

# ARMC8在胃癌细胞恶性进展中的机制研究



陈梦阁<sup>1,2</sup>, 田霞<sup>2</sup>, 占婷<sup>2</sup>, 刘维洁<sup>2</sup>, 黄晓东<sup>2</sup>

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 观察胃癌 (gastric cancer, GC) 组织、血浆和细胞系中 ARMC8 (armadillo repeat containing protein 8) 的表达水平, 探究 ARMC8 对 GC 细胞侵袭、迁移及上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的分子机制。方法 通过 GEPIA 数据库对 408 例 GC 组织和 211 例正常胃组织中的 ARMC8 的表达进行差异分析; 通过实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 检测 ARMC8 在 GC 患者血浆及正常人血清的相对表达量; 在 2 种 GC 细胞系 (HGC-27、AGS) 和 1 种正常胃黏膜上皮细胞 (GES-1) 中进一步验证 ARMC8 的表达情况。通过转染 si-ARMC8 及阴性对照实现下调 GC 细胞中 ARMC8 的表达水平。随后, 采用 Transwell 细胞侵袭实验、伤口愈合实验检测 GC 细胞的侵袭和迁移能力; 用 WB 检测下调 ARMC8 的表达对 EMT 相关蛋白及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响。结果 ARMC8 在 GC 组织、血浆及 GC 细胞系中均为高表达。Transwell 侵袭实验和伤口愈合实验显示, 下调 ARMC8 抑制了 GC 细胞的侵袭和迁移能力。此外, 下调 ARMC8 抑制了 GC 细胞 EMT 过程及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活。结论 ARMC8 在 GC 组织、血浆及细胞系中均呈高表达, 下调 ARMC8 可能通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活来抑制 GC 的侵袭、迁移和 EMT 过程。

**【关键词】** ARMC8; 胃癌; 上皮间充质转化; Wnt/ $\beta$ -catenin

## Mechanistic study of ARMC8 in malignant progression of gastric cancer cells

Meng-Ge CHEN<sup>1,2</sup>, Xia TIAN<sup>2</sup>, Ting ZHAN<sup>2</sup>, Wei-Jie LIU<sup>2</sup>, Xiao-Dong HUANG<sup>2</sup>

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: Xiao-Dong HUANG, Email: 13297056720@163.com

**【Abstract】**Objective In order to observe the expression level of armadillo repeat containing protein 8 (ARMC8) in gastric cancer (GC) tissues, plasma and cell lines, and to explore the molecular mechanism of ARMC8 on invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of GC cells. Methods The differential expressions of ARMC8 in 408 GC tissues and 211 normal tissues were analyzed from GEPIA database. The expression of ARMC8 in the plasma of GC patients and healthy people was analyzed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR). The expression of ARMC8 was further validated in two GC cell lines (HGC-27, AGS) and one normal gastric mucosal epithelial cell (GES-1). The expression level

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.2023030091

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WX21D06); 湖北省中央引导地方科技发展专项 (2019ZYD067)

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

of ARMC8 was downregulated by transfection with si-ARMC8 and negative control (NC). The abilities of migration and invasion of GC cells were determined by wound healing assay and Transwell assay after transfection. The effect of downregulation of ARMC8 expression on EMT-associated proteins and the activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling was measured by WB. **Results** The expression of ARMC8 was significantly elevated in GC tissues plasma and GC cell lines; Transwell invasion assay and wound healing results showed that downregulation of ARMC8 inhibited GC cell invasion and migration ability. Downregulation of ARMC8 inhibited the EMT process and the activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in GC cells. **Conclusion** ARMC8 is highly expressed in GC tissues, the plasma of GC patients and GC cell lines, and which may play a key role in migration invasion and EMT of GC via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling.

**【Keywords】** ARMC8; gastric cancer; EMT; Wnt/ $\beta$ -catenin

胃癌 (gastric cancer, GC) 是一种起源于胃上皮细胞的恶性肿瘤, 发病率在全世界所有类型癌症中排列第五, 仅次于肺癌、乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌, 同时也是癌症相关死亡率的第三大原因<sup>[1]</sup>。目前中晚期 GC 患者首选的治疗方法仍是手术切除, 尽管现在 GC 的手术方法和策略取得了很大进展, 但患者的预后仍不理想, 术后局部区域复发和远处转移的发生率仍较高, 且与肿瘤分期呈正相关<sup>[2-3]</sup>。转移和复发仍是 GC 有效治疗的主要障碍, 严重影响 GC 患者的预后。因此, 探究 GC 进展的相关分子机制, 开发新的治疗靶点对改善 GC 患者预后、降低死亡率非常重要。

ARMC8 (armadillo repeat containing protein 8) 是犰狳重序列蛋白家族 (ARMCs) 的一员, 是一种在脊椎动物中高度保守的犰狳蛋白质<sup>[4]</sup>。ARMC8 参与多种细胞生物学功能, 包括细胞迁移、增殖、黏附、信号转导和肿瘤发生等<sup>[5]</sup>。目前越来越多关于 ARMC8 的研究集中在肿瘤细胞侵袭和转移方面<sup>[6-10]</sup>。研究表明 ARMC8 在卵巢癌和结肠癌组织中高表达, 其表达水平与淋巴结转移、晚期 TNM 分期及不良预后显著相关, 敲低 ARMC8 表达可抑制癌细胞的迁移能力, 但其调控癌细胞转移的机制尚未阐明<sup>[7,10]</sup>。近年来有研究发现, ARMC8 在骨肉瘤细胞、膀胱癌和皮肤鳞状细胞癌的恶性进展中都显示出与上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 密切相关<sup>[11-13]</sup>。EMT 是上皮细胞重新分化为间充质细胞的过程, 已被证实与 GC 的转移、侵袭、化疗抵抗等密切相关<sup>[14]</sup>。因此, 抑制细胞进入 EMT

期或逆转 EMT 期至间充质到上皮转化可作为肿瘤控制和预防的有效策略<sup>[15]</sup>。然而, ARMC8 在 GC 中的表达以及是否参与调节 EMT 尚未报道。

本研究旨在了解 ARMC8 在 GC 组织、血浆及细胞中的表达情况, 观察 ARMC8 对 GC 细胞侵袭和转移能力的影响, 探索 ARMC8 是否调控 EMT 及其调控机制, 以期为 GC 进展中的分子机制研究提供新的方向。

## 1 材料与方法

### 1.1 GC组织数据分析

采用 GEPIA 数据库对 GC 组织和正常组织在 ARMC8 的表达水平上进行差异分析, 该数据库包括 408 个 GC 样本和 211 个正常样本。

### 1.2 临床样本收集

收集 GC 患者血浆 22 例、健康人血浆 20 例。GC 血浆来源于武汉市第三医院组织活检确诊为 GC 的患者, 所有病人均未行放、化疗。以同期健康体检者作为对照组。血浆标本均在空腹采血后 2 h 内经 4℃ 1 600 g 离心 10 min, 提取上层血浆后立即置于 -80℃ 保存。本研究经武汉市第三医院伦理委员会批准 (2021-013)。

### 1.3 细胞系

正常人胃黏膜 GES-1 细胞和人 GC 细胞株, 包括 HGC-27 和 AGS, 由中国科学院细胞型培养库 (中国上海) 提供。GES-1 细胞在高糖 DMEM 中培养, HGC-27 细胞在 RPMI-1640 中培养, AGS 细胞在 Ham's F-12K 中培养, 均补充 10% 胎牛血清、1% 的青-链霉素, 细胞在 37℃ 含 5%CO<sub>2</sub> 的加湿培养箱中培养。

## 1.4 主要试剂和仪器

DMEM 培养基、RPMI-1640 培养基、Ham's F-12K 培养基、胎牛血清、胰酶、转染用 OPTI-MEM 培养基均购自美国 Gibco 公司; ARMC8、GAPDH 引物、siRNA 转染试剂购自锐博(广州)公司; RNA 提取试剂 TRIzol、转染试剂 Lipofectamine2000(货号: 11668019) 购自美国 Invitrogen 公司; 逆转录试剂盒购自日本 TOYOBO 公司; 荧光定量 PCR 试剂盒购自中国康为世纪公司; Transwell 小室购自美国 Corning 公司; Matrigel 基质胶(货号: 356234) 购自美国 BD 公司。BCA 蛋白测定试剂盒、ECL 化学发光试剂盒购自美国 Thermo Fisher 公司。抗 GAPDH 的小鼠单克隆抗体(货号: ab8245)、抗 snail 的兔单克隆抗体(货号: ab216347)、抗 N-catenin 的小鼠单克隆抗体(货号: ab98952)、抗 E-catenin 的小鼠单克隆抗体(货号: ab238099)、抗  $\beta$ -catenin 的兔单克隆抗体(货号: ab32572) 购自英国 Abcam 公司; 抗 cyclin D1 的兔抗体(货号: #55506) 购自美国 CST 公司; c-myc 抗体(货号: sc-42) 购自美国 ABclonal 公司; ARMC8 抗体(货号: 12653-1-AP) 购自美国 Proteintech 公司; 羊抗鼠 IgG(货号: E-AB-1001) 和羊抗兔 IgG(货号: E-AB-1003) 均购自中国 Elabscience 公司; 荧光定量 PCR 扩增仪(BIO-RAD) 购自美国伯乐公司; 荧光倒置显微镜购自日本 OLYMPUS 公司。

## 1.5 siRNA 转染

取对数生长期的 HGC-27 和 AGS 细胞于 6 孔板中铺板, 培养至细胞融合率达 70%, 根据 Lipofectamine 2000 试剂使用说明, 将敲除 ARMC8 基因的 siRNA (si-ARMC8 组) 及阴性对照 siRNA (NC 组) 瞬时转染细胞。细胞继续孵育 48 h 后提取总 RNA, 通过 qRT-PCR 检测转染效率, 以确保观察到的生物学变化是由靶基因的表达引起的。si-ARMC8 及 NC siRNA 的序列如下:

si-ARMC8-1

正向: 5' -CGGACAGAUGAUAAACUGUATT-3'

反向: 5' -UACAGUUAUCAUCUGUCCGTT-3'

si-ARMC8-2

正向: 5' -GCACUGAAAUGUUUCUCAGTT-3'

反向: 5' -CUGAGAAACAUUUCAGUGCTT-3'

si-ARMC8-3

正向: 5' -GAGCAAAUGAUGAAGACAUTT-3'

反向: 5' -AUGUCUUCAUCAUUUGCUCTT-3'  
NC siRNA

正向: 5' -UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'

反向: 5' -ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'

## 1.6 检测方法

### 1.6.1 qRT-PCR 检测

参照 TRIzol 试剂说明书提取细胞的总 RNA。采用超微量紫外可见分光光度计检测 RNA 纯度和浓度。将质量合格的总 RNA 与逆转录试剂及特异性的 ARMC8 逆转录引物(GAPDH 作为内参) 混合, 反应体系如下: 1  $\mu$ g RNA, 1  $\mu$ l 特异性的逆转录引物, EnzymeMix 1  $\mu$ l, 5  $\times$  Reaction buffer 4  $\mu$ l, 用无 RNA 酶水补足至 20  $\mu$ l, 在 20  $\mu$ l 反应体系中, 37 $^{\circ}$ C 15 min, 100 $^{\circ}$ C 5 min 进行逆转录。然后取 1.33  $\mu$ l 逆转录产物 cDNA 与 1  $\mu$ l 引物混合, 在 20  $\mu$ l 反应体系中, 95 $^{\circ}$ C 变性 10 min; 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 60 s, 40 个循环。以 GAPDH 作为对照, 用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法检测 ARMC8 的相对表达量。引物序列如下:

ARMC8:

正向: 5' -TCGATGACCCTGGTAAATG-3'

反向: 5' -CTGTCCGAATTGCTCCA-5'

GAPDH:

正向: 5' -GGGGCTCTCCAGAACATC-3'

反向: 5' -TGACACGTTGGCAGTGG-3'

### 1.6.2 Western blotting 检测蛋白表达水平

利用 RIPA 裂解液(质量浓度为 10 g/L 的 PMSF) 裂解细胞, 提取总蛋白, 用 BCA 蛋白分析试剂盒根据使用说明测定蛋白浓度, 根据分子量大小, 用约 10% 的聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离并将其电转移至 PVDF 膜, 质量浓度为 50 g/L 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 分别用抗 ARMC8、GAPDH (1:10 000 稀释); 抗 snail、E-cadherin、N-cadherin、c-myc、cyclin D1 (1:1 000 稀释) 及  $\beta$ -catenin (1:5 000 稀释) 的一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 缓冲液洗涤 3 次后, 室温孵育二抗 (1:3 000 稀释) 1 h, 洗涤后经 ECL 底物显色显影, 成像仪扫描结果。

### 1.6.3 细胞侵袭试验

使用孔径为 8  $\mu$ m 的 24 孔 Transwell 室进行。将 Matrigel 原液置于冰箱内 4 $^{\circ}$ C 冰浴过夜, 用预冷的枪头使其混匀; 用融化的 Matrigel 原液和预冷无血清的培养液配制 Transwell 上室凝胶液, 以每孔

50  $\mu$ L 包被 Transwell 上室, 37 $^{\circ}$ C 放置 2 h 使其成胶。细胞转染 48 h 后, 将细胞用胰蛋白酶消化, 并将  $3 \times 10^5$  细胞置于 100  $\mu$ l 无血清培养基中, 转移至上层基质室, 下室添加含 10% 胎牛血清的培养基作为化学引诱剂, 每组设置 3 个副孔。培养 48 h 后, 取出小室并用 PBS 清洗 2 遍, 用 4% 多聚甲醛固定, 结晶紫染液染色。在显微镜 200 倍镜下随机选择高倍视野进行拍照, 计数入侵细胞的数量。

#### 1.6.4 伤口愈合实验

将对数生长期的 HGC-27 和 AGS 细胞铺板, 置 37 $^{\circ}$ C 含 5%CO<sub>2</sub> 的培养箱中生长, 直至融合率达 70%。按照 si-ARMC8 使用说明转染入细胞, 继续培养至融合率达 100%。使用 1 mL 枪头沿直尺在细胞单层上划两条平行线, 用 PBS 冲洗三次, 去除细胞碎片, 然后再加入完全培养基培养。在 0 h、12 h、24 h 用倒置光学显微镜拍摄图像。图片使用 ImageJ 软件量化原始划痕内迁移细胞覆盖的剥落距离百分比。

### 1.7 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 所有实验重复 3 次。插图数据均采用 GraphPad Prism 进行。计量资料用均数和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ARMC8在GC组织、血浆及GC细胞系中的表达情况

根据 GEPIA 数据库, 评估了 408 例 GC 组织和 211 例胃正常组织的 mRNA 表达谱。使用基因差异分析 ARMC8 表达水平的差异 (图 1A)。结果显示, 与正常组织相比, GC 组织中 ARMC8 的表达显著上调。此外, 通过 qRT-PCR 检测了 ARMC8 在 GC 患者血浆及细胞系中的表达。相较于健康对照人群, GC 患者血浆中 ARMC8 表达量明显上调 ( $P < 0.01$ ) (图 1B)。与正常胃黏膜细胞 (GES-1) 相比, ARMC8 的表达在 GC 细胞系 HGC-27 ( $P < 0.05$ ) 和 AGS ( $P < 0.001$ ) 中均上调 (图 1C), 进一步的 WB 结果与 qRT-PCR 结果相一致, 观察到一条代表 ARMC8 的 75.5kDa 蛋白条带在两种 GC 细胞系和正常胃黏膜细胞系中的表达有差异 (图 1D)。

### 2.2 GC细胞转染效果

对 HGC-27 细胞进行转染, 通过 qRT-PCR 检测 si-ARMC8 组与 NC 组 ARMC8 的 mRNA 表达水平, 结果显示 si-ARMC8 组的 ARMC8 表达水平均低于 NC 组 ( $P < 0.05$ ) (图 2)。

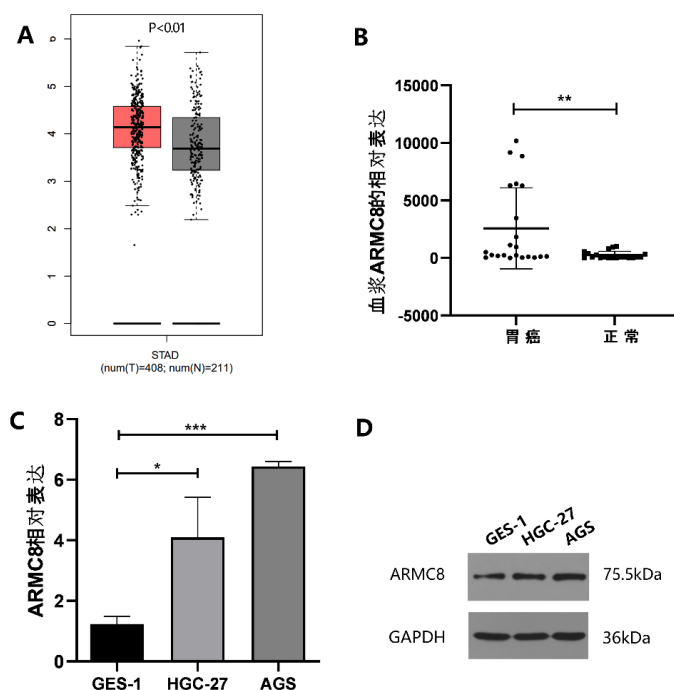


图1 ARMC8在GC组织、GC患者血浆及GC细胞系中的表达情况

Figure 1. Expression of ARMC8 in GC tissues, the plasma of GC patients and GC cell lines

注: A. GEPIA数据库中408例GC组织和211例正常胃组织中ARMC8的表达情况; B. qRT-PCR检测GC患者与健康体检者血浆中ARMC8的相对表达量; C、D. qRT-PCR和WB检测GES-1、HGC-27和AGS细胞系中ARMC8 mRNA及蛋白的表达情况。 $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$ ,  $***P < 0.001$

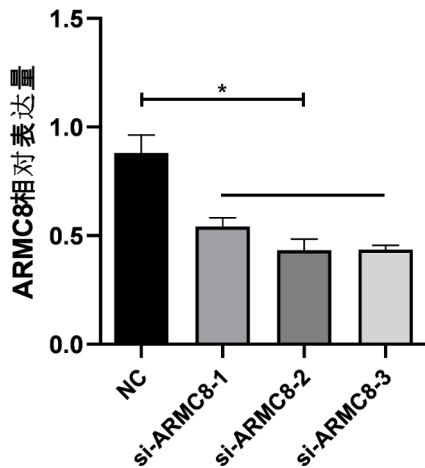


图2 HGC-27细胞转染si-ARMC8后 ARMC8的表达情况

Figure 2. Expression of ARMC8 in HGC-27 cells after transfecting si-ARMC8

注: \* $P < 0.05$

### 2.3 GC细胞的侵袭与迁移能力

使用伤口愈合实验和 Transwell 侵袭实验检测 GC 细胞的迁移和侵袭能力。与 NC 组相比, si-ARMC8 组中的 GC 细胞在 12 h、24 h 内伤口愈

合率明显更低 ( $P < 0.05$ ) (图 3); si-ARMC8 组侵入 Matrigel 的癌细胞数量明显少于 NC 组 ( $P < 0.001$ ) (图 4)。

### 2.4 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路和EMT

用 ARMC8 siRNA 转染后, HGC-27 和 AGS 细胞中上皮细胞标记物 E-cadherin 上调, 间充质细胞标志物 N-cadherin 下调。研究还检测了 EMT 关键转录因子 snail 的蛋白表达。发现抑制 ARMC8 表达后, snail 的表达受到抑制 (图 5A)。这些结果进一步说明 ARMC8 在 GC 进展中起重要作用, 且与 EMT 过程密切相关。研究表明, EMT 的过程不仅受转录因子如 slug, snail, ZEB1 和 twist 的调节, 还受某些信号通路的控制, 包括 TGF- $\beta$ /smad 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 等 [16-17]。为检测 GC 细胞中 ARMC8 调节 EMT 的机制, 通过 WB 验证 ARMC8 是否能激活或抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径。结果表明, 与 NC 组相比, 下调 ARMC8 可抑制  $\beta$ -catenin、c-myc、cyclinD1 的表达 (图 5B)。上述结果表明, 下调 ARMC8 可以通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来抑制 GC 细胞的 EMT。

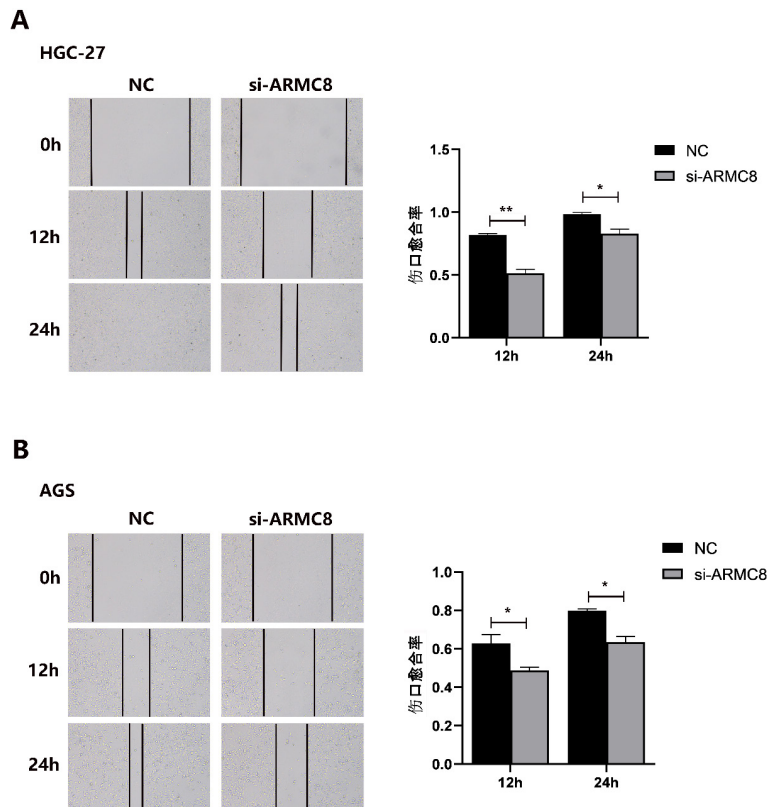


图3 下调ARMC8后GC细胞的迁移能力

Figure 3. The migration ability of gastric cancer cells after downregulating ARMC8

注: \* $P < 0.05$

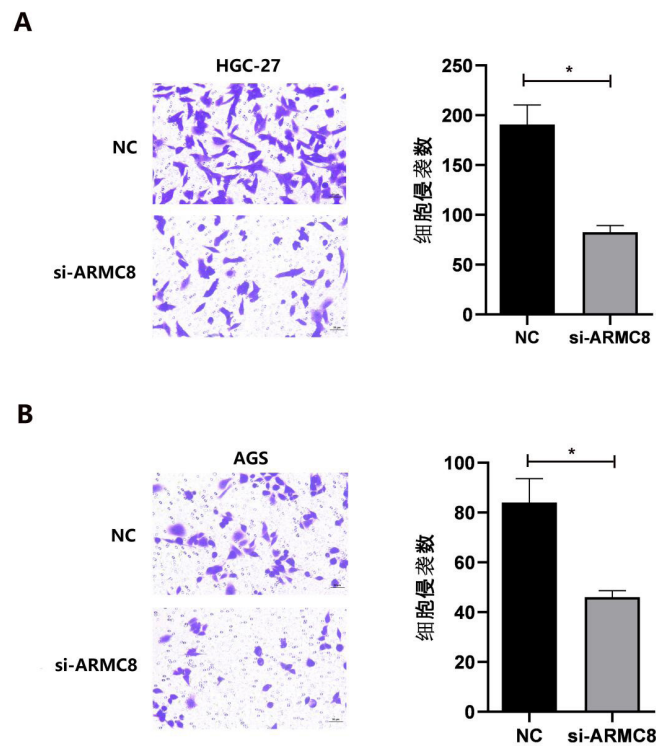


图4 下调ARMC8后GC细胞的侵袭能力

Figure 4. The invasion ability of GC cells after downregulating ARMC8

注: \* $P < 0.05$

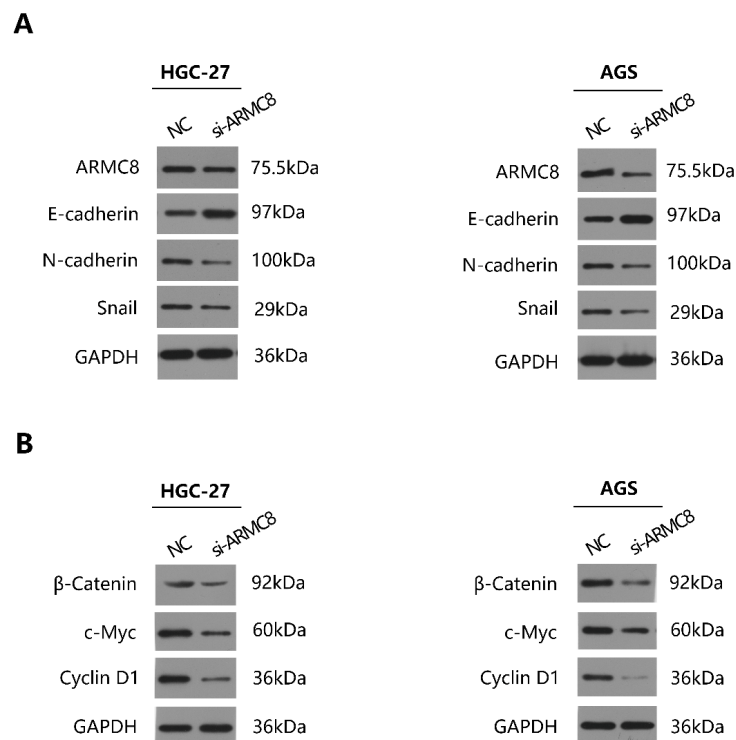


图5 下调ARMC8后EMT抑制和Wnt/β-catenin信号通路激活情况

Figure 5. The EMT suppression and activation of Wnt/β-catenin signaling pathway after downregulating ARMC8

注: A. 用si-ARMC8和NC转染HGC-27和AGS细胞后, WB检测ARMC8、E-cadherin N-cadherin和snail蛋白表达水平; B. WB检测β-catenin、cyclinD1、c-myc蛋白表达水平

### 3 讨论

ARMC8 是一种新型的犰狳重序列蛋白, 研究表明 ARMC8 是 CTLH 复合物的关键成分之一, 与 PI3 激酶、Wnt、TGF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 途径的基本生物学过程和功能有关, 参与调节增殖、存活、程序性细胞死亡、细胞粘附、迁移和其他活动<sup>[18]</sup>。越来越多的与 ARMC8 相关的研究集中于肿瘤的发生发展方向, 特别是肿瘤转移。据报道, ARMC8 已被发现在许多癌症中表达上调, 如非小细胞性肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌等<sup>[6-9,19]</sup>, 并与 TNM 分期、淋巴结转移、预后不良显著相关, 乃至被认为是预后标志物或潜在的有效治疗靶点。本研究表明, 与正常胃黏膜组织相比, ARMC8 在 GC 组织中表达明显升高, 并在 GC 患者血浆及 GC 细胞系中检测到 ARMC8 的高表达水平。然而, ARMC8 在 GC 中的作用和机制尚不明确。

本研究进行了一些细胞功能实验验证 ARMC8 对 GC 的影响, 结果表明, ARMC8 是人 GC 中的一个促癌基因, 其表达与 GC 细胞的侵袭和迁移能力呈正相关。用 si-ARMC8 转染 GC 细胞后, 其迁移、侵袭能力都有所抑制。因此, 认为 ARMC8 具有促进 GC 细胞恶性行为的能力。

有研究表明, ARMC8 在癌细胞的 EMT 中起着重要作用, 如 ARMC8 的沉默可以抑制骨肉瘤细胞<sup>[11]</sup>及膀胱癌细胞<sup>[12]</sup>EMT 的发生, 而促进皮肤鳞状细胞癌 EMT 的发生<sup>[13]</sup>。此外, 多项研究表明 ARMC8 可以通过经典的 Wnt 信号通路调节癌细胞的 EMT<sup>[11-13]</sup>。典型的 Wnt 信号通路的一个关键组成部分是  $\beta$ -catenin。Wnt 信号通路的激活诱导  $\beta$ -catenin 的核易位, 这不仅启动了下游基因转录的级联反应, 包括 cyclinD1, c-myc 和 MMP, 还增加了 EMT 调节因子 snail 和 vimentin 在癌细胞中的表达<sup>[20-21]</sup>。在膀胱癌<sup>[12]</sup>及骨肉瘤细胞<sup>[11]</sup>中, ARMC8 沉默抑制癌细胞 EMT 进展及  $\beta$ -catenin、cyclinD1 和 c-myc 的表达。ARMC8 在皮肤鳞状细胞癌中通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路和 EMT 来抑制肿瘤进展<sup>[13]</sup>。通过 ARMC8 对 GC 细胞 EMT 过程的影响, 结果显示抑制 ARMC8 的表达后, GC 细胞中 E-cadherin 的表达增加, 而 N-cadherin 以及 EMT 关键转录因子 snail 则相反。因此, 下调 ARMC8 的表达抑制了 GC 的 EMT 过

程。此外, 本研究还观察到下调 ARMC8 抑制了 GC 细胞中  $\beta$ -catenin、cyclinD1 和 c-myc 的表达。因此, 认为 ARMC8 可能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导促进了 GC 细胞的 EMT。

综上, ARMC8 在 GC 组织、血浆及细胞系中均表达上调, 抑制 ARMC8 的表达可抑制 GC 细胞的侵袭和迁移能力, 说明 ARMC8 可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调节 EMT 从而促进 GC 的恶性进展, 基于 ARMC8/Wnt/ $\beta$ -catenin 轴的生物或药物干预 GC 的 EMT 过程可能是一种有潜力的 GC 治疗新策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- 1 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](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Tan YE, Wang PL, Yin SC, et al. Thirty-year trends in clinicopathologic characteristics and prognosis after gastrectomy for gastric cancer: a single institution in Northern China[J]. J Cancer, 2020, 11(5): 1056–1062. DOI: [10.7150/jca.36927](https://doi.org/10.7150/jca.36927).
- 3 Kakeji Y, Ishikawa T, Suzuki S, et al. A retrospective 5-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases from the Japanese Gastric Cancer Association nationwide registry (2001–2013)[J]. Gastric Cancer, 2022, 25(6): 1082–1093. DOI: [10.1007/s10120-022-01317-6](https://doi.org/10.1007/s10120-022-01317-6).
- 4 Huang Y, Jiang Z, Gao X, et al. ARMC subfamily: structures, functions, evolutions, interactions, and diseases[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 791597. DOI: [10.3389/fmolb.2021.791597](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.791597).
- 5 Gul IS, Hulpiau P, Sanders E, et al. Armc8 is an evolutionarily conserved armadillo protein involved in cell-cell adhesion complexes through multiple molecular interactions[J]. Biosci Rep, 2019, 39(8): BSR20180604. DOI: [10.1042/BSR20180604](https://doi.org/10.1042/BSR20180604).
- 6 Fan C, Zhao Y, Mao X, et al. Armc8 expression was elevated during atypia-to-carcinoma progression and associated with cancer development of breast carcinoma[J]. Tumor Biol, 2014, 35(11): 11337–11343. DOI: [10.1007/s13277-014-2473-0](https://doi.org/10.1007/s13277-014-2473-0).
- 7 Jiang G, Zhang Y, Zhang X, et al. ARMC8 indicates

- aggressive colon cancers and promotes invasiveness and migration of colon cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 9005–9013. DOI: [10.1007/s13277-015-3664-z](https://doi.org/10.1007/s13277-015-3664-z).
- 8 Zhao Y, Peng S, Jia C, et al. ARMC8 regulates the invasive ability of hepatocellular carcinoma through E-cadherin/catenin complex[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11219–11224. DOI: [10.1007/s13277-016-5006-1](https://doi.org/10.1007/s13277-016-5006-1).
- 9 Xie C, Jiang G, Fan C, et al. ARMC8 $\alpha$  promotes proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells by activating the canonical Wnt signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9): 8903–8911. DOI: [10.1007/s13277-014-2162-z](https://doi.org/10.1007/s13277-014-2162-z).
- 10 Jiang G, Yang D, Wang L, et al. A novel biomarker ARMC8 promotes the malignant progression of ovarian cancer[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(10): 1471–1479. DOI: [10.1016/j.humphath.2015.06.004](https://doi.org/10.1016/j.humphath.2015.06.004).
- 11 Jiang F, Shi Y, Lu H, et al. Armadillo repeat-containing protein 8 (ARMC8) silencing inhibits proliferation and invasion in osteosarcoma cells[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(5): 381–389. DOI: [10.3727/096504016X14685034103392](https://doi.org/10.3727/096504016X14685034103392).
- 12 Liang X, Men QL, Li YW, et al. Silencing of Armadillo Repeat-Containing Protein 8 (ARMC8) inhibits TGF- $\beta$ -induced EMT in bladder carcinoma UMUC3 cells[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(1): 99–105. DOI: [10.3727/096504016X14719078133609](https://doi.org/10.3727/096504016X14719078133609).
- 13 Li X, Zhang C, Yuan Y, et al. Downregulation of ARMC8 promotes tumorigenesis through activating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and EMT in cutaneous squamous cell carcinomas[J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 102(3): 184–192. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2021.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.05.002).
- 14 Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212–226. DOI: [10.1016/j.tcb.2018.12.001](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001).
- 15 Jiang WG, Sanders AJ, Katoh M, et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 Suppl: S244–S275. DOI: [10.1016/j.semcancer.2015.03.008](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.008).
- 16 Ribatti D, Tamma R, Annese T. Epithelial–mesenchymal transition in cancer: a historical overview[J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(6): 100773. DOI: [10.1016/j.tranon.2020.100773](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773).
- 17 Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69–84. DOI: [10.1038/s41580-018-0080-4](https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4).
- 18 Huffman N, Palmieri D, Coppola V. The CTLH Complex in Cancer Cell Plasticity[J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 4216750. DOI: [10.1155/2019/4216750](https://doi.org/10.1155/2019/4216750).
- 19 Jiang G, Yang D, Wang L, et al. A novel biomarker ARMC8 promotes the malignant progression of ovarian cancer[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(10): 1471–1479. DOI: [10.1016/j.humphath.2015.06.004](https://doi.org/10.1016/j.humphath.2015.06.004).
- 20 Lei Y, Chen L, Zhang G, et al. MicroRNAs target the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to regulate epithelial–mesenchymal transition in cancer (review)[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1299–1313. DOI: [10.3892/or.2020.7703](https://doi.org/10.3892/or.2020.7703).
- 21 Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3. DOI: [10.1038/s41392-021-00762-6](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6).

收稿日期: 2023 年 03 月 07 日 修回日期: 2023 年 04 月 14 日  
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 陈梦阁, 田霞, 占婷, 等. ARMC8在胃癌细胞恶性进展中的机制研究[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(5): 338–345. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.2023030091](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.2023030091)  
Chen MG, Tian X, Zhan T, et al. Mechanistic study of ARMC8 in malignant progression of gastric cancer cells[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(5): 338–345. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.2023030091](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.2023030091)