

基于TCGA数据库及转录组数据分析HDAC1基因在胃癌中的表达和临床意义*

李抄¹, 陈定宇¹, 张晓怡¹, 赵艳¹, 王琴容¹, 周建奖¹, 鲍丽雅², 谢渊^{1**}

(1. 贵州医科大学 地方病与少数民族性疾病教育部重点实验室, 贵州省医学分子生物学重点实验室, 贵州医科大学 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 感染科 肝炎实验室, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库及转录组数据分析组蛋白去乙酰化酶1(HDAC1)在胃癌(GC)中的表达情况、探讨HDAC1与临床参数的关系,并预测其在肿瘤发生发展中的可能机制。方法: 从TCGA数据库中下载GC组织(GC组,371例)和正常胃组织(正常组,36例)的RNASeq数据和临床信息,比较正常组与GC组HDAC1 mRNA的表达差异;将GC组分为HDAC1 mRNA高表达组(高于均值)271例和HDAC1 mRNA低表达组(低于均值)100例,分析GC患者HDAC1表达量与临床病理参数的相关性及其预后;利用LinkedOmics数据库分析与HDAC1表达相关的基因,Omicsbean-Canner预测HDAC1基因相关信号通路及功能富集。结果: GC组标本HDAC1基因平均表达量明显高于正常组($t = 6.88, P < 0.01$);GC患者HDAC1基因表达与患者的年龄、T分期、AJCC分期及幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染等病理参数呈正相关性($P < 0.05$),但与性别、N分期及M分期等病理参数无相关性($P > 0.05$);Kaplan-Meier分析结果表明,HDAC1基因表达与生存无相关性($P > 0.05$);GC组患者HDAC1基因表达与AK2(adenylate kinase 2)、EIF3I(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I)及MARCKSL1(MARCKS like 1)等9118个基因表达量呈正相关,与GNAL(G protein subunit alpha L)、ARMCX2(armadillo repeat containing X-linked 2)及CCDC46(centrosomal protein 112)等10907个基因表达量呈负相关;HDAC1基因功能显著富集到细胞周期、notch信号通路及Transcriptional misregulation in cancer等。结论: HDAC1基因在GC样本中呈高表达,且HDAC1基因的表达与患者的年龄、T分期、AJCC分期及*H. pylori*感染等病理参数相关。

[关键词] 胃肿瘤; TCGA数据库; 组蛋白去乙酰化酶1; 转录组

[中图分类号] R73-31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)02-0132-06

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.02.002

Analysis of HDAC1 Expression and Clinical Significance in Gastric Cancer Based on TCGA Database and Transcriptome Data

LI Chao¹, CHEN Dingyu¹, Zhang Xiaoyi¹, ZHAO Yan¹, WANG Qinrong¹,
ZHOU Jianjiang¹, BAO Liya², XIE Yuan¹

(1. Key Laboratory of Endemic and Ethnic Diseases, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Department of Infections Disease, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

[Abstract] Objective: Using the Cancer Genome Atlas (TCGA) database and transcriptome data to analyze the expression of histone deacetylase 1 (HDAC1) in gastric cancer (GC), explore the relationship between HDAC1 and clinical parameters, and predict its role in possible mechanisms in tumorigenesis. **Method:** RNASeq data and clinical information of GC tissues (GC group, 371 cases) and normal gastric tissues (normal group, 36 cases) were downloaded from the TCGA database,

*[基金项目]国家自然科学基金项目(31660031,31960028);贵州省科技计划项目黔科合平台人才项目[2017]5652;贵阳市科技计划项目筑科合同项目[(2017)5-16];贵州省科技基金项目[黔科合LH字(2016)7347]

**通信作者 E-mail:xieyuan1974@163.com

HDAC1 mRNA differential expression was compared between the normal group and the GC group; GC group was stratified by *HDAC1* expression level into *HDAC1*-high (the mean as cutoff, > mean, 271 cases) and *HDAC1*-low (< mean, 100 cases), which were used to analyze the correlation of *HDAC1* expression levels with clinicopathological parameters and prognosis of GC patients. Moreover, LinkedOmics database was used to analyze *HDAC1*-related genes. Furthermore, Omicsbean-Canner was used to predict *HDAC1* gene-related signaling pathways and functional enrichment. **Results:** The average expression level of *HDAC1* gene was significantly higher in GC group than that in normal group ($t = 6.88$, $P < 0.01$); *HDAC1* gene expression in GC patients was positively correlated with age, T stage, AJCC stage, and *H. pylori* infection ($P < 0.05$), but there was no correlation with gender, N stage, and M stage ($P > 0.05$); Kaplan-Meier analysis showed no correlation between *HDAC1* gene expression with overall survival ($P > 0.05$). Additionally, *HDAC1* gene expression is positively correlated with the expression levels of 9 118 genes such as *AK2* (adenylate kinase 2), *EIF3I* (eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I), *MARCKSL1* (MARCKS like 1), while negatively associated with *GNAL* (G protein subunit alpha L), *ARMCX2* (Armadillo repeat containing X-linked 2), *CCDC46* (centrosomal protein 112) and other 10 907 genes. Furthermore, enrichment analysis shows that *HDAC1* gene was significantly associated with the cell cycle, notch signaling pathway and transcriptional misregulation in cancer. **Conclusion:** *HDAC1* gene was significantly overexpressed in GC, and *HDAC1* gene expression level was related to the patient's age, T stage, AJCC stage, and *H. pylori* infection and other pathological parameters.

[**Key words**] gastric cancer(GC); TCGA database; histone deacetylase 1(HDAC1); transcriptome

胃癌(gastric cancer, GC)是全球发病率第4位的恶性肿瘤,在肿瘤中致死率居第2位,是最常见的癌症类型之一^[1]。GC的传统治疗方法有胃切除术和放化疗,但其复发率和死亡率很高,5年总生存率(overall survival, OS)低于25%^[2-3]。GC的发生发展是一个多阶段多因素参与的过程,幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, *H. pylori*)毒力因子、众多的细胞因子及信号通路在其中扮演重要角色^[4],因此,寻找与GC早期诊断、治疗和预后密切相关的新靶点一直是近年来研究的热点。细胞毒素相关基因A蛋白(cytotoxin associated gene A, CagA)是*H. pylori*的主要毒力因子,是已知的唯一注入胃上皮细胞的癌蛋白,可引起正常细胞分化的修饰,改变细胞极性和细胞黏附,与炎症反应增加、消化性溃疡和GC发生的风险有关^[5-7]。本课题组前期用CagA转染胃上皮细胞转录组分析发现,cagA基因可引起组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)表达增高。有研究发现HDAC1在人GC细胞中高表达,且与预后相关^[8];组蛋白乙酰化/去乙酰化调控是表观遗传学中研究的主要内容,HDAC1催化组蛋白去乙酰化反应,下调组蛋白乙酰化水平,可使染色质被压缩成致密构象,转录活性下降^[9];组蛋白乙酰化/去乙酰化水

平的失衡或其调节酶的异常与GC发生、发展存在密切的联系^[10]。这些研究提示HDAC1可能作为GC临床预后评估的指标以及靶向治疗的新靶点。因此,本研究通过对癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)公共数据库,分析*HDAC1* mRNA在GC组织和正常胃组织中的表达差异,分析GC中HDAC1表达水平量与临床病理特征参数的相关性,预测HDAC1可能的相关信号通路及参与的功能富集,为GC发生发展的作用机制提供研究线索。

1 资料与方法

1.1 资料

从TCGA数据库(<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)中下载并预处理GC数据集中444例标本的*HDAC1* mRNA表达RNASeqV2数据,其中正常胃组织且*HDAC1* mRNA表达量正常样本36例作为正常组,408例GC组织样本中再筛选出性别、年龄、瘤体大小(T1、T2、T3、T4)、淋巴结转移(N0、N1、Nx)、远处转移(M0、M1、Mx)及美国癌症联合会(American Joint Committee on cancer, AJCC)病理特征分期完整的371例作为GC组。GC组男239、

女 132 例, 年龄 ≤ 60 岁 122 例、 > 60 岁 249 例, $T_1 + T_2$ 期 53 例、 $T_3 + T_4$ 期 318 例, N_0 期 113 例、 N_1 期 112 例及 N_x 期 146 例, M_0 期 326 例、 M_1 期 24 例及 M_x 期 21 例, Stage I + Stage II 51 例、Stage III + Stage IV 320 例; 正常组男 23 例、女 13 例, 年龄 ≤ 60 岁 7 例、 > 60 岁 122 例。此外, 按 GC 组患者 *HDAC1* mRNA 表达量均值大小将 GC 组分为高表达组(高于均值)271 例和低表达组(低于均值)100 例, 一般资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 *HDAC1* 相关基因筛选 登录 LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/>) 首页, 选择肿瘤类型为“GC”, 靶点为“*HDAC1*”, 数据集选择 TCGA 数据集, 分析与 *HDAC1* 表达相关的基因。

1.2.2 基因功能富集分析(Omicsbean-Canner) 利用 Omicsbean-Canner V1.0 网站 (<http://www.omicsbean.cn/>) 按照网站操作步骤对 *HDAC1* 基因进行 GO Enrichment 分析, 包括 Molecular Function、Biological Process 及 Cell Component 富集结果等, 进一步结合既往对 GC 研究的靶点基因, 选取有意义的信号通路。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, Graphpad Prism 7.0 软件绘图。定量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立性 *t* 检验; 计数资料用频数 (*n*)、率 (%) 表示, 采用 $R \times C$ 列联表 χ^2 检验进行相关分析, Kaplan-Meier 生存分析采用 Log-rank 检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

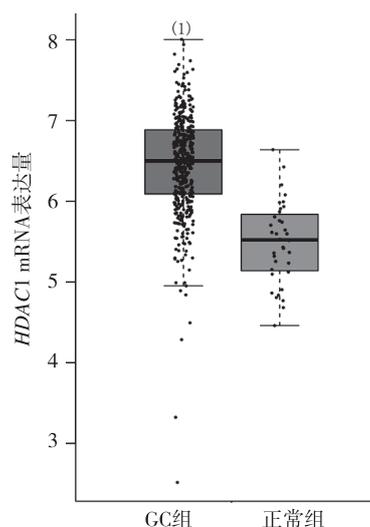
2 结果

2.1 *HDAC1* 基因表达量

GC 组标本 *HDAC1* 基因平均表达量 (5.29 ± 0.55), 明显高于正常组 (4.59 ± 0.63), 差异有高度统计学意义 ($t = 6.88, P < 0.01$), 见图 1。

2.2 GC 组 *HDAC1* mRNA 基因表达与临床病理参数的关系

HDAC1 mRNA 基因高、低表达组 GC 患者间的临床病理参数比较结果显示, *HDAC1* mRNA 基因的表达高低与患者的年龄、T 分期、AJCC 分期及幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 感染等病理参数呈正相关性 ($P < 0.05$), 但与性别、N 分期及 M 分期等病理参数无相关性 ($P > 0.05$)。见表 1。



注: (1) 与正常组比较, $P < 0.01$ 。

图 1 GC 组与正常组被检者 *HDAC1* 基因表达
Fig. 1 *HDAC1* differential expression in GC and normal subjects

表 1 GC 患者 *HDAC1* mRNA 基因表达水平与临床病理参数的关系

Tab. 1 Correlation of *HDAC1* mRNA gene expression level and clinicopathological parameters in patients with GC

| 指标 (<i>n</i>) | 低表达组 (<i>n</i> = 100) | 高表达组 (<i>n</i> = 271) | χ^2 | <i>P</i> |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------|----------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 66 | 173 | 0.122 | 0.414 |
| 女 | 34 | 98 | | |
| 年龄 | | | | |
| > 60 岁 | 53 | 196 | 12.363 | 0.001 |
| ≤ 60 岁 | 47 | 75 | | |
| T 分期 | | | | |
| T1 + T2 | 23 | 30 | 8.49 | 0.004 |
| T3 + T4 | 77 | 241 | | |
| N 分期 | | | | |
| N0 | 31 | 82 | 1.271 | 0.530 |
| N1 | 26 | 86 | | |
| Nx | 43 | 103 | | |
| M 分期 | | | | |
| M0 | 89 | 237 | 2.228 | 0.328 |
| M1 | 8 | 16 | | |
| Mx | 3 | 18 | | |
| AJCC 分期 | | | | |
| Stage I + Stage II | 22 | 29 | 7.86 | 0.005 |
| Stage III + Stage IV | 78 | 242 | | |
| <i>H. pylori</i> | | | | |
| 是 | 2 | 19 | 4.724 | 0.013 |
| 否 | 98 | 252 | | |

2.3 GC 组 HDAC1 mRNA 表达与预后

对 TCGA 数据集中 GC 患者的预后进行 Kaplan-Meier 分析, 绘制生存函数曲线, 结果表明, HDAC1 mRNA 高、低表达与 GC 患者生存无相关性 ($P > 0.05$), 见图 2。

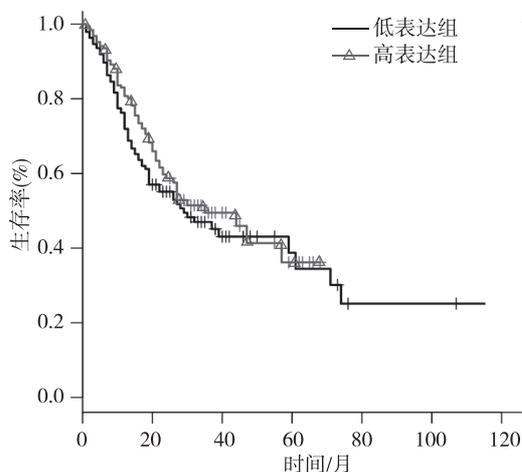


图 2 HDAC1 高、低表达组 GC 患者预后的 Kaplan-Meier 分析

Fig. 2 Kaplan-Meier analysis of overall survival in GC patients with HDAC1-high and -low expression groups

2.4 GC 组 HDAC1 相关基因分析

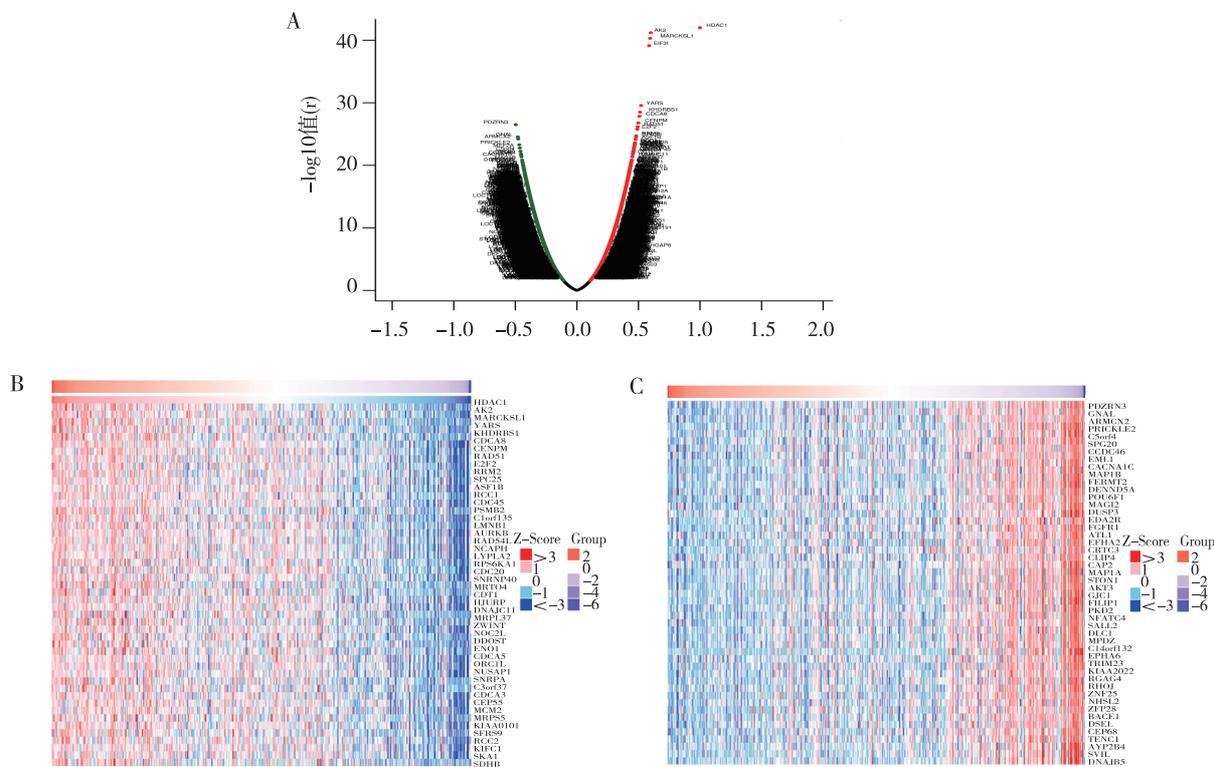
使用 LinkedOmics 数据库对 GC 组 HDAC1 进行相关基因分析, 以 $P < 0.05$ 为界限, 共检索到 HDAC1 基因表达与 AK2 (adenylate kinase 2)、EIF3I (eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I) 及 MARCKSL1 (MARCKS like 1) 等 9 118 个基因表达量呈正相关, 与 GNAL (G protein subunit alpha L)、ARMCX2 (armadillo repeat containing X-linked 2) 及 CCDC46 (centrosomal protein 112) 等 10 907 个基因表达量呈负相关, 见图 3。

2.5 HDAC1 的功能基因富集分析

Omicsbean-Canner 功能富集分析结果表明, HDAC1 基因功能显著富集到细胞周期、notch 信号通路及 Transcriptional misregulation in cancer 等, 见图 4。

3 讨论

GC 作为一种高发恶性肿瘤, 给人民群众的健康带来了巨大的威胁, 也给社会带来了沉重的负担^[11]。虽然 GC 的诊断和治疗技术有了持续进



注: A 为 HDAC1 关联结果, B 为正相关基因, C 为负相关基因。

图 3 HDAC1 相关基因分析

Fig. 3 HDAC1-related gene analysis

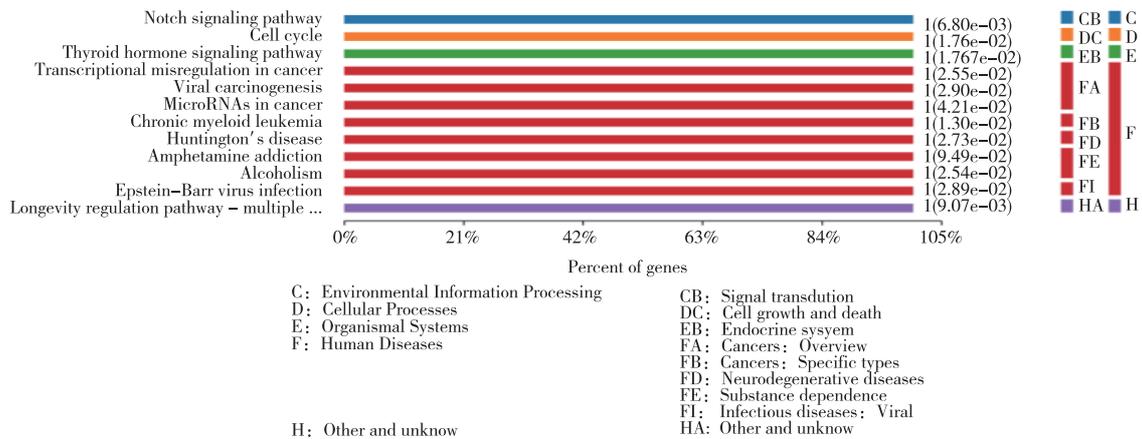


图4 HDAC1 基因的功能富集

Fig. 4 The functional enrichment of HDAC1 gene

展,但 GC 的发病机制仍未完全阐明^[12]。因此,寻找新的靶点对于 GC 的诊断和治疗有着重要的意义。TCGA 组学数据库有着样本量大、数据信息丰富完整及随访时间长等优点;因此得到的结论较为可靠,有利于充分认识基因在肿瘤发生发展中的作用^[13-14]。通过生物学大数据分析,可以为进一步研究基因在肿瘤的功能和调控机制奠定基础。

乙酰化作用在真核细胞的转录调控中起核心作用。在细胞核内,组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡;并由组蛋白乙酰化转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)共同调控^[15]。HAT 将乙酰辅酶 A 的乙酰基转移到组蛋白氨基末端特定的赖氨酸残基上,HDAC 使组蛋白去乙酰化,与带负电荷的 DNA 紧密结合,染色质致密卷曲,基因的转录受到抑制^[16];HDAC 还参与调节组蛋白乙酰化水平,组蛋白乙酰化也可能作为一种信号,传达信息改变相邻核小体上组蛋白之间的功能状态,影响组蛋白与转录因子间的作用,HDAC 与 HTA 共同作用维持细胞内乙酰化与去乙酰化的平衡状态,如这一平衡被打破可能导致疾病发生^[17-18];HDAC 抑制剂已被应用于临床治疗恶性肿瘤,有越来越多的研究证实 HDAC 抑制剂能够诱导不同的肿瘤细胞增殖停滞、细胞分化、凋亡等。

本研究发现,GC 组标本 HDAC1 基因平均表达量明显高于正常组,差异有高度统计学意义($P < 0.01$),提示 HDAC1 可能是 GC 中的一个重要的促癌基因;进一步分析 HDAC1 与 GC 患者临床特征

的关系,结果显示 HDAC1 基因的表达水平与患者的年龄、T 分期、AJCC 分期及 *H. pylori* 感染呈正相关($P < 0.05$),但与性别、N 分期及 M 分期无相关($P > 0.05$),以上结果表明 HDAC1 基因高表达可能是 GC 的预后一种不利因素。为了进一步探索 HDAC1 在 GC 中可能的作用机制,本研究通过 LinkedOmics 数据库分析 HDAC1 密切相关的基因,结果显示 HDAC1 表达与 AK2、EIF3I 及 MARCKSL1 显著正相关,与 GNAL、ARMCX2 及 CCDC46 显著负相关,EIF3I 的体外过表达导致细胞大小增加,增殖增强,细胞周期进程和锚定非依赖性生长,EIF3I 过表达促进 mTOR(mechanistic target of rapamycin)将生长信号整合到 mRNA 翻译过程中,从而促进蛋白质合成和肿瘤生长^[19-20],MARCKSL1 在细胞凋亡的调节中起着关键作用,并已显示出维持抗肿瘤和转移抑制的特性^[21-22],以上可能为 HDAC1 潜在的上下游分子。在 Omicsbean-Canner 中以 HDAC1 基因目标显著富集到细胞周期、notch 信号通路、Transcriptional misregulation in cancer 等信号通路及功能。有研究发现 Notch1 信号通路过表达可能参与胃黏膜的癌变过程,而且 Notch1 的表达与 GC 恶性程度负相关,表明 Notch 信号通路在 GC 组织中的双重效应^[23-26],推测 CagA 可能通过 HDAC1 高表达途径来调控细胞周期及 Notch 信号通路等来促进 GC 的进展。

综上所述,本研究通过对 TCGA 数据库基因芯片数据库的数据挖掘,可知 HDAC1 基因在 GC 中呈高表达,并与 GC 患者的年龄、T 分期、AJCC 分

期及 *H. pylori* 感染显著相关,与预后无相关。然而本研究也存在一些不足,比如 TCGA 数据库中为 RNASeq 数据,可能无法完全代表 HDAC1 蛋白表达水平以及研究数据部分分组样本量较少可能造成统计学偏差,提示后续研究可通过 Western blot 和免疫组织化学技术从蛋白质表达水平验证 HDAC1 分子机制与信号通路,为探明 GC 的发生发展和靶向治疗提供新的思路。

4 参考文献

- [1] HIROYUKI Y, YOSHIYUKI W, TADATERU M, et al. An updated review of gastric cancer in the next-generation sequencing era: Insights from bench to bedside and vice versa[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(14):3927-3937.
- [2] OH H J, LIM C H, YOON B H, et al. Fracture after gastrectomy for gastric cancer: A long-term follow-up observational study[J]. European Journal of Cancer, 2017, 72(1):28-36.
- [3] CARNEIRO F. Hereditary gastric cancer[J]. European Journal of Cancer, 2018, 92(2):231-234.
- [4] ZHANG Y, ZHOU H B, SUN H X, et al. Association of peripheral blood leukocyte KIBRA methylation with gastric cancer risk: a case-control study. [J]. Cancer Medicine, 2018, 7(6):2682-2690.
- [5] BURKITT M D, DUCKWORTH C A, WILLIAMS J M, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models[J]. Disease Models and Mechanisms, 2017, 10(2):89-104.
- [6] ZHANG X Y, ZHANG P Y, ABOULSOUD M A. From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori* [J]. Oncology Letters, 2017, 13(2):543-548.
- [7] SILJA W, STEFFEN B. A novel basolateral type IV secretion model for the *CagA* oncoprotein of *Helicobacter pylori*[J]. Microbial Cell, 2018, 5(1):60-62.
- [8] 余森源, 侯曦露, 段晓伟, 等. HDAC1 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(33):5290-5295.
- [9] VEČEŘA J, BÁRTOVÁ E, KREJČÍ J, et al. HDAC1 and HDAC3 underlie dynamic H3K9 acetylation during embryonic neurogenesis and in schizophrenia-like animals[J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(1):530-548.
- [10] SHI X N, GONG L B, LIU Y P, et al. 4-phenylbutyric acid promotes migration of gastric cancer cells by histone deacetylase inhibition-mediated IL-8 upregulation [J]. Epigenetics, 2019, 9:1-14.
- [11] SANEI M H, MIRMOSAYYEB O, CHEHREI A, et al. 5-year survival in Gastric adenocarcinoma with epithelial and stromal versican expression[J]. Iranian Journal of Pathology, 2019, 14(1):26-32.
- [12] HU B, WANG B, ZHAO B, et al. Thiosemicarbazone-based selective proliferation inactivators inhibit gastric cancer cell growth, invasion, and migration. [J]. Medchemcomm, 2017, 8(12):2173-2180.
- [13] 李丹, 余涛, 曾智, 等. 基于 Oncomine 和 TCGA 数据库分析 *SLC2A1* 基因在肺腺癌中的表达意义[J]. 现代药物与临床, 2019(9):2807-2812.
- [14] 张显萍, 李莹, 袁才佳, 等. 基于 TCGA 数据初步筛选胃癌预后相关基因[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(5):396-400.
- [15] JO Y K, PARK N Y, SHIN J H, et al. Up-regulation of UVRAG by HDAC1 inhibition attenuates 5FU-induced cell death in HCT116 colorectal cancer cells[J]. Anti-cancer Research, 2018, 38(1):271-277.
- [16] LAURENCE B, JANE L R, ANDREW P, et al. HDAC inhibitors enhance the immunotherapy response of melanoma cells [J]. Oncotarget, 2017, 8(47):83155-83170.
- [17] YAMAGOE S, KANNO T, KANNO Y, et al. Interaction of Histone Acetylases and Deacetylases In Vivo[J]. Molecular and Cellular Biology, 2003, 23(3):1025-1033.
- [18] XUAN Y S, WEI D, TIE Q L, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), induces apoptosis in prostate Cancer cell lines via the Akt/FOXO3a signaling pathway[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2017, 23(6):5793-5802.
- [19] HERSHEY J W. Regulation of protein synthesis and the role of EIF3 in cancer [J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2010, 43(10):920-930.
- [20] AHLEMANN M, ZEIDLER R, LANG S, et al. Carcinoma-associated EIF3I overexpression facilitates mTOR-dependent growth transformation[J]. Molecular Carcinogenesis, 2006, 45(12):957-967.
- [21] CHEN Z Z, LIU Y T, YAO L T, et al. The long noncoding RNA lncZic2 drives the self-renewal of liver tumor-initiating cells via the protein kinase C substrates MARCKS and MARCKSL1 [J]. Biological Chemistry, 2018, 293(21):7982-7992.

- on human k562 and mcf-7 tumor cells[J]. Journal of Insect Science, 2010, 10(79): 1-12.
- [16] CAO X, XU C, ZENG B, et al. Immunomodulation activity of lectin isolated from *musca domestica* (housefly) pupae [J]. Natural Product Research & Development, 2010, 22(2): 1-6.
- [17] ZHAO Q, CAO X, ZENG B, et al. *Musca domestica* larva lectin induces apoptosis in bel-7402 cells through a mitochondria-mediated reactive oxygen species way [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2010, 33(8): 1274-1278.
- [18] CAO X, HUO Z, LU M, et al. Purification of lectin from larvae of the fly, *musca domestica*, and in vitro anti-tumor activity in mcf-7 cells [J]. Journal of Insect Science, 2010, 10(164): 164-176.
- [19] CAO X, ZHOU M, WANG C, et al. Lectin purified from *Musca domestica* pupa up-regulates NO and iNOS production via TLR4/NF- κ B signaling pathway in macrophages [J]. International Immunopharmacology, 2011, 11(4): 399-405.
- [20] CAO X, ZHOU M, WANG S, et al. Inhibition on hepatitis B virus in vitro of lectin from *Musca domestica* pupa via the activation of NF- κ B [J]. Virus Research, 2012, 170(1-2): 53-58.
- [21] NIE J, CAO X, ZHOU M, et al. *Musca domestica* pupae lectin induces apoptosis in HepG2 cells through a NF- κ B/p65-mediated caspase pathway [J]. Bulletin Du Cancer, 2012, 99(4): E49-E54.
- [22] ZHANG R, CAO X, WANG C, et al. An antitumor peptide from *Musca domestica* pupae (MATP) induces apoptosis in HepG2 cells through a JNK-mediated and Akt-mediated NF- κ B pathway [J]. Anti-cancer Drugs, 2012, 23(8): 827-835.
- [23] WANG C L, XIA Y, NIE J Z, et al. *Musca Domestica* larva lectin induces apoptosis in bel-7402 cells through a ca2+/jnk-mediated mitochondrial pathway [J]. Cell Biochemistry and Biophysics, 2013, 66(2): 319-329.
- [24] XIAOHONG C, MINGHUI Z, CHUNLING W, et al. *Musca domestica* pupae lectin improves the immunomodulatory activity of macrophages by activating nuclear factor NF- κ B [J]. Journal of Medicinal Food, 2012, 15(2): 145-151.

(2019-11-23 收稿, 2020-01-25 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 张启芳

(上接第 137 页)

- [22] LI J, WANG J Y, YUE H R, et al. SNAI2 3'untranslated region promotes the invasion of ovarian cancer cells by inducing MARCKS expression [J]. Cancer, 2019, 10: 2480-2487.
- [23] WU Y J, HU Z L, HU S D, et al. Glutamate dehydrogenase inhibits tumor growth in gastric cancer through the Notch signaling pathway [J]. Cancer Biomark, 2019, 26: 303-312.
- [24] CHUNG W C, ZHOU Y Y, ATFI A, et al. Downregulation of notch signaling in kras-induced gastric metaplasia [J]. Neoplasia, 2019, 21(8): 810-821.
- [25] HIBDON E S, RAZUMILAVA N, KEELEY T M, et al. Notch and mTOR signaling pathways promote human gastric cancer cell proliferation [J]. Neoplasia, 2019, 21(7): 702-712.
- [26] LI W, WANG D, SUN X, et al. ADAM17 promotes lymph node metastasis in gastric cancer via activation of the Notch and Wnt signaling pathways [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2019, 43(2): 914-926.

(2019-12-13 收稿, 2020-01-25 修回)

中文编辑: 严征; 英文编辑: 张启芳