

SMRACAD1 通过上皮-间充质转化促进胃癌细胞生长和迁移的机制研究



田小容^{1,2}, 刘嘉玺^{1,2}, 占 婷², 陈梦阁^{1,2}, 田 霞², 黄晓东^{1,2}

1. 武汉大学中南医院消化内科 (武汉 430071)

2. 武汉市第三医院 (武汉大学附属同仁医院) 消化内科 (武汉 430060)

【摘要】目的 探讨 *SMRACAD1* 对胃癌细胞增殖和侵袭的影响及作用机制。**方法** 对癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中 373 个胃癌组织和 32 个正常组织的 *SMRACAD1* 表达进行差异分析及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析, 采用蛋白印迹法 (Western blot, WB) 和实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR) 检测 *SMRACAD1* 在人正常胃黏膜上皮细胞 (GES-1)、人胃癌细胞 (HGC-27) 和人胃腺癌细胞 (AGS) 的表达。构建 AGS 细胞下调 *SMRACAD1* 表达和空白对照模型, 平板克隆和 CCK-8 实验检测 AGS 细胞的增殖能力, 划痕实验检测迁移能力, Transwell 实验检测迁移和侵袭能力。WB 检测 *SMRACAD1* 下调后对上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白表达 (E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、Snail) 及 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的影响。**结果** *SMRACAD1* 在胃癌组织和 AGS 细胞中高表达。下调 *SMRACAD1* 表达抑制了 AGS 细胞增殖、侵袭和迁移能力 ($P < 0.05$), 抑制了 AGS 细胞 EMT 过程和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活。**结论** *SMRACAD1* 在胃癌组织和胃癌细胞系中表达上调, 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活下调 *SMRACAD1* 表达可抑制胃癌细胞的增殖、侵袭、迁移和 EMT。

【关键词】 *SMRACAD1*; 胃癌; 上皮-间充质转化; PI3K/AKT/mTOR 信号通路

Mechanism of epithelial-mesenchymal transition-mediated promotion of gastric cancer cell growth and metastasis by *SMRACAD1*

TIAN Xiaorong^{1,2}, LIU Jiaxi^{1,2}, ZHAN Ting², CHEN Mengge^{1,2}, TIAN Xia², HUANG Xiaodong^{1,2}

1. Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Gastroenterology, Wuhan Third Hospital (Tongren Hospital of Wuhan University), Wuhan 430060, China

Corresponding author: HUANG Xiaodong, Email: 13297056720@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of *SMRACAD1* on gastric cancer cell proliferation and invasion and its mechanism. **Methods** Differential analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis of *SMRACAD1* expression from 373 gastric cancer tissues and 32 normal tissues in The Cancer Genome Atlas (TCGA)

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202311118

基金项目: 湖北省中央引导地方科技发展专项 (2019ZYD067); 武汉市 2022 年度知识创新专项曙光计划项目 (2022020801020552)

通信作者: 黄晓东, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: 13297056720@163.com

database were performed; *SMRACAD1* expression in human normal gastric mucosal epithelial cells (GES-1), human gastric cancer cells (HGC-27) and human gastric adenocarcinoma cells (AGS) was detected by protein blotting (Western blot, WB) and quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR). The model of down-regulated *SMRACAD1* expression by AGS cells and a blank control model were constructed. The down-regulated *SMRACAD1* expression and blank control model of AGS cells were constructed, and the proliferation ability of AGS cells was detected by plate cloning and CCK-8 assay, the migration ability was detected by scratch assay, and the migration and invasion ability were detected by Transwell assay. The effects of *SMRACAD1* down-regulation on the expression of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins (E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, Snail) and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways were detected by WB. **Results** *SMRACAD1* was highly expressed in gastric cancer tissues and AGS cells. Down-regulating the *SMRACAD1* expression inhibited the proliferation, invasion and migration ability of AGS cells ($P < 0.05$), and inhibited the activation of EMT process and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in AGS cells. **Conclusion** *SMRACAD1* is upregulated in gastric cancer tissues and cell lines, and the downregulation of *SMRACAD1* expression by inhibiting activation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathways can inhibit gastric cancer cell proliferation, invasion, migration, and EMT.

【Keywords】 *SMRACAD1*; Gastric cancer; Epithelial-mesenchymal transition; PI3K/AKT/mTOR signaling pathways

胃癌是一种常见的起源于胃上皮细胞的恶性肿瘤，居全球癌症死亡相关原因第三位，仅次于肺癌和结直肠癌^[1]。由于胃癌早期症状缺乏特异性，确诊主要依靠内镜检查，因此大多数患者诊断为进展期和晚期^[2]。确定新的生物标志物有助于进一步提高对胃癌的理解，有助于开发新的靶向治疗方法，以提高胃癌患者的生存率。*SMRACAD1* 是 SNF2 螺旋酶亚家族和含 DEAD/H 盒螺旋酶结构域蛋白的 ATP 酶 SWI/SNF 家族成员，其参与 DNA 复制、转录调节、异染色质建立和维持，以及 DNA 损伤修复^[3-4]。起初，人类 Hel1 基因（现在被命名为 *SMRACAD1*）被发现在 e1a 表达细胞系中过表达，并通过基因组重排增加基因再激活的能力，这表明人类 Hel1 基因可能在遗传不稳定发展中发挥作用，并将该基因定位到 4q22-23 染色体上^[5]。目前越来越多的研究表明，*SMRACAD1* 与肿瘤细胞的增殖、上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和化疗药物敏感性有关，如肝细胞癌、胰腺癌、乳腺癌和恶性周围神经鞘肿瘤^[6-10]，然而关于 *SMRACAD1* 在胃癌中的表达及其发病机制的报道较少。本研究旨在探讨 *SMRACAD1* 对人胃癌细胞增殖和侵袭能力的影响及相关分子机制。

1 资料与方法

1.1 主要试剂和仪器

高糖 DMEM 培养基、F-12K 培养基、RIPA1640 培养基、胎牛血清、胰酶、冻存液均购自美国 Gibco 公司；HiTrance A、HiTrance B、shCON 和 sh*SMRACAD1* 购自上海吉凯基因公司；荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 试剂盒购自北京康为世纪公司；EDU 细胞增殖检测试剂盒购自上海碧云天生物公司；细胞凋亡检测试剂盒购自上海三箭生物公司；Trizol 裂解液购自美国 Invitrogen 公司；BCA 蛋白测定试剂盒和 ECL 化学发光试剂盒购自美国 Thermo Fisher 公司；*SMRACAD1* 抗体、E-钙黏蛋白抗体 (E-cadherin)、N-钙黏蛋白抗体 (E-cadherin)、波形蛋白抗体 (Vimentin)、Snail 抗体、磷脂酰肌醇-3 激酶抗体 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)、蛋白激酶 B 抗体 (protein kinase B, AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抗体 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、磷酸化 PI3K 抗体 (phosphorylated PI3K, p-PI3K)、磷酸化 AKT 抗体 (phosphorylated AKT, p-AKT)、磷酸化 mTOR 抗体 (phosphorylated mTOR,

p-mTOR)、 β -actin 抗体、GAPDH 抗体 HRP 标记的山羊抗兔二抗购自英国 Abcam 公司; CO₂ 恒温细胞培养箱购自美国 Thermo Fisher 公司; 荧光定量 PCR 仪、凝胶成像分析器、流式细胞分析仪购自美国 Bio-Rad 公司; 荧光倒置显微镜购自日本 OLYMPUS 公司。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析

胃腺癌 (stomach adenocarcinoma, STAD) 组织和正常组织数据集来自癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>), TCGA-STAD 数据集包括 407 个组织, 其中 373 个胃癌组织、2 个癌旁组织、32 个正常组织。利用胃癌组织和正常组织数据分析 *SMRACADI* 的差异表达。来自 373 个胃癌组织的 *SMRACADI* 数据用于京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析。

1.2.2 细胞培养

人胃黏膜细胞系 GES-1 和人胃腺癌细胞系 AGS 均购自中国科学院细胞培养库 (中国上海), 其中 GES-1 细胞生长于高糖 DMEM 培养基, HGC-27 细胞生长于 RIPA1640 培养基, AGS 细胞生长于 Ham's F-12K 培养基, 置入 37°C、含 5%CO₂ 培养箱中恒温培养。高糖 DMEM 和 Ham's F-12K 培养基均加入 10% 的胎牛血清和 1% 的青-链霉素制成完全培养基。RIPA1640 培养基加入 20% 的胎牛血清和 1% 的青-链霉素制成完全培养基。

1.2.3 细胞转染

从上海吉凯基因公司获得表达 *SMRACADI* shRNA 和阴性对照的慢病毒构建体, shRNA 序列如下:

SMRACADI shRNA:

5' -CCAGCACCTGACAATTAA-3'

shCON:

5' -GCCTATTTGACAATGCTTAT-3'

取对数生长期 AGS 细胞进行铺板, 待细胞密度达 30% 左右时, 按照制造商说明使用 HiTrance A 转染试剂将 *SMRACADI* shRNA 和 shCON 分别转移至六孔板内, 转染 72 h 后留取细胞进行后续实验。

1.2.4 实时荧光定量 PCR

取 Trizol 裂解液从细胞中提取总 RNA, 操作步骤按照试剂盒说明书进行。PCR 在以下条件下

进行: 95°C 10 min, 95°C 15 s, 60°C 20 s, 72°C 40 s, 40 个循环。计算 Ct 值, 以 β -actin 为 mRNA 的归一化参考, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法定量相对表达量。每个样本检测 3 个, 重复进行统计分析。PCR 中使用的正向 (F) 和反向 (R) 引物序列如下:

SMRACADI:

正向: 5' -TCTTTGGCCCCTTTGTGTCC-3'

反向: 5' -GAGAAGCTCCCTGTGCTACC-3'

β -actin:

正向: 5' -CCTTCCTGGGCATGGAGTC-3'

反向: 5' -TGATCTTCATTGTGCTGGGTG-3'

1.2.5 蛋白印迹法

取 RIPA 裂解液裂解细胞后, 用 BCA 蛋白检测试剂盒对细胞裂解液中的蛋白含量进行定量。将蛋白加入 SDS-PAGE 分离过程中, 转移到 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶室温封闭膜, 用特异性单克隆一、二抗检测 *SAMRACADI*、E-catenin、N-catenin、波形蛋白 (Vimentin)、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、mTOR、p-mTOR、 β -actin 和 GAPDH 蛋白。

1.2.6 平板克隆实验

取胰酶消化各组细胞后, 用完全培养基将离心后的细胞制成细胞悬液, 以 500 个细胞 / 孔铺至 6 孔板中, 静置培养 12 天肉眼可见克隆的细胞团块, 4% 多聚甲醛固定, 结晶紫染色, 计数细胞克隆数。

1.2.7 CCK-8 实验

取胰酶消化各组细胞制备细胞悬液, 每孔取 100 μ L, 含 4 000 个悬浮细胞, 平铺至 96 孔板中, 分别在细胞培养的第 2、3、4、5 天时每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液, 避光培养 2 h 后用酶标仪参数为 450 nm 的光密度 (optical density, OD) 值测量细胞的增殖情况。

1.2.8 划痕实验

取转染后的细胞 6 孔板继续培养 24 h, 用 200 μ L 枪头竖直划痕, PBS 清洗后完全培养基继续培养, 拍照后放入培养箱, 待 12 h、24 h 后再拍照。

1.2.9 Transwell 小室检测细胞迁移和侵袭能力

取各组转染后细胞培养 2 天后, 胰酶消化各组细胞制备细胞悬液, 取 200 μ L 含 5×10^4 个悬浮细胞的无血清培养基, 在涂有 Matrigel 基质胶 (侵袭) 或不涂有 (迁移) Transwell 上室加入 200 μ L

细胞悬液，下室加入 500 μ L 完全培养基。培养 24~48 h 后 4% 聚甲醛固定 30 min，0.1% 结晶紫染色 30 min，PBS 清洗后显微镜下观察并拍照。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析，插图数据均采用 GraphPad Prism 进行分析。符合正态分布的计量资料用均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验；计数资料以频数和百分比 ($n, \%$) 描述，采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SMRACAD1在胃癌中表达上调

分析 TCGA-STAD 数据集发现 *SMRACAD1* 在胃癌组织中表达上调 ($P < 0.001$)，见图 1-A。此外，PCR 结果显示，与 GES-1 细胞相比，HGC-27 细胞 ($P < 0.01$) 和 AGS 细胞

($P < 0.001$) 中 *SMRACAD1* 表达显著增高 (图 1-B)。蛋白印迹法 (Western blot, WB) 结果与实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR) 结果一致，表明 *SMRACAD1* 的 117kDa 的蛋白带在 HGC-27 细胞和 AGS 细胞中有差异，见图 1-C。

2.2 SMRACAD1下调抑制胃癌细胞的增殖

使用特异性靶向 *SMRACAD1* 的慢病毒载体处理 AGS 细胞后，PCR 结果提示 AGS 细胞转染 sh*SMRACAD1* 后下调了 *SMRACAD1* 的表达 ($P < 0.001$)，见图 2-A。*SMRACAD1* 表达下调后行 CCK-8 检测和平板克隆实验，结果显示与 shCON 组相比，sh*SMRACAD1* 组的 AGS 细胞增殖速度在第 2 天开始减弱，在第 3 天增殖速度明显减慢 ($P < 0.001$)，并且显著抑制了 AGS 细胞的克隆形成数，见图 2-B、图 2-C。

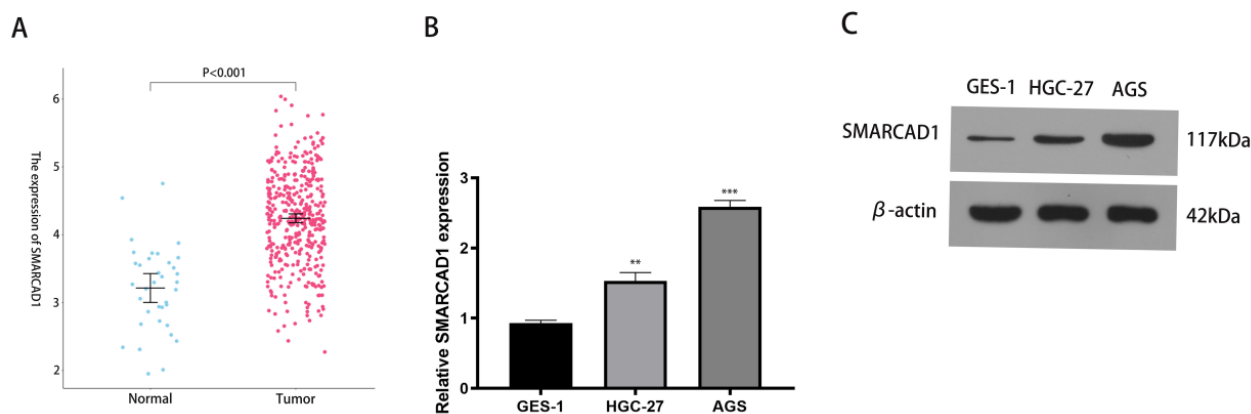


图1 *SMRACAD1*在胃癌组织和胃癌细胞系中的表达

Figure 1. Expression of *SMRACAD1* in gastric cancer tissues and cell lines

注：A. TCGA数据库中373个胃癌组织和32个正常胃组织中*SMRACAD1*的表达；B、C. qPCR和WB检测GES-1、HGC-27和AGS细胞系中*SMRACAD1* mRNA及蛋白的表达情况。** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 。

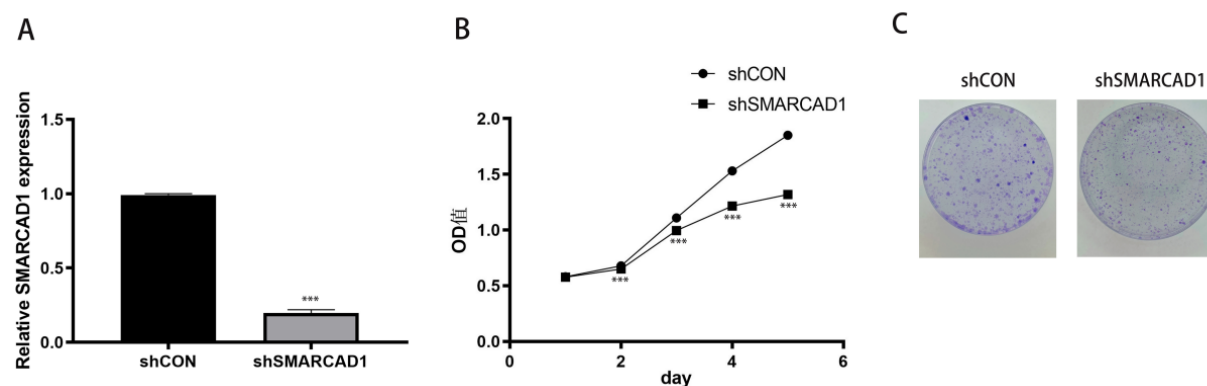


图2 下调*SMRACAD1*后AGS细胞的增殖活性

Figure 2. The proliferation activity of AGS cells after downregulating *SMRACAD1*

注：A. AGS细胞转染sh*SMRACAD1*后*SMRACAD1*表达情况；B、C. 下调*SMRACAD1*对AGS细胞增殖活性的影响。*** $P < 0.001$ 。

2.3 *SMRACAD1* 下调抑制胃癌细胞的迁移和侵袭

划痕实验结果显示, 与 shCON 组相比, sh*SMRACAD1* 组 AGS 细胞在 12 h、24 h 内划痕愈合速度明显降低 ($P < 0.05$), 见图 3-A。此外,

Transwell 迁移和侵袭实验结果显示, 与 shCON 组相比, sh*SMRACAD1* 降低了 AGS 细胞的迁移数量 ($P < 0.01$) 和侵袭数量 ($P < 0.001$), 见图 3-B、图 3-C。

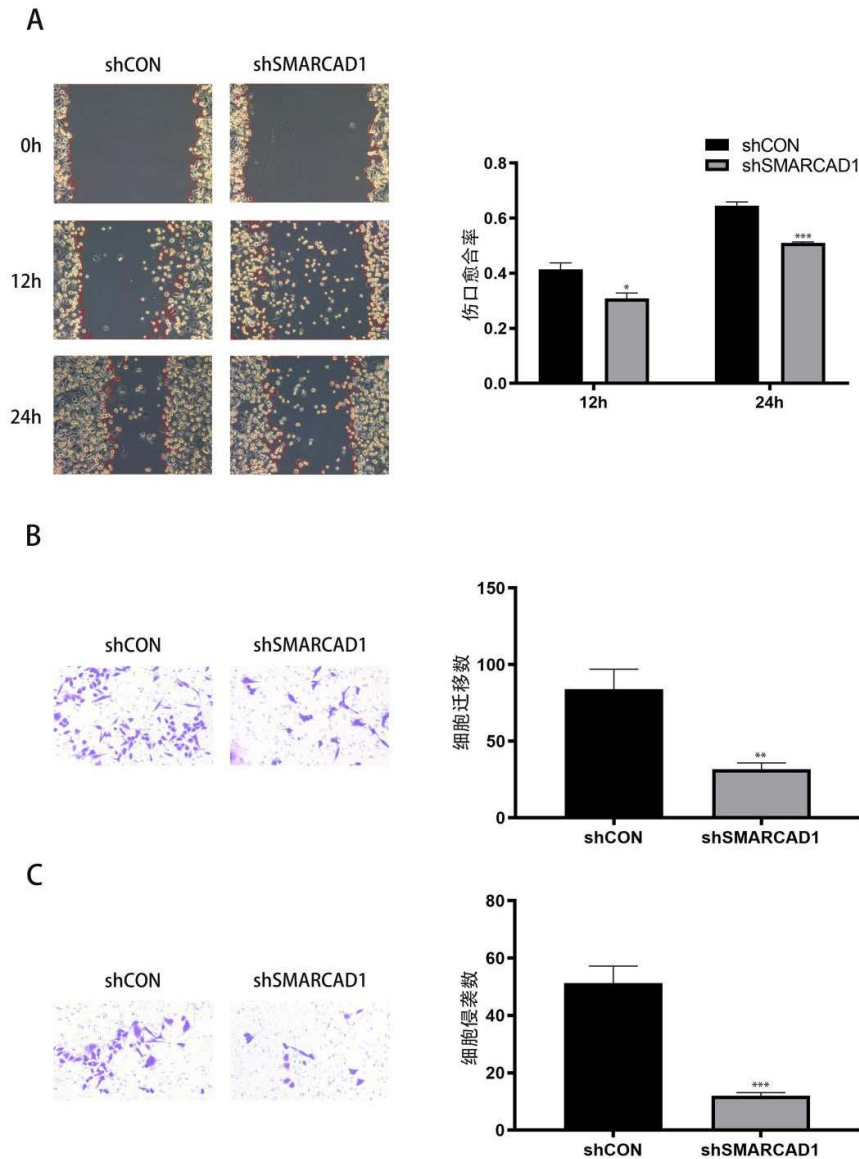


图3 下调*SMRACAD1*后AGS细胞的迁移和侵袭能力

Figure 3. The migration and invasion ability of AGS cells after downregulating *SMRACAD1*

注: A、B. 下调*SMRACAD1*对AGS细胞迁移能力的影响; C. 下调*SMRACAD1*对AGS细胞侵袭能力的影响。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

2.4 *SMRACAD1* 下调抑制胃癌细胞EMT和PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活

KEGG 富集分析结果显示, *SMRACAD1* 主要参与中间丝组织、依赖于中间丝的细胞过程、中间丝的细胞骨架组织和角质化 (图 4-A)。 *SMRACAD1* 表达下调后 AGS 细胞中上皮标志

物 E-cadherin 表达上调, 间充质细胞标志物 N-cadherin、间充质标志物 Vimentin 和 Snail 表达下调 (图 4-B)。此外, 与对照组相比, sh*SMRACAD1* 组 AGS 细胞 PI3K、AKT、mTOR 表达无明显差异, p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 表达下调 (图 4-C)。

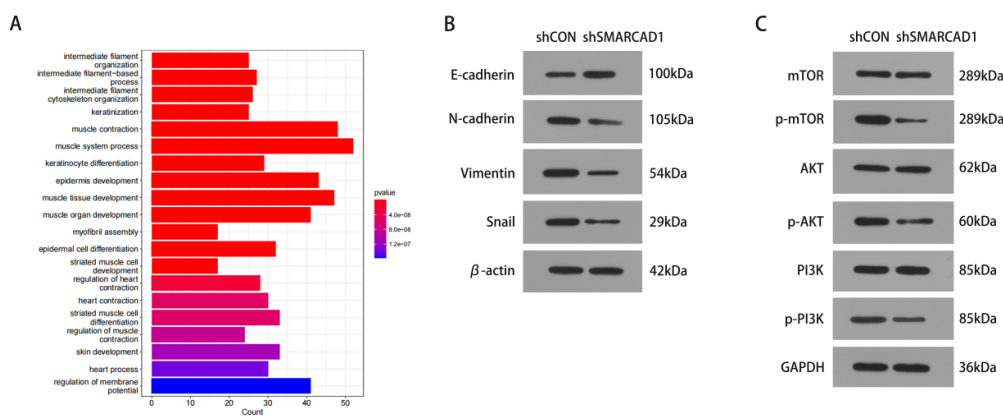


图4 下调SMRACAD1后EMT抑制和PI3K/AKT/mTOR信号通路激活情况

Figure 4. The EMT suppression and activation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathways after downregulating SMRACAD1

注：A. 通过KEGG富集分析获得的SMRACAD1相关通路；B. 用shSMRACAD1和shCON转染AGS细胞后，WB检测E-cadherin、N-cadherin、Vimentin和Snail蛋白表达水平；C. 用shSMRACAD1和shCON转染AGS细胞后，WB检测PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、mTOR和p-mTOR蛋白表达水平。

3 讨论

近年来，随着卫生标准的提高、幽门螺杆菌的根除和早期胃癌的筛查等，胃癌发病率从全球癌症发病率第五位下降至第七位，但中国仍然是全球胃癌发病率和死亡率最高的地区^[1, 11-12]。尽管胃癌诊断及治疗取得了显著进展，但由于术后转移复发，胃癌患者五年生存率在30%~35%^[13]。探究胃癌进展的分子机制及新的治疗靶点对胃癌的诊断和预后具有重要意义。

SMRACAD1是解旋酶超家族的染色质重塑ATP酶，在维持染色质稳定性方面起重要作用，特别是在DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)修复中^[14]。近年来，有研究发现SMRACAD1与肿瘤的进展和转移有关。Al Kubaisy等发现SMRACAD1促进乳腺癌细胞的迁移、侵袭和转移，并减少细胞间黏附能力^[9]。Arafat等发现SMRACAD1在乳腺癌组织中表达升高，下调SMRACAD1表达可通过下调IKK-β表达和减少STAT3磷酸化减少乳腺癌细胞增殖、集落形成和肿瘤生长，可成为乳腺癌潜在的治疗靶点^[15]。Liu等发现SMRACAD1在胰腺癌组织中表达上调，是胰腺癌预后的不利因素，且下调SMRACAD1表达后可通过抑制Wnt/β-catenin信号通路抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和EMT^[8]。本研究对TCGA数据库进行差异基因分析发现SMRACAD1在胃癌组织中表达上调，体外实验发现SMRACAD1在胃癌细胞中表达上调。此外，下调SMRACAD1表达后AGS细胞增殖、侵袭和迁移能力降低。

EMT在肿瘤进展和迁移中起着重要作用，被

认为是肿瘤细胞获得更高侵袭和转移能力的关键步骤^[16]。许多信号通路参与EMT的调控，其中PI3K/AKT/mTOR信号通路与EMT密切相关^[17]。PI3K/AKT/mTOR信号通路通过促进细胞增殖、血管生成、EMT和化疗耐药性等多种机制参与胃癌的进展和转移^[18]。KEGG通路富集分析表明，SMRACAD1主要富集在与中间丝有关的信号通路。Vimentin是蛋白质中间丝家族的主要成分，也是EMT的关键生物标志物之一，有研究认为Vimentin可作为癌症治疗的潜在分子靶点^[19]。本研究发现下调SMRACAD1表达后E-catenin表达升高，E-catenin、Vimentin和Snail表达降低，这表明SMRACAD1通过诱导EMT促进胃癌细胞转移。本研究还发现下调SMRACAD1表达抑制了胃癌细胞中p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达，因此，SMRACAD1可能通过PI3K/AKT/mTOR信号通路促进胃癌细胞的EMT。

综上所述，SMRACAD1在胃癌组织和胃癌细胞系中表达上调，下调SMRACAD1的表达可抑制胃癌细胞的EMT和PI3K/AKT/mTOR信号通路的活化，SMRACAD1可能通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导胃癌细胞的增殖、侵袭、迁移和EMT过程。

参考文献

1 GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(1): 42–54. DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30328-0.

- 2 Abbas M, Faggian A, Sintali DN, et al. Current and future biomarkers in gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2018,103: 1688–1700. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.04.178](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.178).
- 3 Chakraborty S, Pandita RK, Hambarde S, et al. SMARCAD1 phosphorylation and ubiquitination are required for resection during DNA double-strand break repair[J]. iScience, 2018, 2:123–135. DOI: [10.1016/j.isci.2018.03.016](https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.03.016).
- 4 Tong ZB, Ai HS, Li JB. The mechanism of chromatin remodeler SMARCAD1/Fun30 in response to DNA damage[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 560098. DOI: [10.3389/fcell.2020.560098](https://doi.org/10.3389/fcell.2020.560098).
- 5 Adra CN, Donato JL, Badovinac R, et al. SMARCAD1, a novel human helicase family-defining member associated with genetic instability: cloning, expression, and mapping to 4q22–q23, a band rich in breakpoints and deletion mutants involved in several human diseases[J]. Genomics, 2000, 69(2): 162–173. DOI: [10.1006/geno.2000.6281](https://doi.org/10.1006/geno.2000.6281).
- 6 Wu J, Yang F, Zhao M, et al. Antler-derived microRNA PC-5p-1090 inhibits HCC cell proliferation, migration, and invasion by targeting MARCKS, SMARCAD1, and SOX9[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(2): 156. DOI: [10.1007/s10142-023-01089-x](https://doi.org/10.1007/s10142-023-01089-x).
- 7 Han H, Jiang G, Kumari R, et al. Loss of smarcad1a accelerates tumorigenesis of malignant peripheral nerve sheath tumors in zebrafish[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2021, 60(11): 743–761. DOI: [10.1002/gcc.22983](https://doi.org/10.1002/gcc.22983).
- 8 Liu F, Xia Z, Zhang M, et al. SMARCAD1 promotes pancreatic cancer cell growth and metastasis through Wnt/ β -catenin-mediated EMT[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(3): 636–646. DOI: [10.7150/ijbs.29562](https://doi.org/10.7150/ijbs.29562).
- 9 Al Kubaisy E, Arafat K, De Wever O, et al. SMARCAD1 knockdown uncovers its role in breast cancer cell migration, invasion, and metastasis[J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(9): 1035–1043. DOI: [10.1080/14728222.2016.1195059](https://doi.org/10.1080/14728222.2016.1195059).
- 10 O'Donnell PH, Stark AL, Gamazon ER, et al. Identification of novel germline polymorphisms governing capecitabine sensitivity[J]. Cancer, 2012, 118(16): 4063–4073. DOI: [10.1002/encr.26737](https://doi.org/10.1002/encr.26737).
- 11 Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2022, 125(7): 1104–1109. DOI: [10.1002/jso.26844](https://doi.org/10.1002/jso.26844).
- 12 曹毛毛, 陈万青. 中国癌症筛查现状[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 11–17. [Cao MM, Chen WQ. The status of cancer screening in China[J]. Science and Technology Review, 2023, 41(18): 11–17.] DOI: [10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.002](https://doi.org/10.3981/j.issn.1000-7857.2023.18.002).
- 13 Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(1): 467–481. DOI: [10.1007/s00432-022-04408-0](https://doi.org/10.1007/s00432-022-04408-0).
- 14 Lo CSY, van Toom, M, Gaggioli V, et al. SMARCAD1-mediated active replication fork stability maintains genome integrity[J]. Sci Adv, 2021, 7(19): eabe7804. DOI: [10.1126/sciadv.abe7804](https://doi.org/10.1126/sciadv.abe7804).
- 15 Arafat K, Al Kubaisy E, Sulaiman S, et al. SMARCAD1 in breast cancer progression[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(2): 489–500. DOI: [10.1159/000494163](https://doi.org/10.1159/000494163).
- 16 Baj J, Korona-Głowniak I, Forma A, et al. Mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition and tumor microenvironment in helicobacter pylori-induced gastric cancer[J]. Cells, 2020, 9(4): 1055. DOI: [10.3390/cells9041055](https://doi.org/10.3390/cells9041055).
- 17 黄勇, 张哈, 龚红霞, 等. 基于 PI3K/Akt/caspase-9 信号通路研究归芪白术方联合奥沙利铂对胃癌荷瘤小鼠胃癌细胞凋亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1781–1786. [Huang Y, Zhang H, Gong HX, et al. Effect of Guiqi Baizhu recipe combined with oxaliplatin on apoptosis in tumor-bearing rats based on PI3K/Akt/caspase-9 signaling pathway[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2023, 39(9): 1781–1786.] DOI: [10.12360/CPB202207050](https://doi.org/10.12360/CPB202207050).
- 18 Lei ZN, Teng QX, Tian Q, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 358. DOI: [10.1038/s41392-022-01190-w](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01190-w).
- 19 Usman S, Waseem NH, Nguyen TKN, et al. Vimentin is at the heart of epithelial mesenchymal transition (EMT) mediated metastasis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(19): 4985. DOI: [10.3390/cancers13194985](https://doi.org/10.3390/cancers13194985).

收稿日期: 2023 年 11 月 20 日 修回日期: 2023 年 12 月 31 日

本文编辑: 王雅馨 黄笛

引用本文: 田小容, 刘嘉玺, 占婷, 等. *SMRACAD1*通过上皮-间充质转化促进胃癌细胞生长和迁移的机制研究[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(1): 34–40. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202311118](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202311118)
 Tian XR, Liu JX, Zhan T, et al. Mechanism of epithelial-mesenchymal transition-mediated promotion of gastric cancer cell growth and metastasis by *SMRACAD1*[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(1): 34–40. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202311118](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202311118)