析细胞增殖情况。

1.3.7 TUNEL 法检测细胞凋亡 取 400 μL 密度为 1×10^5 个/mL 细胞悬液 (4×10^4 个/孔) 于 8 孔腔室载玻片内，培养 24 h 后经 4% 多聚甲醛室温固定，加入含 0.1% Triton X-100 的 PBS。腔室载玻片内细胞经固定、通透后风干，加入 50 μL TUNEL 工作液，避光条件下，37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 min，滴加 DAPI 封片，激光扫描共聚焦显微镜下观察，拍照。

1.4 统计学处理

所有资料采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析，计量资料采用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)，癌组织与对

应癌旁组织蛋白的灰度扫描值采用配对 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织及其对应癌旁组织中 Bit1 蛋白表达水平

20 例临床胃癌患者组织 Western blot 结果显示：胃癌组织中 Bit1 蛋白表达水平明显高于癌旁组织 (图 1A)。灰度扫描值统计结果：以 β -actin 为内参，差异具有统计学意义 ($P=0.003$) (图 1B-C)。

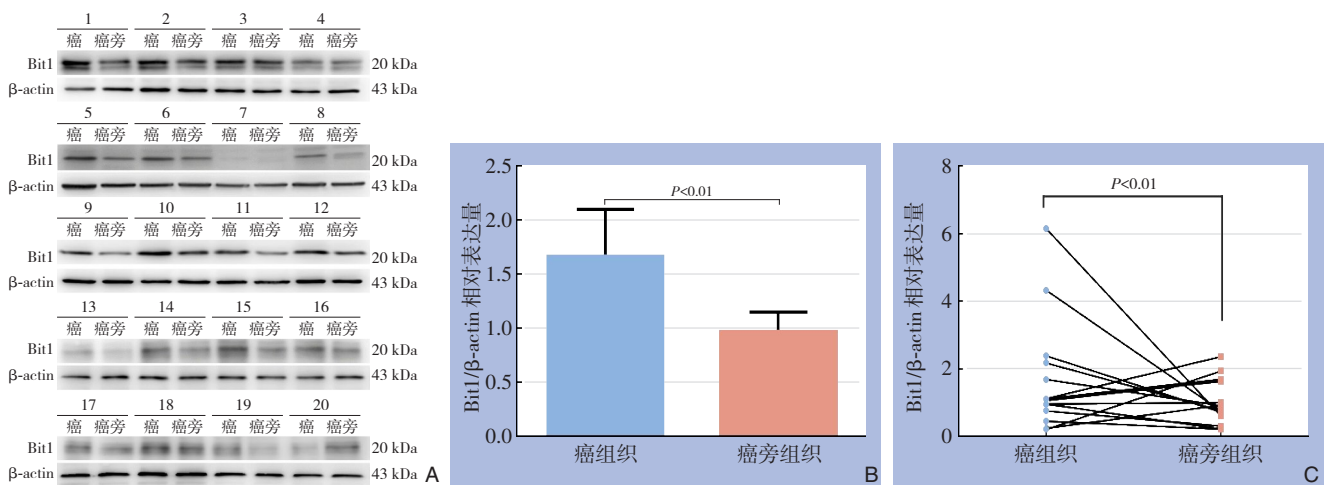


图 1 Western blot 检测 Bit1 蛋白表达 A: 20 例胃癌患者癌组织与癌旁组织 Bit1 蛋白表达; B-C: Bit1 蛋白在癌组织与癌旁组织中的相对表达量

Figure 1 Expressions of Bit1 protein detected by Western blot A: Expressions of Bit1 protein in gastric cancer and corresponding adjacent tissues from 20 gastric cancer patients; B-C: Relative expression levels of Bit1 protein in gastric cancer and corresponding adjacent tissues

2.2 慢病毒转染与 Bit1 沉默结果

为探讨 Bit1 在胃癌细胞中的生物学功能，本研究成功构建携带绿色荧光蛋白 (green fluorescent proteins, GFP) 并可靶向沉默胃癌细胞内源性 Bit1 表达的慢病毒载体，通过慢病毒转染实验将 Bit1 shRNA 转染至 BGC-803 细胞，荧光显微镜观察其转染效率。荧光条件下，空白对照组无 GFP 绿色荧光信号，而空载体组、Bit1 shRNA1 组、Bit1 shRNA2 绿色荧光信号均在 80% 以上，提示转染成

功 (图 2A)。COX IV 是线粒体内膜上跨膜蛋白复合体。通过细胞免疫荧光实验验证 shRNA 沉默细胞内源性 Bit1 表达情况，结果显示，Bit1 和 COX IV 共定位于细胞质，合并 (merge) 后呈黄绿色。与空白对照组、空载体组比较，Bit1 shRNA1 组、Bit1 shRNA2 组绿色荧光明显减弱，且 COX IV 蛋白红色荧光明显减弱，表明胃癌细胞 BGC-803 内源性 Bit1 成功被沉默 (图 2B)。

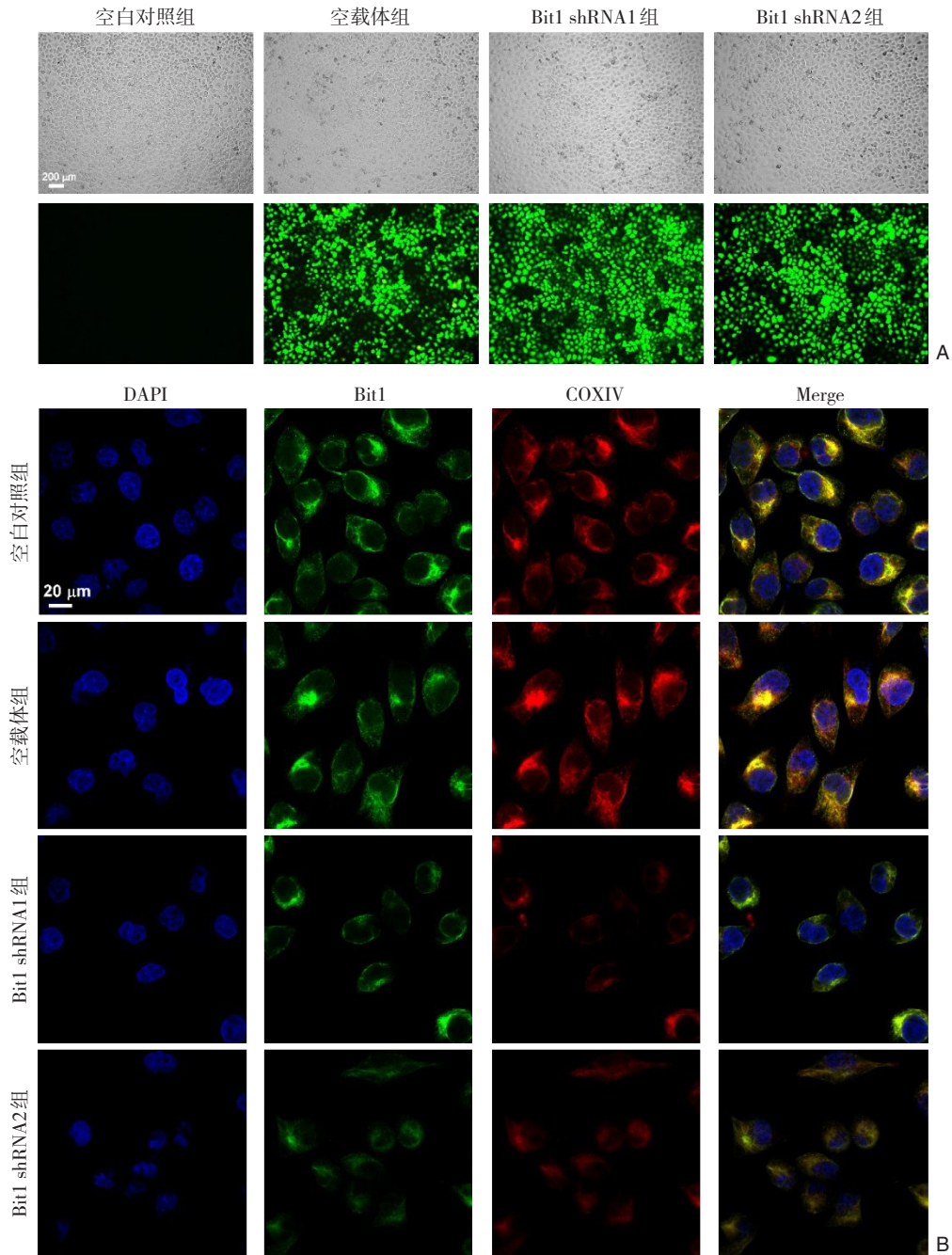


图2 免疫荧光检测 A: 转染效率检测 (×100); B: Bit1沉默效果检测 (×1 000)

Figure 2 Immunofluorescence staining assay A: Transfection efficiency determination (×100); B: Silencing effect detection (×1 000)

2.3 Bit1对胃癌细胞生物学行为的影响

2.3.1 对胃癌细胞BGC-803迁移能力的影响 细胞划痕实验分析不同Bit1表达水平BGC-803细胞24 h及48 h的划痕愈合率。24 h愈合率为: 空白对照组26.2%, 空载体组27.8%, Bit1 shRNA1组13.4%, Bit1 shRNA2组13.5%; 48 h愈合率为: 空白对照组

34.9%, 空载体组35.4%, Bit1 shRNA1组23.9%, Bit1 shRNA2组24.3%。与空白对照组比较, Bit1 shRNA1组、Bit1 shRNA2组24、48 h的划痕愈合率均明显降低(均 $P < 0.01$), 而空载体组24、48 h划痕愈合率无明显差异(均 $P > 0.05$)(图3)。

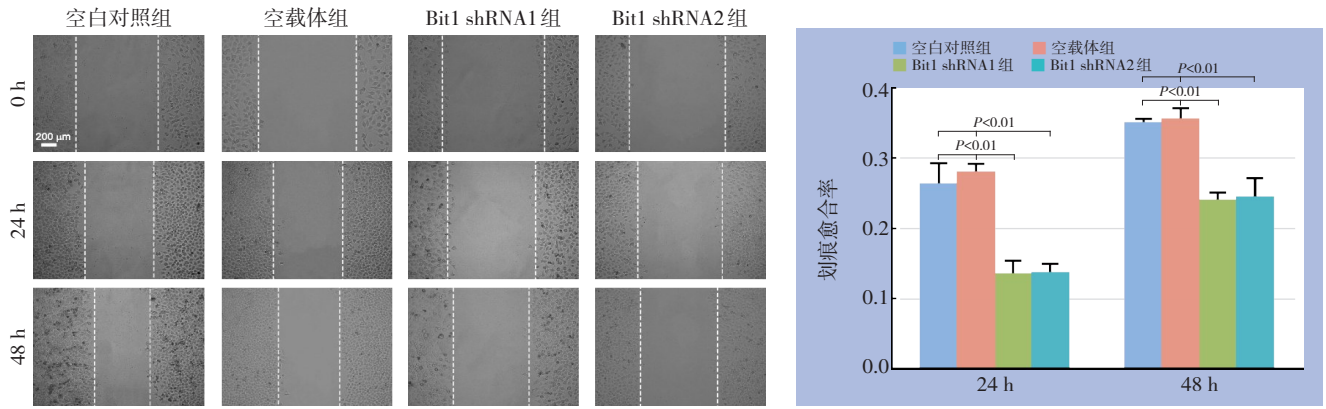


图3 划痕实验检测各组BGC-803细胞的迁移能力

Figure 3 Migration ability of each group of BGC-803 cells measured by scratch wound assay

2.3.2 对胃癌细胞 BGC-803 侵袭能力的影响 Transwell 实验分析不同 Bit1 表达水平对 BGC-803 细胞侵袭能力的影响。结果显示，与空白对照组比

较，Bit1 shRNA1 组、Bit1 shRNA2 组侵袭细胞数量明显减少（均 $P < 0.01$ ），而空载体组侵袭细胞数量无明显差异（ $P > 0.05$ ）（图 4）。

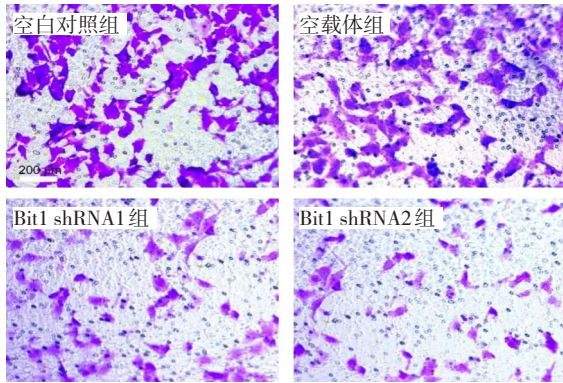
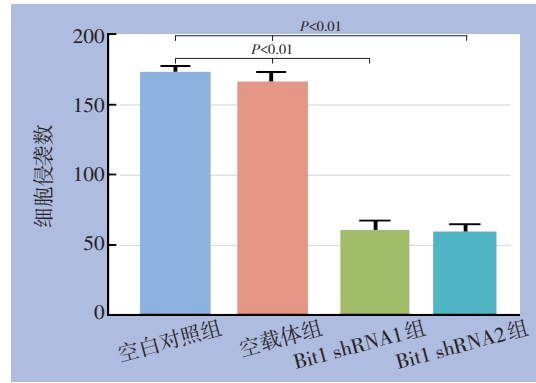


图4 Transwell实验检测各组BGC-803细胞的侵袭能力

Figure 4 Invasion ability of each group of BGC-803 cells determined by Transwell assay



2.3.3 对胃癌细胞增殖能力的影响 CCK-8 法检测 BGC-803 细胞贴壁后 0、12、24、36、48、60、72 h 等 7 个时间点的细胞活力，分析不同 Bit1 表达水平对胃癌细胞增殖能力的影响。以吸光度值为纵坐标，各时间点为横坐标制细胞增殖曲线：与空白对照组比较，Bit1 shRNA1 组、Bit1 shRNA2 组中 36、48、60 及 72 h 等 4 个时间点细胞吸光度值明显下降（均 $P < 0.001$ ），而空载体组各时间点细胞吸光度值无明显差异（均 $P > 0.05$ ）（图 5）。

（均 $P < 0.01$ ），而空载体组晚期凋亡细胞数量无明显差异（ $P > 0.05$ ）（图 6）。

2.3.4 对胃癌细胞 BGC-803 凋亡的影响 TUNEL 法处理胃癌细胞 BGC-803，激光共聚焦显微镜观察发生晚期凋亡细胞数量（绿色荧光），分析不同 Bit1 表达水平对胃癌细胞 BGC-803 凋亡能力的影响。结果表明，与空白对照组比较，Bit1 shRNA1 组、Bit1 shRNA2 组晚期凋亡细胞数量均明显增加

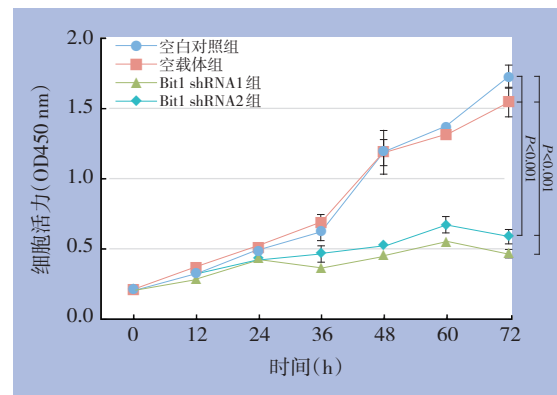


图5 CCK-8法检测各组BGC-803细胞的增殖活力

Figure 5 Proliferation ability of each group of BGC-803 cells analyzed by CCK-8 assay

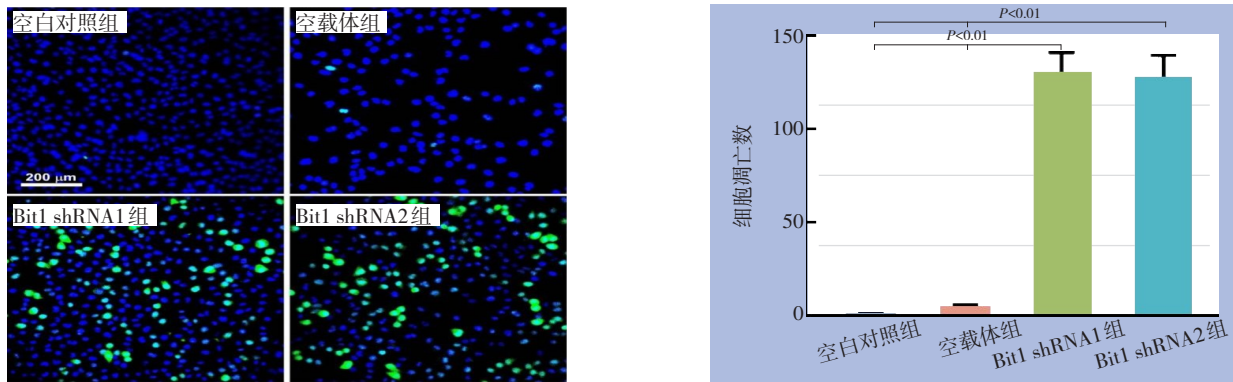


图6 TUNEL法检测各组BGC-803细胞的凋亡情况

Figure 6 Apoptosis in each group of BGC-803 cells examined by TUNEL staining assay

3 讨论

失巢凋亡在肿瘤发生发展中发挥重要作用,恶性肿瘤细胞的失巢凋亡抗性是肿瘤细胞转移的关键,即肿瘤细胞离巢后,可经血液循环系统及淋巴定位至远端新组织或淋巴结^[11]。多项研究显示,失巢凋亡效应分子Bit1在不同恶性肿瘤中表达呈明显特异性。与癌旁组织比较,Bit1在胰腺癌、肺癌等组织中低表达^[12-13],而Bit1在卵巢癌、食管癌、肝癌、口腔鳞状细胞癌等组织中高表达^[14-18]。已有学者^[6]通过免疫组化法初步研究显示Bit1在胃癌组织中高表达,但目前尚无Bit1对胃癌细胞生物学功能的影响及相关机制的研究。本研究通过检测20例临床胃癌患者癌组织及癌旁组织Bit1蛋白水平,明确其在癌组织中表达明显高于对应癌旁组织,与已有的研究结果一致。研究^[12]发现,上调胰腺癌细胞miapaca-2内Bit1表达水平可抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力。此外,敲低Bit1表达水平可通过抑制黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/桩蛋白(paxillin)信号通路抑制食管鳞状细胞癌细胞EC9706迁移和侵袭能力^[19],由此推测,Bit1表达水平可能影响胃癌进展。本研究首次通过慢病毒干预胃癌细胞BGC-803内源性Bit1表达,并通过凋亡、迁移、侵袭、增殖实验分析不同Bit1表达水平对BGC-803恶性表型的影响。结果显示,下调Bit1表达水平可促进BGC-803细胞凋亡,抑制胃癌细胞迁移及侵袭能力。Bit1可能作为一种癌基因促进胃癌进展,为进一步研究Bit1在胃癌中的具体作用机制研究奠定基础。

Bit1在胃癌中通过何种途径和机制发挥促癌作用目前尚不清楚。目前已知,上皮间质转化

(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤转移过程中发挥重要作用,在上皮细胞转化为侵入性间充质细胞表型的过程中^[20-21],细胞骨架蛋白重组、细胞外基质降解酶产生增加,上皮型标志物E-cadherin、ZO-1表达减弱,而间质型标志物N-cadherin、vimentin表达增强^[22-23],这一系列转变都为癌细胞转移提供条件^[24]。研究表明,Bit1可通过减弱肺癌细胞A549中转导蛋白样增强子1(transducin-like enhancer of split 1, TLE1)对E-cadherin的作用从而抑制EMT发生^[25]。此外,Bit1可能通过抑制胰腺癌细胞miapaca-2发生EMT而影响癌细胞的迁移及侵袭能力^[12]。CMTM3可通过抑制EMT从而阻碍胃癌进展^[26]。miR-30c-5p可通过抑制转移相关基因1(metastasis associated-1, MTA1)的表达,抑制EMT进程从而阻碍胃癌细胞HGC-27转移^[27]。此外,Frz7可能通过激活Wnt/B-catenin信号通路激发EMT进程,促进胃癌的发生与转移^[28]。因此,笔者推测Bit1可能通过影响EMT进程从而抑制BGC-803细胞凋亡,促进胃癌进展。目前,本课题组正在探究下调胃癌细胞中Bit1表达水平与EMT进程的关系,后期将通过干预上调胃癌细胞内源性Bit1表达水平,从反方向探究胃癌细胞中Bit1高表达水平对肿瘤进展的影响;通过建立不同Bit1表达水平的人胃癌细胞裸鼠皮下移植瘤模型,观察Bit1下调对肿瘤生长、转移的影响,深入研究Bit1在胃癌中的功能及作用机制;还可通过ddPCR检测原发性胃癌患者血清中Bit1 cfDNA水平,探究Bit1是否可作为临床Bit1高表达胃癌患者的无创性筛查诊断标志分子,对提高胃癌患者预后具有重要意义,为Bit1作为一种新的胃癌无创性筛查分子奠定理论依据。

综上所述,本研究首次检测了 Bit1 对胃癌细胞恶性表型的影响,推测 Bit1 可能作为一种癌基因影响胃癌进程,其可望成为胃癌患者个体化治疗靶点,具体作用机制有待进一步研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [2] Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, et al. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007)[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(1):144-154. doi: 10.1007/s10120-017-0716-7.
- [3] Sawaki K, Kanda M, Kodera Y. Review of recent efforts to discover biomarkers for early detection, monitoring, prognosis, and prediction of treatment responses of patients with gastric cancer[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12(7): 657-670. doi: 10.1080/17474124.2018.1489233.
- [4] Zhu YL, Yang L, Sui ZQ, et al. Clinicopathological features and prognosis of borrmann type iv gastric cancer[J]. *J BUON*, 2016, 21(6):1471-1475.
- [5] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [6] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (concord-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*. 2018, 391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [7] Stupack DG, Cheresh DA. A Bit-role for integrins in apoptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(5):388-389. doi: 10.1038/ncb0504-388.
- [8] De Pereda JM, Waas WF, Jan Y, et al. Crystal structure of a human peptidyl-tRNA hydrolase reveals a new fold and suggests basis for a bifunctional activity[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(9):8111-8115. doi: 10.1074/jbc.M311449200.
- [9] Jan Y, Matter M, Pai JT, et al. A mitochondrial protein, Bit1, mediates apoptosis regulated by integrins and Groucho/TLE corepressors[J]. *Cell*, 2004, 116(5):751-762. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00204-1.
- [10] 王小兰. AIF、Bit1 在胃癌中的表达及意义[D]. 泸州:西南医科大, 2013.
- Wang XL. The Correlations Between the Expressions of AIF and Bit1 and the Clinical Biological Behavior in Gastric Carcinoma[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2013.
- [11] 邹国英,李淑娜,张文玲. 细胞失巢凋亡与肿瘤侵袭及转移的关系[J]. *肿瘤研究与临床*, 2015, 27(11):781-784. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2015.11.019.
- Zou GY, Li SN, Zhang WL. Relationship between anoikis and tumor invasion and metastasis[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2015, 27(11): 781-784. doi: 10.3760/cma. j. issn. 1006-9801.2015.11.019.
- [12] Leleux K, Pham T, Davis M, et al. Induction of Apoptosis And Anoikis By Bit1 In Pancreatic Cancer Cells[J]. *J Cancer Ther*, 2013, 4:815-824. 10.4236/jct.2013.44093.
- [13] Yao X, Jennings S, Ireland SK, et al. The anoikis effector Bit1 displays tumor suppressive function in lung cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101564. doi: 10.1371/journal.pone.0101564.
- [14] Hua W, Miao S, Zou W, et al. Pathological implication and function of bcl2-inhibitor of transcription in ovarian serous papillaryadenocarcinomas[J]. *Neoplasma*, 2013, 60(2): 143-150. doi: 10.4149/neo_2013_019.
- [15] Chen J, Liu H, Gao P, et al. Preliminary evaluation for Bit1 as a potential biomarker for squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of esophagus[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317708267. doi: 10.1177/1010428317708267.
- [16] 刘佳玲, 黄林生, 张朔, 等. Bcl-2 转录抑制因子 1 在肝癌组织中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):849-856. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.009.
- Liu JL, Huang LS, Zhang S, et al. Expression of Bcl-2 inhibitor of transcription 1 in hepatocellular carcinoma and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7): 849-856. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.009.
- [17] Cheng R, Cai XR, Ke K, et al. Notch4 inhibition suppresses invasion and vasculogenic mimicry formation of hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(5):719-725. doi: 10.1007/s11596-017-1794-9.
- [18] 张三柯. Bit-1 通过 IL-6/IL-6R-STAT3 途径调控口腔鳞状细胞癌的迁移、侵袭和凋亡能力的研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- Zhang SK. Bit1 Regulates the Migration, Invasion and Apoptosis of Oral Squamous Cell Carcinoma via IL-6/IL-6R-STAT3 Pathway[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016.
- [19] Fan T, Chen J, Zhang L, et al. Bit1 knockdown contributes to growth suppression as well as the decreases of migration and invasion abilities in esophageal squamous cell carcinoma via suppressing fak-paxillin pathway[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15:23. doi: 10.1186/s12943-016-0507-5.

- [20] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 178-196. doi: 10.1038/nrm3758.
- [21] Yilmaz M, Christofori G. EMT, cytoskeleton, and cancer cell invasion[J]. Cancer Metastasis Rev, 2009, 28(1/2): 15-33. doi: 10.1007/s10555-008-9169-0.
- [22] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [23] Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, et al. EMT: 2016 [J]. Cell, 2016, 166(1):21-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.028.
- [24] Sisto M, Lisi S, Ribatti D. The role of the epithelial-to-mesenchymal transition (emt) in diseases of the salivary glands[J]. Histochem Cell Biol, 2018, 150(2):133-147. doi: 10.1007/s00418-018-1680-y.
- [25] Yao X, Pham T, Temple B, et al. The Anoikis Effector Bit1 Inhibits EMT through Attenuation of TLE1-Mediated Repression of E-Cadherin in Lung Cancer Cells[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163228. doi: 10.1371/journal.pone.0163228.
- [26] Yuan W, Li T, Mo X, et al. Knockdown of CMTM3 promotes metastasis of gastric cancer via the STAT3/Twist1/EMT signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(20):29507-29519. doi: 10.18632/oncotarget.8789.
- [27] Cao JM, Li GZ, Han M, et al. MiR-30c-5p suppresses migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition of gastric cancer via targeting MTA1[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93(5): 554-560. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.084.
- [28] Li G, Su Q, Liu H, et al. Frizzled7 Promotes Epithelial-to-mesenchymal Transition and Stemness Via Activating Canonical Wnt/ β -catenin Pathway in Gastric Cancer[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(3):280-293. doi: 10.7150/ijbs.23756.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:赵馨旭,黄林生,刘佳玲,等. Bcl-2转录抑制因子1在胃癌中的表达及其生物学功能[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(4):481-489. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.010

Cite this article as: Zhao XX, Huang LS, Liu JL, et al. Expression of Bcl-2 transcription inhibitor 1 in gastric cancer and its biological function[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(4): 481-489. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.010

本刊2022年各期重点内容安排

本刊2022年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|--------------|------|-----------------|
| 第1期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 | 第7期 | 肝脏外科临床与实验研究 |
| 第2期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 | 第8期 | 胆道外科临床与实验研究 |
| 第3期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 | 第9期 | 胰腺外科临床与实验研究 |
| 第4期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 | 第10期 | 胃肠外科临床与实验研究 |
| 第5期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 | 第11期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 |
| 第6期 | 主动脉疾病基础与临床研究 | 第12期 | 血管外科临床与实验研究 |

中国普通外科杂志编辑部