

ADAM12、MUC3A和MUC17在胃癌中的表达及生存预后分析



李雨欣, 郭唐曦, 魏永长

武汉大学中南医院胃肠肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

【摘要】目的 探讨去整合素金属蛋白酶 12 (a disintegrin and metalloprotease 12, *ADAM12*)、黏蛋白 3A (mucin 3A, *MUC3A*) 和黏蛋白 17 (mucin 17, *MUC17*) 基因在胃癌中的表达及生存预后关系。**方法** 收集癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA)、基因表达谱交互分析 2 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2, GEPIA2) 数据库信息, 采用 R 4.2.2 和 SPSS 软件分析 *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 基因在胃癌中的差异性表达、生存预后关系、泛癌表达, 以及不同临床病理特征与基因表达量之间的相关性。通过人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas, HPA) 数据库分析三种基因在正常组织中的表达水平。利用基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 功能富集分析评估三种基因在胃癌中的潜在功能。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, q-PCR) 进一步验证肿瘤组织与癌旁组织中 *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 的表达情况。**结果** 生物信息学及 q-PCR 结果显示, *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 在正常组织中表达量较低, 在胃癌组织中表达量均被上调 ($P < 0.05$), 且 *ADAM12* 在胃癌中伴随着不良预后 ($P < 0.05$)。三种基因在肿瘤相关通路富集, 与胃癌的发生发展有关。**结论** *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 在胃癌中高表达, 其中 *ADAM12* 是胃癌预后的影响因素。三种基因参与肿瘤的进展, 均有可能成为胃癌潜在的治疗靶点。

【关键词】 去整合素金属蛋白酶 12; 黏蛋白 3A; 黏蛋白 17; 胃癌; 生存预后; 靶向治疗

Expression of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* in gastric cancer and analysis of survival prognosis

LI Yuxin, GUO Tangxi, WEI Yongchang

Department of Gastrointestinal Tumors Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: WEI Yongchang, Email: weiyongchang@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the expression of a disintegrin and metalloprotease 12 (*ADAM12*), mucin 3A (*MUC3A*) and mucin 17 (*MUC17*) in gastric cancer and the relationship between them and survival prognosis. **Methods** Information from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2 (GEPIA2) databases was collected, and R 4.2.2 as well as SPSS software were used to

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202403010

通信作者: 魏永长, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: weiyongchang@whu.edu.cn

analyse the differential expression, survival-prognosis relationship, pan-cancer expression, and correlation between different clinicopathological features and expressions of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* genes in gastric cancer. The expression levels of the three genes in normal tissues were analysed by Human Protein Atlas (HPA) database. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were used to evaluate the potential functions of the three genes. The expression of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* in tumour tissues and paracancerous tissues was further verified using quantitative real-time polymerase chain reaction (q-PCR). **Results** Bioinformatics analysis and q-PCR results showed that the expression of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* were low in normal tissues and all upregulated in gastric cancer ($P<0.05$), and *ADAM12* was accompanied by a poor prognosis in gastric cancer ($P<0.05$). The three genes were enriched in tumor-related pathways and associated with the development of gastric cancer. **Conclusion** *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* show high expression in gastric cancer, of which *ADAM12* is an influencing factor in the prognosis of gastric cancer. All three genes are associated with the progression of tumors and may be potential therapeutic targets for gastric cancer.

【Keywords】 *ADAM12*; *MUC3A*; *MUC17*; Gastric cancer; Survival prognosis; Targeted therapy

胃癌 (gastric cancer, GC) 主要起源于胃最表层的腺体或黏膜, 是消化系统常见的恶性肿瘤, 也是全球第五大最常见癌症和第四大癌症死亡原因, 具有起病隐匿、易转移和预后差等特点^[1-2]。尽管外科手术技术不断进步, 新的化疗方案不断改进, 但 GC 患者的五年生存率仍低于 30%^[3]。近年来, 免疫治疗和靶向治疗在肿瘤治疗领域取得了重大进展。然而, 针对 GC 的靶向药物选择仍非常有限^[4]。因此, 寻找有效的新型肿瘤抗原靶点具有重要意义。去整合素金属蛋白酶 12 (a disintegrin and metalloprotease 12, *ADAM12*) 是一种具有多个功能结构域的重要跨膜糖蛋白, 具有蛋白水解活性, 与癌症等多种疾病的发生和发展密切相关^[5-7]。黏蛋白 3A (mucin 3A, *MUC3A*) 属于膜相关黏蛋白, 含有作为 O-糖基化支架的胞外结构域, 在癌细胞的迁移和侵袭中发挥重要作用^[8-9]。黏蛋白 17 (mucin 17, *MUC17*) 作为膜结合黏蛋白基因的一种, 参与了多种细胞信号转导过程, 并且可能与癌症发病机制有关^[10]。然而, 三种基因在 GC 中的表达及生存预后尚不明确。本研究旨在探讨 *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 在 GC 中的表达水平、生存预后关系及潜在功能, 为 GC 临床治疗靶点的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

RNA-Seq 数据均来源于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>), 共获取 407 例 GC 患者的临床信息数据以及 *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 基因的 mRNA 表达数据。

1.2 临床样本收集

组织样本取自武汉大学中南医院胃肠外科确诊的 GC 患者, 共收集了 16 例 GC 患者的肿瘤组织及邻近正常胃组织。本研究获得武汉大学中南医院医学伦理委员会批准 (2019165), 患者被告知研究目的、标本内容和潜在风险, 并签署了知情同意书。

1.3 实时荧光定量PCR

采用 Trizol 法提取组织标本总 RNA, 微量分光光度计检测 RNA 浓度及纯度, 使用 Evo M-MLV 反转录试剂盒 (Thermo Fisher, MA, USA) 将 mRNA 逆转录成 cDNA 后, 在 CFX96 实时 PCR 检测系统中使用 SYBR Green 试剂 (MCE) 配置体系进行 q-PCR。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 基因与

GAPDH 的相对表达水平。引物由北京擎科生物技术有限公司（中国北京）合成，序列见表 1。

表1 q-PCR引物序列

Table 1. q-PCR primer sequences

引物名称	引物序列
ADAM12-F	CGAGGGGTGAGCTTATGGAAC
ADAM12-R	GCTTTCCCGTTGTAGTCGAATA
MUC3A-F	ACGCAGGACAACCTCGCATC
MUC3A-R	CTCACAACTGGAACCATAGAAGG
MUC17-F	TCTCAGCACGTTAGGACAGGT
MUC17-R	TCGAGGTCATCTCAGGGTTGG
GAPDH-F	CCACTCCTCCACCTTTGACG
GAPDH-R	CCTGTGTCCAGGGTCTTA

1.4 生物信息学分析

从 TCGA 数据库中获取 375 例 GC 样本和 32 例正常组织样本。采用 R 4.2.2 软件绘制差异表达基因火山图，以 $|\log_2 \text{fold change} (\log_2 \text{FC})| > 1.0$ ，校正后的 P 值 (P_{adj}) < 0.05 作为差异基因筛选标准。从基因表达谱交互分析 2 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis 2, GEPIA2) 数据库 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#general>) 中获取生存预后分析曲线及基因泛癌表达情况。利用人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas, HPA) 数据库 (<https://www.Proteinatlas.org/>) 分析基因在正常组织中的 RNA 表达水平。基于 TCGA 数据库信息，将 GC 样本中三种基因表达量根据中位数进行分组并获取差异表达基因，采用 R 4.2.2 软件对差异基因进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 功能富集分析并绘图。GO 功能富集分析用于评估生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞成分 (cellular component, CC)，KEGG 分析用于检查富集通路。

1.5 统计学方法

统计学分析采用 R 4.2.2、SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9 软件，临床病理特征比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验，组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ADAM12、MUC3A和MUC17在GC中的表达

如图 1-A 所示，ADAM12、MUC3A 和 MUC17 在 GC 组织中表达上调。为分析 ADAM12、MUC3A 及 MUC17 对 GC 患者总生存期 (overall survival, OS) 的影响，利用 GEPIA2 数据库分析结果显示，ADAM12 与 GC 患者的 OS 呈负相关关系，其表达量增加会导致患者预后不良。而 MUC3A 和 MUC17 的表达与 GC 患者的 OS 的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 1-B、图 1-C、图 1-D)。与正常组织相比，ADAM12、MUC3A 和 MUC17 在多数癌症类型中的表达均被上调，包括胃腺癌 (stomach adenocarcinoma, STAD)、结肠癌 (colon adenocarcinoma, COAD) 和胰腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 等 (图 1-E 至图 1-J)。

2.2 ADAM12、MUC3A和MUC17在正常组织中的表达

为阐明 ADAM12、MUC3A 及 MUC17 的表达是否具有组织特异性，利用 HPA 数据库信息得出三种基因在正常组织中的 RNA 表达情况 (图 2)。结果显示，ADAM12 主要表达于胎盘组织，而在其他正常组织中低表达 (图 2-A)，MUC3A 在十二指肠、小肠和胆囊等消化道中 RNA 表达水平相对较高 (图 2-B)，MUC17 主要表达于小肠和十二指肠 (图 2-C)。

2.3 ADAM12、MUC3A和MUC17在GC中的GO与KEGG功能富集分析

GO 功能分析结果显示，ADAM12、MUC3A 和 MUC17 对免疫、代谢相关的 BP、CC 和 MF 均有影响 (图 3-A 至图 3-I)。KEGG 功能富集分析结果表明，三种基因均参与了多种生物代谢过程、细胞黏附及信号通路激活 (图 3-J、图 3-K、图 3-L)，其中，ADAM12 显著富集在蛋白质代谢、黏着斑的形成、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) - 受体相互作用及 PI3K-Akt 信号通路等，MUC3A 和 MUC17 则主要涉及黏蛋白 O-糖基化以及多种生物合成代谢过程。

2.4 ADAM12、MUC3A和MUC17表达量与不同临床病理特征的相关性

ADAM12、MUC3A 和 MUC17 在 GC 样本中

的表达量与性别、年龄、分期、分级和幽门螺旋杆菌 (*helicobacter pylori*, HP) 感染等临床病理特征的关系见表 2, 结果显示, *ADAM12* 的表达与 HP 感染存在相关性, GC 伴有 HP 感染的患

者中 *ADAM12* 的表达量更高; *MUC3A* 的表达主要与年龄、肿瘤组织学分级有关, G1、G2 级和 60 岁以上的 GC 患者中 *MUC3A* 的表达量更高; 另外, *MUC17* 的表达与肿瘤 T 分期存在相关性。

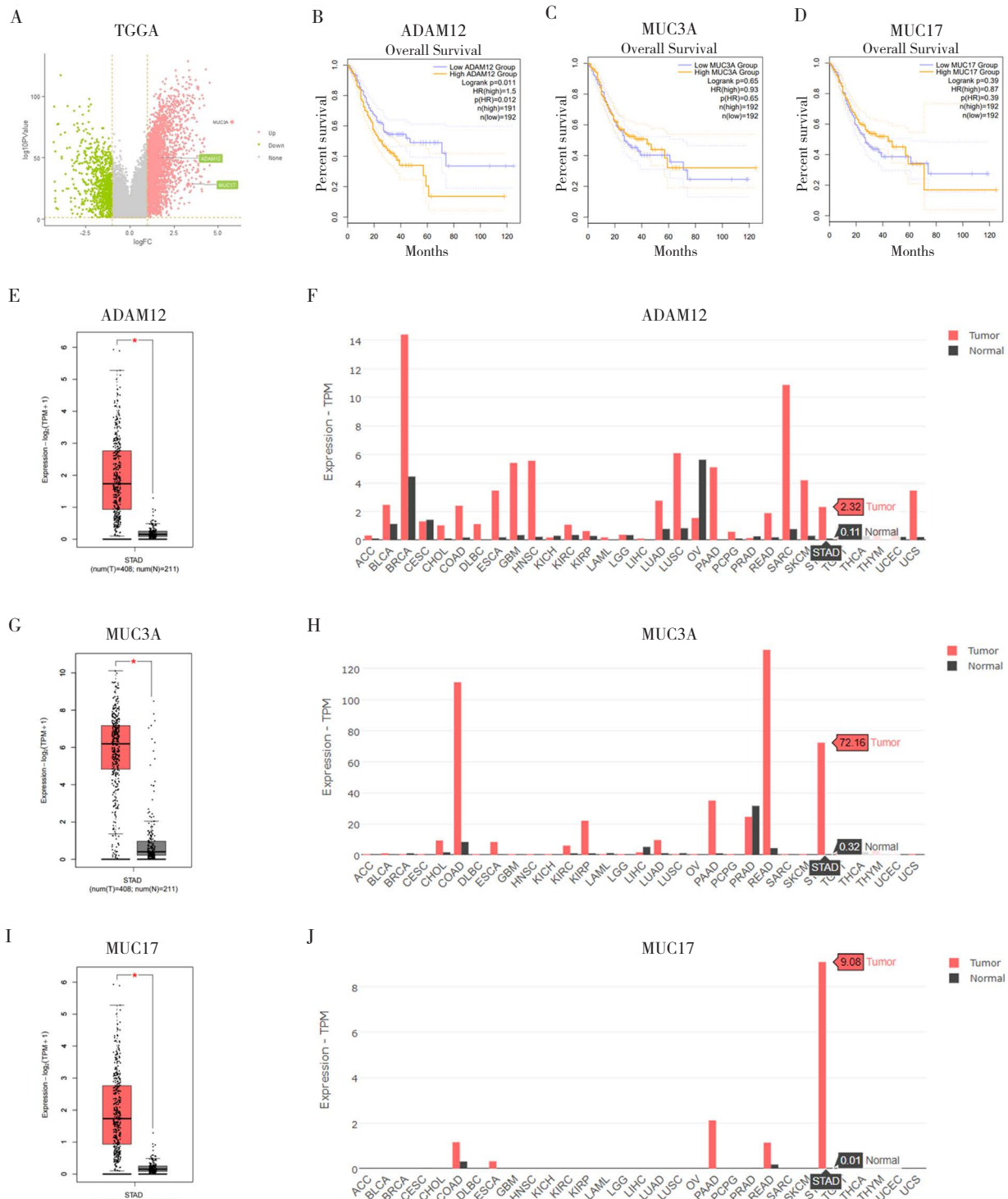


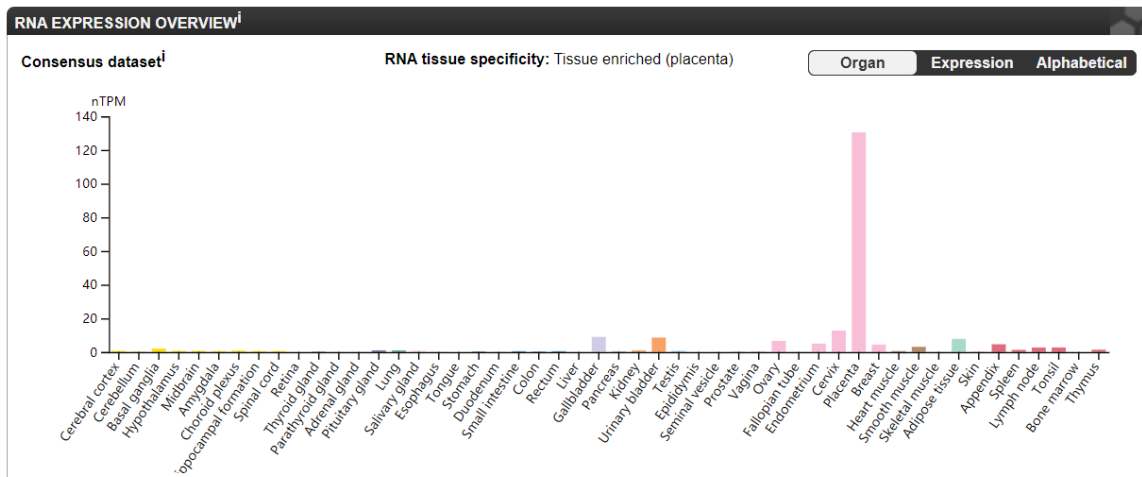
图1 *ADAM12*、*MUC3A*和*MUC17*在GC中的表达

Figure 1. Expressions of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* in GC

注: A. 根据TCGA数据库中RNA-seq数据绘制出GC差异基因火山图, 红色表示上调基因, 绿色表示下调基因; B-D. 分别为 *ADAM12*、*MUC3A*和*MUC17*与GC的生存预后曲线; E. GC组织与正常胃组织*ADAM12*表达量之间的比较; F. *ADAM12*的泛癌表达; G. GC组织与正常胃组织*MUC3A*表达量之间的比较; H. *MUC3A*的泛癌表达; I. GC组织与正常胃组织*MUC17*表达量之间的比较; J. *MUC17*的泛癌表达; * $P < 0.05$ 。

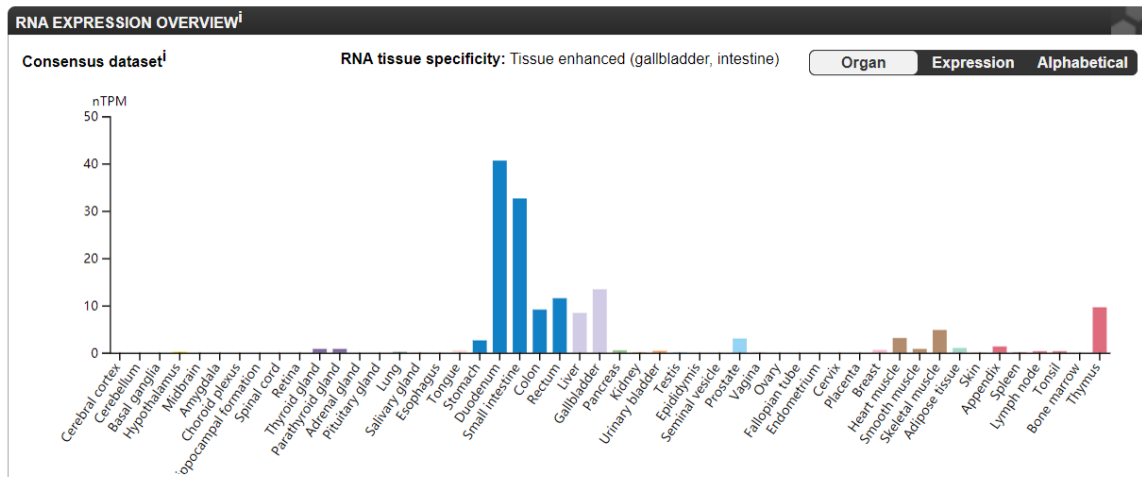
A

ADAM12



B

MUC3A



C

MUC17

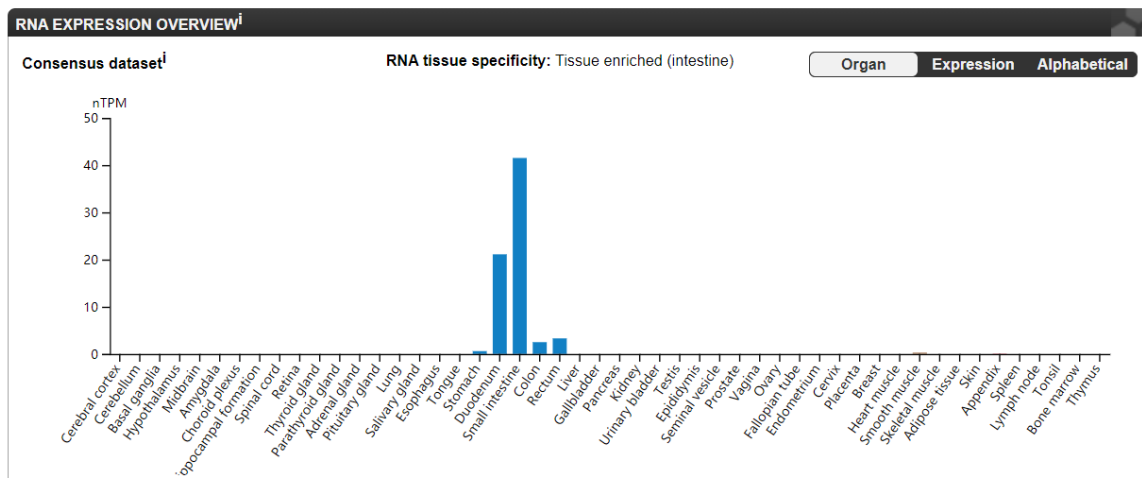


图2 ADAM12、MUC3A和MUC17在正常组织中的表达

Figure 2. Expressions of ADAM12, MUC3A and MUC17 in normal tissues

注: A. 正常组织中ADAM12的RNA表达; B. 正常组织中MUC3A的RNA表达; C. 正常组织中MUC17的RNA表达。

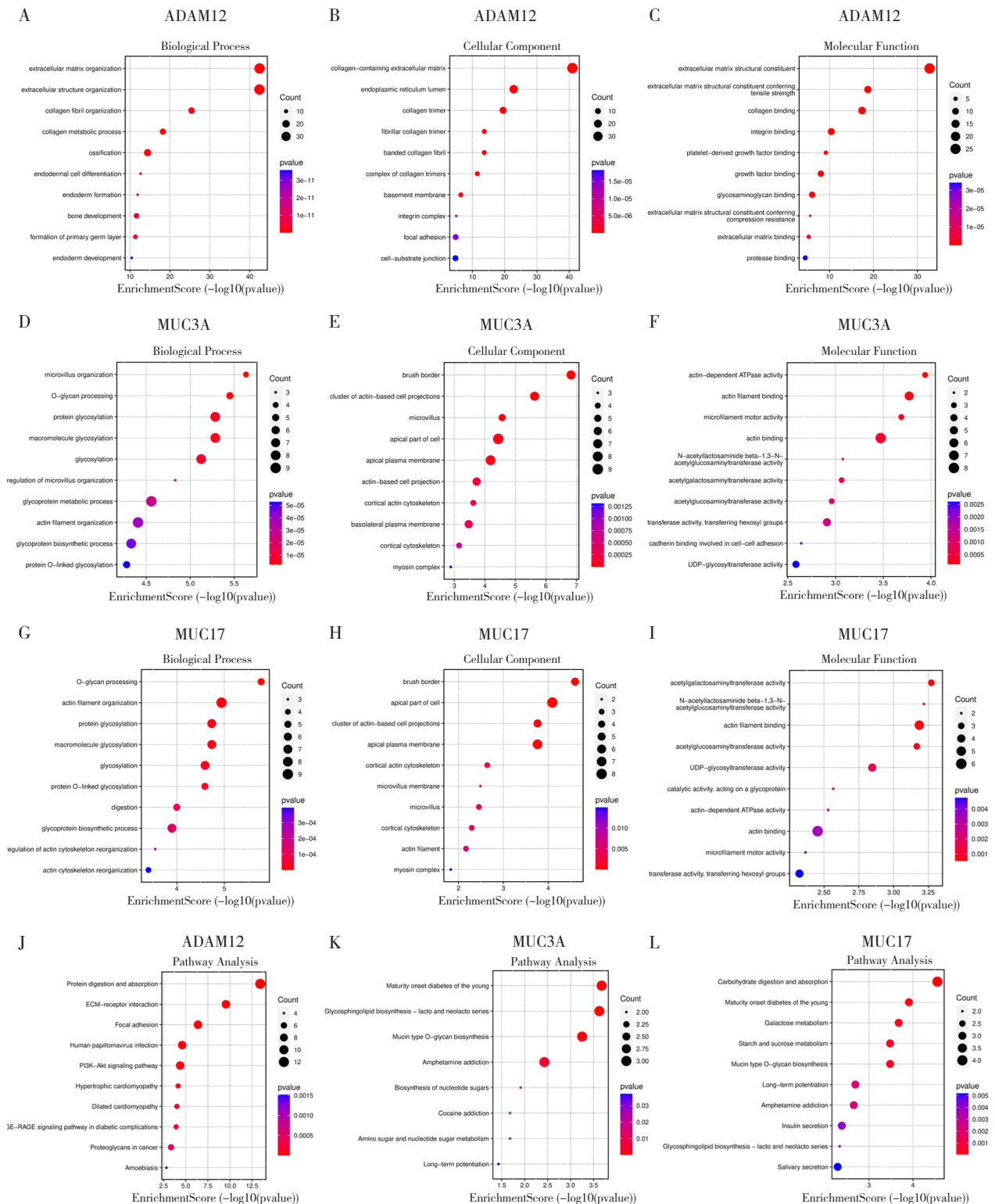


图3 *ADAM12*、*MUC3A*和*MUC17*在GC中的GO与KEGG功能富集分析

Figure 3. GO and KEGG functional enrichment analyses of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* in GC

注：A-C. 分别为*ADAM12*的BP、CC及MF气泡图；D-F. 分别为*MUC3A*的BP、CC及MF气泡图；G-I. 分别为*MUC17*的BP、CC及MF气泡图；J. *ADAM12*通路富集分析气泡图；K. *MUC3A*通路富集分析气泡图；L. *MUC17*通路富集分析气泡图。

表2 GC患者ADAM12、MUC3A和MUC17的表达量与临床病理特征的相关性 (n, %)

Table 2. Correlation between ADAM12, MUC3A and MUC17 expressions and clinicopathological features in GC patients (n, %)

临床病理特征	ADAM12表达量		χ^2 值	P值	MUC3A表达量		χ^2 值	P值	MUC17表达量		χ^2 值	P值
	低表达	高表达			低表达	高表达			低表达	高表达		
性别			0.678	0.410			0.220	0.639			0.031	0.859
男	117 (48.55)	124 (51.45)			123 (51.04)	118 (48.96)			120 (49.79)	121 (50.21)		
女	71 (52.99)	63 (47.01)			65 (48.51)	69 (51.49)			68 (50.75)	66 (49.25)		
年龄			0.881	0.348			6.822	0.009**			0.213	0.645
<60岁	60 (53.57)	52 (46.43)			68 (60.71)	44 (39.29)			60 (53.57)	52 (46.43)		
≥60岁	125 (48.26)	134 (51.74)			119 (45.95)	140 (54.05)			132 (50.97)	127 (49.03)		
T分期			5.420	0.144			1.655	0.647			9.670	0.022*
T1	14 (73.68)	5 (26.32)			8 (42.11)	11 (57.89)			6 (31.58)	13 (68.42)		
T2	42 (52.50)	38 (47.50)			37 (46.25)	43 (53.75)			36 (45.00)	44 (55.00)		
T3	85 (50.60)	83 (49.40)			89 (52.98)	79 (47.02)			99 (58.93)	69 (41.07)		
T4	45 (45.00)	55 (55.00)			48 (48.00)	52 (52.00)			45 (45.00)	55 (55.00)		
N分期			0.703	0.872			1.954	0.582			5.163	0.160
N0	54 (48.65)	57 (51.35)			60 (54.05)	51 (45.95)			59 (53.15)	52 (46.85)		
N1	52 (53.61)	45 (46.39)			47 (48.45)	50 (51.55)			55 (56.70)	42 (43.30)		
N2	36 (48.00)	39 (52.00)			33 (44.00)	42 (56.00)			35 (46.67)	40 (53.33)		
N3	37 (50.00)	37 (50.00)			38 (51.35)	36 (48.65)			30 (40.54)	44 (59.46)		
M分期			0.886	0.642			0.369	0.831			0.369	0.831
M0	167 (50.61)	163 (49.39)			164 (49.70)	166 (50.30)			164 (49.70)	166 (50.30)		
M1	13 (52.00)	12 (48.00)			14 (56.00)	11 (44.00)			14 (56.00)	11 (44.00)		
MX	8 (40.00)	12 (60.00)			10 (50.00)	10 (50.00)			10 (50.00)	10 (50.00)		
肿瘤分级			3.362	0.186			12.550	0.002**			4.928	0.085
G1	6 (60.00)	4 (40.00)			2 (20.00)	8 (80.00)			6 (60.00)	4 (40.00)		
G2	76 (55.47)	61 (44.53)			56 (40.88)	81 (59.12)			58 (42.34)	79 (57.66)		
G3	101 (46.12)	118 (53.88)			125 (57.08)	94 (42.92)			118 (53.88)	101 (46.12)		
是否有HP感染			4.909	0.027*			2.439	0.118			3.266	0.071
否	88 (60.69)	57 (39.31)			53 (36.55)	92 (63.45)			64 (44.14)	81 (55.86)		
是	6 (33.33)	12 (66.67)			10 (55.56)	8 (44.44)			12 (66.67)	6 (33.33)		

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.5 ADAM12、MUC3A和MUC17在GC组织与癌旁组织中mRNA的表达

为进一步阐明 *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 在 GC 中的表达, 采用 q-PCR 验证三种基因在

GC 肿瘤组织和癌旁组织中的 mRNA 水平表达差异, 结果显示, 肿瘤组织中三种基因的 mRNA 表达水平明显高于癌旁组织, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 4-A、图 4-B、图 4-C)。

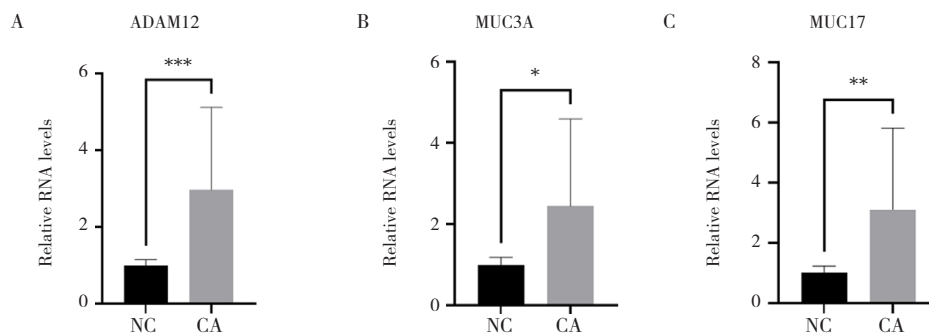


图4 *ADAM12*、*MUC3A*和*MUC17*在GC组织中表达上调

Figure 4. Upregulation of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* expressions in GC tissues

注: A. q-PCR分析*ADAM12*在癌旁组织 (NC) 与GC组织 (CA) 中的表达; B. *MUC3A*在癌旁组织与GC组织中的表达; C. *MUC17*在癌旁组织与GC组织中的表达; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

3 讨论

GC是我国常见恶性肿瘤之一, 由于缺乏明显的临床指征, 多数患者以晚期为主, 预后不佳^[11]。随着免疫治疗和靶向治疗的发展, 嵌合抗原受体T细胞疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)、抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADC) 及双特异性抗体 (bispecific antibodies, BsAbs) 药物的出现, 给GC的临床治疗带来了新的希望^[12-15]。

去整合素金属蛋白酶家族 (a disintegrin and metalloproteases, ADAMs) 是一类I型跨膜和分泌蛋白家族^[16]。*ADAM12*作为ADAMs家族的一员, 具有黏附作用和蛋白酶活性^[17]。*ADAM12*分为跨膜型 (*ADAM12-L*) 和分泌型 (*ADAM12-S*) 两种亚型, 均参与了恶性肿瘤的生物学行为^[18]。有研究表明, *ADAM12*通过催化或结合靶蛋白参与信号转导、细胞骨架解聚和微环境调控等多种生物学过程, 在重塑肿瘤微环境、促进肿瘤细胞增殖和转移方面发挥着重要作用^[19-22]。本研究探讨了*ADAM12*在GC中的表达水平及生存预后分析, 发现其在正常组织中显著低表达 (除胎盘组织), 在GC中的表达明显增高, 预示不良的生存结局。此外, 慢性HP感染已被证实为非心源性GC的主要病因^[1]。本研究发现*ADAM12*的表达与HP感染存在相关性, 伴HP感染的肿瘤患者*ADAM12*的表达量更高。GO和KEGG功能富集分析发现, 在GC中, *ADAM12*显著富集在蛋白质代谢、黏着斑

的形成、ECM-受体相互作用和PI3K-Akt信号通路等, 进而促进GC的生长和浸润。黏蛋白家族 (mucins, MUCs) 是一类分子量较大的糖基化蛋白家族, 其广泛存在于正常机体的黏膜表面, 在保护上皮、信号转导和调节免疫系统方面发挥着重要作用, 也可参与多种疾病的发生发展^[23-24]。有研究发现, MUCs可以参与细胞凋亡调控及免疫抗原提呈, 促进肿瘤细胞的增殖及转移^[25]。*MUC3A*作为MUC3的亚型, 是一种膜结合黏蛋白。研究表明, *MUC3A*可通过参与磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的激活, 从而促进结直肠癌的进展^[26]。此外, *MUC3A*在非小细胞肺癌中上调, 并可以促进肿瘤细胞DNA损伤修复和诱导肿瘤血管生成, 导致侵袭性发病机制和不良预后^[27-28]。本研究根据生物信息学分析结果和基础实验相互验证发现, *MUC3A*在GC中的表达量显著高于邻近正常胃组织, 且G1、G2分级和60岁以上患者中*MUC3A*的表达量更高。*MUC17*作为一种跨膜黏蛋白, 主要在消化道中表达, 并可保护上皮细胞免受有害物质损伤^[29-30]。*MUC17*可能与癌症的发病机制有关, 已被证实在细胞黏附和迁移中发挥重要作用^[31-32]。有研究发现, *MUC17*基因在复发性肺腺癌中发生了显著突变, 并参与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, ErbB) 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein

kinases, MAPK) 通路和细胞周期通路的激活^[33]。另外, *MUC17* 可作为监测非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs) 耐药性的生物标志物^[34]。本研究发现, 与正常胃组织相比, *MUC17* 在 GC 中的表达量更高, 并与肿瘤 T 分期有关。此外, *MUC3A* 和 *MUC17* 主要涉及黏蛋白 O-糖基化及多种生物合成和代谢过程。其中, O-糖基化是 MUC 常见的翻译后修饰之一, 异常的糖基化与恶性肿瘤的发生发展、转移、浸润、免疫逃逸及耐药密切相关^[35]。

综上所述, *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 在 GC 中表达上调, 且 *ADAM12* 与 GC 预后呈负相关关系, 尽管 *MUC3A*、*MUC17* 与患者的 OS 无相关性, 但二者的表达分别与肿瘤分级或分期有关; 另外, 三种基因在正常组织中表达量低, 且在 GC 的进展中均发挥着重要作用。因此, *ADAM12*、*MUC3A* 和 *MUC17* 或可为今后 GC 的精确靶向治疗和预后监测提供参考。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(5): 338–349. DOI: 10.1038/s41571-023-00747-0.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359–E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264–279. DOI: 10.3322/caac.21657.
- Nyren-Erickson EK, Jones JM, Srivastava DK, et al. A disintegrin and metalloproteinase-12 (ADAM12): function, roles in disease progression, and clinical implications[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(10): 4445–4455. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.05.011.
- Wang M, Lu S, Zhu Y, et al. ADAM12 is an effective marker in the second trimester of pregnancy for prenatal screening of Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(6): 561–564. DOI: 10.1002/pd.2523.
- Ren K, Ruan Y, Tang J, et al. Association of *ADAM12* gene polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 77710–77721. DOI: 10.18632/oncotarget.20772.
- Brockhausen I, Melamed J. Mucins as anti-cancer targets: perspectives of the glycobiologist[J]. Glycoconj J, 2021, 38(4): 459–474. DOI: 10.1007/s10719-021-09986-8.
- Yonezawa S, Higashi M, Yamada N, et al. Mucins in human neoplasms: clinical pathology, gene expression and diagnostic application[J]. Pathol Int, 2011, 61(12): 697–716. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02734.x.
- Gum JR Jr, Crawley SC, Hicks JW, et al. MUC17, a novel membrane-tethered mucin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(3): 466–475. DOI: 10.1006/bbrc.2002.6475.
- Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(10): 1037–1048. DOI: 10.1002/cac2.12197.
- Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 57. DOI: 10.1186/s13045-023-01451-3.
- Liu Z, Zhou Z, Dang Q, et al. Immunosuppression in tumor immune microenvironment and its optimization from CAR-T cell therapy[J]. Theranostics, 2022, 12(14): 6273–6290. DOI: 10.7150/thno.76854.
- Liu G, Rui W, Zhao X, et al. Enhancing CAR-T cell efficacy in solid tumors by targeting the tumor microenvironment[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1085–1095. DOI: 10.1038/s41423-021-00655-2.
- Waarts MR, Stonestrom AJ, Park YC, et al. Targeting mutations in cancer[J]. J Clin Invest, 2022, 132(8): e154943. DOI: 10.1172/JCI154943.
- Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases[J]. Mol Aspects Med, 2008, 29(5): 258–289. DOI: 10.1016/j.mam.2008.08.001.
- Primakoff P, Myles DG. The ADAM gene family: surface proteins with adhesion and protease activity[J]. Trends Genet, 2000, 16(2): 83–87. DOI: 10.1016/s0168-

- 9525(99)01926-5.
- 18 Chang Z, Duan Q, Yu C, et al. Proteomics and biochemical analyses of secreted proteins revealed a novel mechanism by which ADAM12S regulates the migration of gastric cancer cells[J]. *J Proteome Res*, 2022, 21(9): 2160–2172. DOI: [10.1021/acs.jproteome.2c00221](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.2c00221).
 - 19 Wang R, Godet I, Yang Y, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent ADAM12 expression mediates breast cancer invasion and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(19): e2020490118. DOI: [10.1073/pnas.2020490118](https://doi.org/10.1073/pnas.2020490118).
 - 20 Roy R, Dagher A, Butterfield C, et al. ADAM12 is a novel regulator of tumor angiogenesis via STAT3 signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(11): 1608–1622. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-17-0188](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0188).
 - 21 Wang G, Romero Y, Thevarajan I, et al. ADAM12 abrogation alters immune cell infiltration and improves response to checkpoint blockade therapy in the T11 murine model of triple-negative breast cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 12(1): 2158006. DOI: [10.1080/2162402X.2022.2158006](https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2158006).
 - 22 Piotrowski KB, Blasco LP, Samsøe-Petersen J, et al. ADAM12 expression is upregulated in cancer cells upon radiation and constitutes a prognostic factor in rectal cancer patients following radiotherapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(10): 1369–1381. DOI: [10.1038/s41417-023-00643-w](https://doi.org/10.1038/s41417-023-00643-w).
 - 23 Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, et al. Mucins in the mucosal barrier to infection[J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1(3): 183–197. DOI: [10.1038/mi.2008.5](https://doi.org/10.1038/mi.2008.5).
 - 24 Merikallio H, Pincikova T, Kotortsi I, et al. Mucins 3A and 3B are expressed in the epithelium of human large airway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13546. DOI: [10.3390/ijms241713546](https://doi.org/10.3390/ijms241713546).
 - 25 Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(12): 874–885. DOI: [10.1038/nrc2761](https://doi.org/10.1038/nrc2761).
 - 26 Su W, Feng B, Hu L, et al. MUC3A promotes the progression of colorectal cancer through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 602. DOI: [10.1186/s12885-022-09709-8](https://doi.org/10.1186/s12885-022-09709-8).
 - 27 Sun Y, Sun X, You C, et al. MUC3A promotes non-small cell lung cancer progression via activating the NFκB pathway and attenuates radiosensitivity[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(10): 2523–2536. DOI: [10.7150/ijbs.59430](https://doi.org/10.7150/ijbs.59430).
 - 28 Luo Y, Ma S, Sun Y, et al. MUC3A induces PD-L1 and reduces tyrosine kinase inhibitors effects in EGFR-mutant non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7): 1671–1681. DOI: [10.7150/ijbs.57964](https://doi.org/10.7150/ijbs.57964).
 - 29 Schneider H, Pelaseyed T, Svensson F, et al. Study of mucin turnover in the small intestine by in vivo labeling[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5760. DOI: [10.1038/s41598-018-24148-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24148-x).
 - 30 Resta-Lenert S, Das S, Batra SK, et al. Muc17 protects intestinal epithelial cells from enteroinvasive E. coli infection by promoting epithelial barrier integrity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 300(6): G1144–G1155. DOI: [10.1152/ajpgi.00138.2010](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00138.2010).
 - 31 Almasmoum H. The roles of transmembrane mucins located on chromosome 7q22.1 in colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3271–3280. DOI: [10.2147/CMAR.S299089](https://doi.org/10.2147/CMAR.S299089).
 - 32 Cox KE, Liu S, Lwin TM, et al. The mucin family of proteins: candidates as potential biomarkers for colon cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(5): 1491. DOI: [10.3390/cancers15051491](https://doi.org/10.3390/cancers15051491).
 - 33 Yuan C, Yao X, Dai P, et al. Genomic alterations dissection revealed MUC4 mutation as a potential driver in lung adenocarcinoma local recurrence[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(5): 985–998. DOI: [10.21037/tlcr-22-793](https://doi.org/10.21037/tlcr-22-793).
 - 34 Lin S, Ruan H, Qin L, et al. Acquired resistance to EGFR-TKIs in NSCLC mediates epigenetic downregulation of MUC17 by facilitating NF-κB activity via UHRF1/DNMT1 complex[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(3): 832–851. DOI: [10.7150/ijbs.75963](https://doi.org/10.7150/ijbs.75963).
 - 35 汪泽慧, 张军. 黏蛋白型 O-糖基化与结直肠癌基础和临床研究进展 [J]. *胃肠病学*, 2023, 28(3): 181–185. [Wang ZH, Zhang J. Progress of basic and clinical research on mucin-type O-glycosylation and colorectal cancer[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2023, 28(3): 181–185.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-7125.2023.03.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7125.2023.03.005).

收稿日期: 2024 年 03 月 03 日 修回日期: 2024 年 04 月 28 日
 本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 李雨欣, 郭唐曦, 魏永长. *ADAM12*、*MUC3A*和*MUC17*在胃癌中的表达及生存预后分析[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(8): 600–609. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403010).
 Li YX, Guo TX, Wei YC. Expression of *ADAM12*, *MUC3A* and *MUC17* in gastric cancer and analysis of survival prognosis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(8): 600–609. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403010).