

# 高表达 YEATS2 通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进胃癌细胞上皮-间质转化进程

姜雪凝<sup>1</sup>, 黄晴晴<sup>2</sup>, 徐盈<sup>2</sup>, 王舜印<sup>2</sup>, 张小凤<sup>2</sup>, 王炼<sup>1</sup>, 王月月<sup>2</sup>, 左芦根<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>蚌埠医科大学第一附属医院胃肠外科, 安徽蚌埠 233004; <sup>2</sup>炎症相关性疾病基础与转化研究安徽省重点实验室, 安徽蚌埠 233030

**摘要:**目的 探究 YEATS2 在胃癌组织中的表达水平及其临床预后价值, 并揭示其对胃癌细胞 EMT 进程的作用和机制。方法 基于 TIMER2.0、GEPIA 等公共数据库预测 YEATS2 在胃癌中的表达水平; 纳入 100 例在本院接受胃癌根治术的患者, 通过免疫组化检测胃癌及癌旁组织中 YEATS2 表达, 分析其与临床病理参数和 Ki67 的相关性; 采用 Kaplan-Meier 生存分析、Cox 回归和 ROC 曲线评估 YEATS2 的预后价值; 通过生物富集分析预测 YEATS2 对胃癌可能的作用和机制, 构建 YEATS2 敲低与过表达的胃癌细胞系 (HGC-27 与 AGS), 设 shNC、shYEATS2、Vector 和 OE-YEATS2 组, 分别采用 shRNA 阴性对照慢病毒和 YEATS2 特异性干扰慢病毒、空载对照慢病毒载体及 YEATS2 过表达慢病毒进行转染。结合细胞划痕、Transwell 和 Western blotting 检测 YEATS2 对胃癌细胞迁移、侵袭及 EMT 的作用。结果 YEATS2 在胃癌组织中表达显著高于癌旁组织且与 Ki67 表达呈正相关 ( $P < 0.05$ )。YEATS2 高表达组中 CEA  $\geq 5 \mu\text{g/L}$ 、CA19-9  $\geq 37 \text{ kU/L}$ 、T3-4 期及 N2-3 期的患者比例高于低表达组 ( $P < 0.05$ )。生存分析显示 YEATS2 高表达患者术后 5 年生存率降低 ( $P < 0.001$ ), ROC 曲线分析表明 YEATS2 评估胃癌患者根治术后 5 年生存率的敏感性为 80.00%, 特异性为 66.67% ( $P < 0.05$ )。Cox 回归显示 YEATS2 高表达是胃癌患者术后 5 年生存率低的独立危险因素 ( $HR: 1.675, 95\%CI: 1.013 \sim 2.771, P=0.045$ )。富集分析提示 YEATS2 可能与胃癌 EMT 过程和 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路有关。体外实验表明, YEATS2 高表达可促进胃癌细胞迁移、侵袭, 同时上调 Vimentin、N-cadherin、Wnt 和 Active  $\beta$ -catenin, 并下调 E-cadherin 的表达 ( $P < 0.05$ )。经 XAV-939 (Wnt/ $\beta$ -catenin 抑制剂) 处理后, YEATS2 过表达导致的 EMT 相关蛋白表达变化 (N-cadherin、Vimentin 上调和 E-cadherin 下调) 被显著削弱 ( $P < 0.05$ )。结论 YEATS2 高表达可能激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进胃癌细胞 EMT 进程, 并与患者预后不良有关。

**关键词:** 胃癌; YEATS2; 预后; 上皮-间质转化; Wnt/ $\beta$ -catenin

## High YEATS2 expression promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

JIANG Xuening<sup>1</sup>, HUANG Qingqing<sup>2</sup>, XU Ying<sup>2</sup>, WANG Shunying<sup>2</sup>, ZHANG Xiaofeng<sup>2</sup>, WANG Lian<sup>1</sup>, WANG Yueyue<sup>2</sup>, ZUO Lugen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233004, China; <sup>2</sup>Anhui Provincial Key Laboratory of Basic and Translational Research on Inflammation-related Diseases, Bengbu 233030, China

**Abstract: Objective** To investigate YEATS2 expression in gastric cancer (GC), its prognostic value, and its regulatory role in epithelial-mesenchymal transition (EMT) of GC cells. **Methods** YEATS2 expression in GC was analyzed using publicly available databases. Paired GC and adjacent tissues were collected from 100 patients undergoing radical surgery for immunohistochemical detection of YEATS2 expression, and its correlations with the patients' clinicopathological parameters and Ki67 expression were analyzed. The prognostic value of YEATS2 was assessed using Kaplan-Meier analysis, Cox regression and ROC curves, and its regulatory mechanisms were analyzed using KEGG enrichment analysis. In cultured GC cell lines (HGC-27 and AGS), the effect of YEATS2 knockdown and overexpression on migration, invasion and EMT of the cells were examined with scratching assay, Transwell assay and Western blotting. **Results** YEATS2 was significantly overexpressed in GC tissues with a positive correlation with Ki67 ( $P < 0.05$ ). High YEATS2 expression was associated with elevated CEA ( $\geq 5 \mu\text{g/L}$ ), CA19-9 ( $\geq 37 \text{ kU/L}$ ), T3-4 stage, and N2-3 stage (all  $P < 0.05$ ). Patients with high YEATS2 expression had significantly reduced 5-year survival ( $P < 0.001$ ); ROC analysis showed that YEATS2 expression levels had a sensitivity of 80.00% and a specificity of 66.67% for predicting patient survival ( $P < 0.05$ ). Cox regression identified high YEATS2 as an independent risk factor for poor postoperative 5-year survival outcome of GC patients ( $HR: 1.675, 95\%CI: 1.013 \sim 2.771; P=0.045$ ). KEGG enrichment analysis suggested involvement of YEATS2 in EMT in GC and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. In cultured GC cells, YEATS2 overexpression significantly promoted cell migration and invasion, upregulated the expressions of vimentin, N-cadherin, Wnt and active  $\beta$ -catenin, and downregulated E-cadherin expression, and these changes were obviously suppressed by treatment with XAV-939 (a Wnt/ $\beta$ -catenin inhibitor). **Conclusion** High YEATS2 expression activates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling to promote EMT in GC and is correlated with poor prognosis of GC patients.

**Keywords:** Gastric cancer; YEATS2; prognosis; epithelial-mesenchymal transition; Wnt/ $\beta$ -catenin

收稿日期: 2025-05-06

基金项目: 国家自然科学基金 (82370534); 安徽省卫生健康科研项目 (AHWJ2022a019); 安徽省高校杰出青年科研项目 (2022AH020085); 安徽省临床医学研究转化专项 (202427b10020099)

Supported by National Natural Science Foundation of China (82370534).

作者简介: 姜雪凝, 在读硕士研究生, E-mail: jiangxn1202@163.com

通信作者: 左芦根, 教授, 博士生导师, E-mail: zuolugen@126.com

胃癌是全球范围内严重威胁人类健康的恶性肿瘤<sup>[1,2]</sup>。2022年《全球癌症报告》显示其年新发病例达97万例、死亡66万例, 发病率与死亡率均位居全球恶性肿瘤第五位, 其中以东亚地区尤为高发<sup>[3,4]</sup>。尽管手术联合化疗等综合治疗策略不断改进<sup>[5]</sup>, 但由于患者易发

生早期转移<sup>[6,7]</sup>,导致胃癌患者五年生存率仍未见显著提高<sup>[8,9]</sup>。上皮间质转化(EMT)是介导胃癌广泛转移的关键原因<sup>[10-12]</sup>,但其确切调控机制尚未完全阐明。最新研究表明,组蛋白修饰可能参与调控EMT过程<sup>[13]</sup>。含YEATS域2(YEATS2)作为组蛋白修饰的核心阅读器,通过特异性识别组蛋白赖氨酸巴豆酰化和乙酰化修饰调控染色质重塑,在肿瘤发生发展中发挥重要作用。但组蛋白修饰阅读器(如YEATS家族)在EMT中的具体作用仍缺乏系统性研究,且YEATS2发挥的生物学功能是否与肿瘤细胞的EMT过程相关也有待探索<sup>[14,15]</sup>。相关研究表明YEATS2在非小细胞肺癌、肝细胞癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中异常高表达<sup>[16-19]</sup>。然而,YEATS2在胃癌中的表达情况、临床预后价值及其分子机制仍未见报道,本文首次研究YEATS2在胃癌中的表达及预后价值。本研究联合TCGA等数据库资源与临床标本,分析YEATS2在胃癌中的表达水平,重点阐明其与患者临床病理参数及生存预后的生物学关联。基于基因集富集分析筛选潜在作用通路,旨在为胃癌靶向治疗提供新策略。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象和资料

本研究纳入2014年1月~2017年12月本院收治的100例胃癌患者进行回顾性研究。纳入标准:经病理学检查确诊为原发性胃癌;成功实施胃癌根治术且达到R0切除标准;年龄 $\geq 18$ 岁;术后随访资料完整。排除标准:合并其他器官来源的恶性肿瘤;围手术期死亡或失访病例;术后5年内因非胃癌相关因素死亡。采集入选患者的疾病相关资料:病历系统采集患者资料,包括性别、年龄、肿瘤临床分期(TNM分期)、术前外周血癌胚抗原(CEA)及糖类抗原19-9(CA19-9)水平、病理组织学类型;电话随访追踪患者术后5年生存状态及死亡原因;于本院病理科获取患者的病理组织蜡块。本研究方案经蚌埠医科大学第一附属医院伦理委员会审查批准(伦理批号:2023KY028)。

### 1.2 免疫组化染色检测YEATS2和Ki67的表达

调取胃癌及癌旁组织石蜡标本制备3  $\mu\text{m}$ 切片,65  $^{\circ}\text{C}$ 烤片4 h后进行免疫组化染色。依次经脱蜡、水化、抗原修复、3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ 阻断内源性过氧化物酶、10%山羊血清封闭。一抗YEATS2(1:500,Proteintech)和Ki67(1:800,Abcam)于4  $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,二抗(HRP标记的山羊抗兔IgG,1:2000)室温孵育1 h后DAB显色,苏木素复染核,脱水透明封片。染色切片经全景扫描,采用ImageJ(1.5.0)分析目标蛋白相对积分光密度(IOD)。依据YEATS2 IOD值中位数(2.975)将患者分为高表达组和低表达组。

### 1.3 生物信息学分析

利用TIMER2.0数据库(timer.cistrome.org)解析YEATS2在泛癌中的表达谱;通过GEPIA数据库(gepia.cancer-pku.cn)比较胃癌组织与正常组织中YEATS2的差异表达水平;利用Kaplan-Meier Plotter(kmplot.com)评估YEATS2表达量与胃癌患者总生存期的相关性。基于cBioPortal(www.cbioportal.org)筛选YEATS2的共表达基因集,并通过DAVID数据库(davidbioinformatics.nih.gov)进行GO功能及KEGG通路富集分析,预测YEATS2在胃癌中的潜在生物学机制。

### 1.4 构建YEATS2高、低表达胃癌细胞系

HGC-27和AGS细胞于37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、 $>95\%$ 湿度条件下,采用含10%胎牛血清(Gibco)的RPMI 1640培养基培养。待细胞生长至对数期后,以0.25%胰酶消化3 min,接种于6孔板(Corning)。实验分为4组:shNC、shYEATS2、Vector及OE-YEATS2。分别转染shRNA阴性对照慢病毒和YEATS2的特异性干扰(siRNA:GCGGCATAAAGCAATTGAGAATT)、对照慢病毒载体和YEATS2过表达慢病毒(上海吉凯基因)。转染6 h后更换新鲜完全培养基,继续培养72 h,采用含1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤霉素的培养基筛选稳定细胞株。通过Western blotting检测YEATS2蛋白表达水平以验证转染效果。此外,使用Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制剂XAV-939(10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ,MCE)处理过表达YEATS2的胃癌细胞,以分析该通路对胃癌细胞EMT过程的影响。实验分为2组:OE-YEATS2组和XAV-939处理组。孵育12 h后收集细胞制备蛋白提取物,用于后续Western blotting检测。

### 1.5 细胞划痕和Transwell实验检测胃癌细胞的迁移和侵袭

细胞划痕实验:将HGC-27与AGS细胞接种于6孔板,待细胞汇合度达90%时,使用200  $\mu\text{L}$ 无菌枪头垂直划痕,PBS轻柔冲洗3次后更后后更换无血清培养基。分别于特定时间节点0 h和24 h通过显微成像系统采集划痕区域图像并计算细胞迁移率,迁移率= $[(\text{迁移前的划痕距离}-\text{迁移后的划痕距离})/\text{迁移前的划痕距离}]\times 100\%$ 。Transwell迁移实验:将细胞悬液( $2.5\times 10^5/\text{mL}$ )接种至含8  $\mu\text{m}$ 孔径聚碳酸酯膜的上室,下室添加含10%胎牛血清的完全培养基。经24 h培养后,结晶紫染色上室底层迁移细胞并进行显微计数。Transwell侵袭实验:预先于Transwell上室包被Matrigel基质胶并水化,后续操作步骤与迁移实验一致。

### 1.6 Western blotting检测胃癌细胞EMT相关蛋白和Wnt/ $\beta$ -catenin通路相关蛋白

采用RIPA裂解缓冲液提取细胞总蛋白,通过BCA法测量蛋白浓度,每组取30  $\mu\text{g}$ 蛋白经10%SDS-PAGE凝胶电泳分离,湿转至PVDF膜。5%脱脂牛奶室温

封闭1 h,依次进行一抗4 °C过夜孵育:EMT相关蛋白包括 E-cadherin(1:1000, Abcam)、N-cadherin(1:1000, Abcam)及 Vimentin(1:1000, CST); Wnt/ $\beta$ -catenin 通路蛋白为 Wnt2(1:1000, Abcam)、Active  $\beta$ -catenin(1:1000, CST)及 c-myc(1:1000, CST),内参选用  $\beta$ -actin(1:1000, Abcam)。随后用 TBST 洗膜,室温孵育 HRP 标记二抗(1:3000, 中杉金桥)1 h, ECL 化学发光显影后经 Bio-Rad 凝胶成像系统采集图像,最终通过 ImageJ 软件定量分析目标蛋白条带灰度值。

### 1.7 统计学方法

本研究样本量的计算采用 G\*Power3.1 软件,首先设置“ $\alpha=0.05$ 、检验效能(Power)=0.95、效应大小(Effect size)=0.5”,估计样本量结果至少为 54 对。而本研究实际纳入 100 对样本,此时检验效能(Power)达到 99% 以上。采用 SPSS 26.0 进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。Kaplan-Meier 分析各因素对术后生存时间的影响,Log-rank 对不同组之间的生存率进行比较;将单因素分析中  $P<0.05$  的变量纳入 Cox 回归模型筛选独立预后因素。ROC 曲线评估 YEATS2 对生存预后的预测效能。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 YEATS2 在胃癌组织中高表达且和 Ki67 表达量呈正相关

基于 TIMER2.0 数据库的泛癌分析发现, YEATS2 在胃癌及其他部分恶性肿瘤组织中的表达水平显著高于正常组织( $P<0.001$ , 图 1A)。GEPIA 数据库结果显示, YEATS2 在胃癌组织中表达水平升高( $P<0.05$ , 图 1B)。基于本院 100 例胃癌手术切除样本的免疫组化染色半定量检测结果显示, YEATS2 和 Ki67 在胃癌组织中的表达高于癌旁组织( $P<0.05$ , 图 1C~E)。相关性分析发现, YEATS2 的表达水平与细胞增殖标志物 Ki67 呈正相关( $P<0.05$ , 图 1F)。

### 2.2 YEATS2 表达量与胃癌恶性进展参数呈正相关

生物信息学分析进一步揭示, YEATS2 表达强度与肿瘤恶性程度呈正相关,其在高级别、晚分期胃癌样本中呈现上调趋势(UALCAN 数据库 TCGA 队列)( $P<0.001$ , 图 2A、B)。基于 YEATS2 在胃癌组织中的相对表达量中位数(IOD:2.975),将纳入研究的胃癌患者分为低表达组和高表达组。临床病理参数对比显示,高表达组中 CEA $\geq 5\mu\text{g/L}$ 、CA19-9 $\geq 37\text{kU/L}$  以及 T3-4 期和 N2-3 期淋巴结转移的比例均高于低表达组(表 1)。

### 2.3 YEATS2 高表达与胃癌患者术后 5 年生存期降低相关

基于 Kaplan-Meier 生存分析平台的数据显示: YEATS2 高表达胃癌患者的总体生存期低于低表达组( $P<0.05$ , 图 3A)。对本院 100 例胃癌患者术后随访数据分析进一步证实, YEATS2 高表达组术后 5 年生存率降低( $P<0.001$ , 图 3B)。通过 ROC 曲线评估 YEATS2 的预后预测效能,预测 5 年死亡的敏感性为 80.00%,特异性为 66.76%,AUC 达 0.68(图 3C)。

### 2.4 YEATS2 高表达是影响胃癌患者术后 5 年生存率的独立危险因素

单因素结合多因素 Cox 回归分析证实: YEATS2 高表达、CEA $\geq 5\mu\text{g/L}$ 、CA19-9 $\geq 37\text{kU/L}$ 、T3-4 及 N2-3 期淋巴结转移是影响胃癌患者术后 5 年生存的独立危险因素( $P<0.05$ , 表 2)。

### 2.5 基因富集分析预测 YEATS2 可能与 EMT 过程及 Wnt 信号有关

KEGG 和 GO 富集分析显示, YEATS2 的表达与 Wnt 信号通路激活及 EMT 过程相关(图 4A、B)。

### 2.6 YEATS2 促进胃癌细胞迁移和侵袭

Western blotting 结果显示慢病毒转染成功( $P<0.05$ , 图 5A~D)。细胞划痕实验表明, YEATS2 的上调促进 HGC-27 与 AGS 细胞的迁移, YEATS2 下调则相反( $P<0.05$ , 图 5E~H)。Transwell 实验表明, YEATS2 的上调促进 HGC-27 与 AGS 细胞的迁移和侵袭,而 YEATS2 下调则相反( $P<0.05$ , 图 6A~H)。

### 2.7 YEATS2 促进胃癌细胞 EMT 进程

Western blotting 分析显示,上调 YEATS2 促进 Vimentin 和 N-cadherin 的表达并抑制 E-cadherin 的表达,下调 YEATS2 则逆转上述 EMT 相关蛋白的表达趋势( $P<0.05$ , 图 7A~D)。

### 2.8 YEATS2 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路

Western blotting 实验结果证实,下调 YEATS2 可抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路关键蛋白 Wnt、Active  $\beta$ -catenin 及 c-myc 的表达,上调则反之( $P<0.05$ , 图 8A~D)。此外,使用 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抑制剂 XAV-939 处理后, YEATS2 过表达诱导的 EMT 相关蛋白变化(N-cadherin、Vimentin 上调和 E-cadherin 下调)被逆转( $P<0.05$ , 图 8E、F)。

## 3 讨论

本研究聚焦于 YEATS2 在胃癌组织中的表达特征及其临床意义,系统分析其表达与患者生存预后的关联,并深入探究其对胃癌恶性表型驱动的作用机制。通过分析癌症公共数据库及本中心胃癌临床样本,首次阐明 YEATS2 在胃癌组织中的显著过表达现象,且与肿瘤转移、分期及患者不良预后密切相关。结合基因功能富集分析及体外细胞学实验,进一步证实 YEATS2 可能通

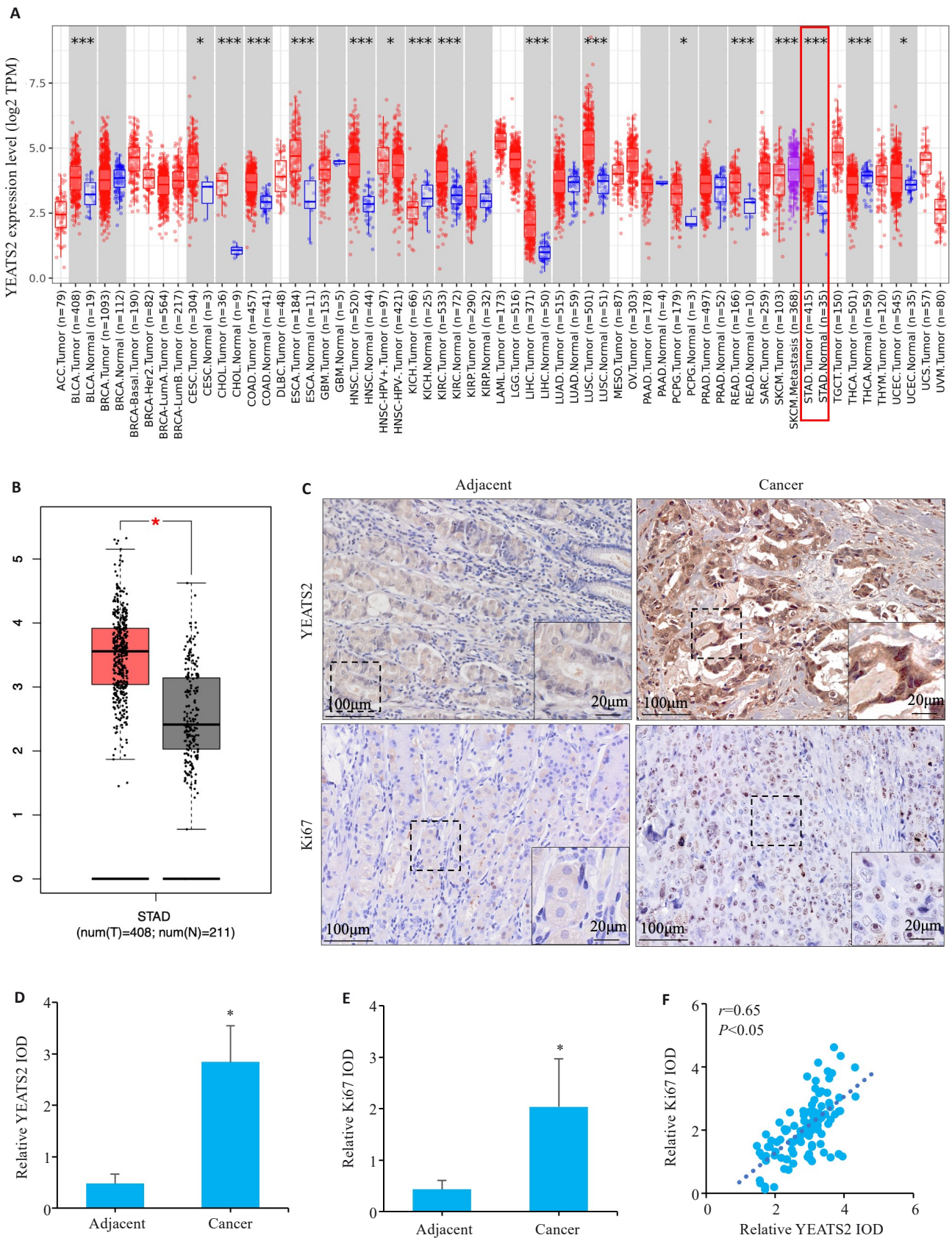


图1 胃癌组织中YEATS2和Ki67的表达及相关性分析

Fig.1 Expression and correlation analysis of YEATS2 and Ki67 in gastric cancer. A: Expression of YEATS2 in different human tumors. B: Expression of YEATS2 in gastric cancer. C: Immunohistochemical staining of YEATS2 and Ki67. D,E: Relative IOD values of YEATS2 and Ki67. F: Correlation between YEATS2 and Ki67 in gastric cancer tissues. \* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.001$  vs adjacent tissue.

表1 胃癌组织中YEATS2表达水平与胃癌恶性进展参数间的关系

Tab.1 Relationship between YEATS2 expression level and parameters of malignant progression in gastric cancer tissues (n=50)

Factor		n	YEATS2 expression		$\chi^2$	P
			Low (n=50)	High (n=50)		
Gender	Female	19	6 (31.58%)	13 (68.42%)	3.184	0.074
	Male	81	44 (54.32%)	37 (45.68%)		
Age (year)	<60	35	18 (51.43%)	17 (48.57%)	0.044	0.834
	≥60	65	32 (49.23%)	33 (50.77%)		
Cancer cell type	Adenocarcinoma	79	42 (53.16%)	37 (46.84%)	1.507	0.220
	Other	21	8 (38.10%)	13 (61.90%)		
CEA (μg/L)	<5	35	24 (68.57%)	11 (31.43%)	7.429	0.006
	≥5	65	26 (40.00%)	39 (60.00%)		
CA19-9 (kU/L)	<37	44	27 (61.36%)	17 (38.64%)	4.058	0.044
	≥37	56	23 (41.07%)	33 (58.93%)		
Tumor size (cm)	<5	49	27 (55.10%)	22 (44.90%)	1.000	0.317
	≥5	51	23 (45.10%)	28 (54.90%)		
T stage	T1-T2	36	25 (69.44%)	11 (30.56%)	8.507	0.004
	T3-T4	64	25 (39.06%)	39 (60.94%)		
N stage	N0-N1	43	27 (62.79%)	16 (37.21%)	4.937	0.026
	N2-N3	57	23 (40.35%)	34 (59.65%)		

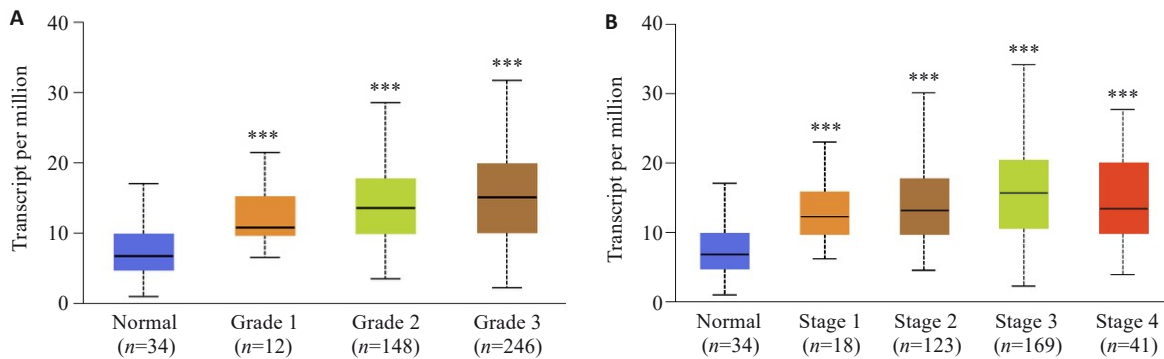


图2 YEATS2高表达与胃癌患者肿瘤分级和分期相关

Fig.2 High YEATS2 expression is significantly associated with tumor grading and staging in gastric cancer patients. A: Correlation between YEATS2 TPM and tumor grading in gastric cancer. B: Correlation between YEATS2 TPM and tumor staging in gastric cancer. \*\*\*P<0.001 vs adjacent tissue.

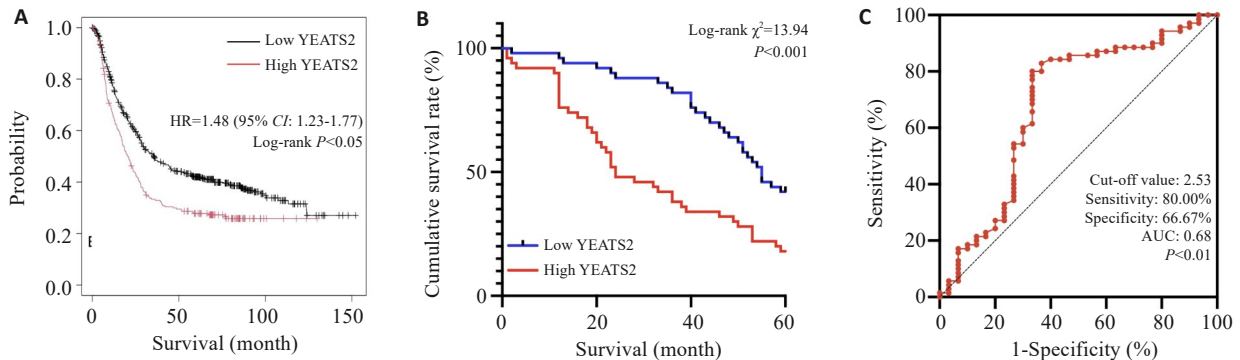


图3 YEATS2对胃癌患者预后的影响

Fig.3 Effect of YEATS2 on prognosis of patients with gastric cancer. A: Kaplan-Meier analysis. B: Survival curves. C: Predictive value of YEATS2 for 5-year survival after radical gastrectomy.

表2 胃癌患者术后5年生存期的影响因素分析

Tab.2 Analysis of risk factors affecting 5-year survival rate of gastric cancer patients after radical gastrectomy

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	Log-rank $\chi^2$	P	HR	95% CI	P
Gender (male vs female)	<0.001	0.989			
Age (<60 years vs ≥60 years )	0.014	0.907			
Cancer cell type (adenocarcinoma vs other)	0.539	0.463			
CEA (<5 μg/L vs ≥5 μg/L)	24.128	<0.001	2.760	1.480-5.147	0.001
CA19-9 (<37kU/L vs ≥37 kU/L)	30.316	<0.001	2.600	1.480-4.569	<0.001
Tumor size (<5 cm vs ≥5 cm)	1.041	0.308			
T stage (T1-T2 vs T3-T4)	15.477	<0.001	2.015	1.129-3.593	0.018
N stage (N0-N1 vs N2-N3)	25.115	<0.001	2.238	1.275-3.928	0.005
YEATS2 expression (high vs low)	13.939	<0.001	1.675	1.013-2.771	0.045

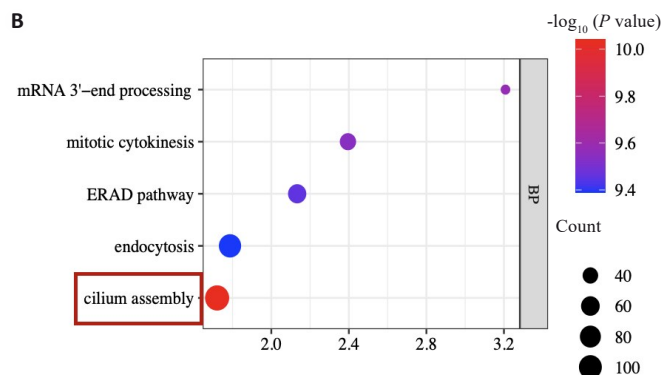
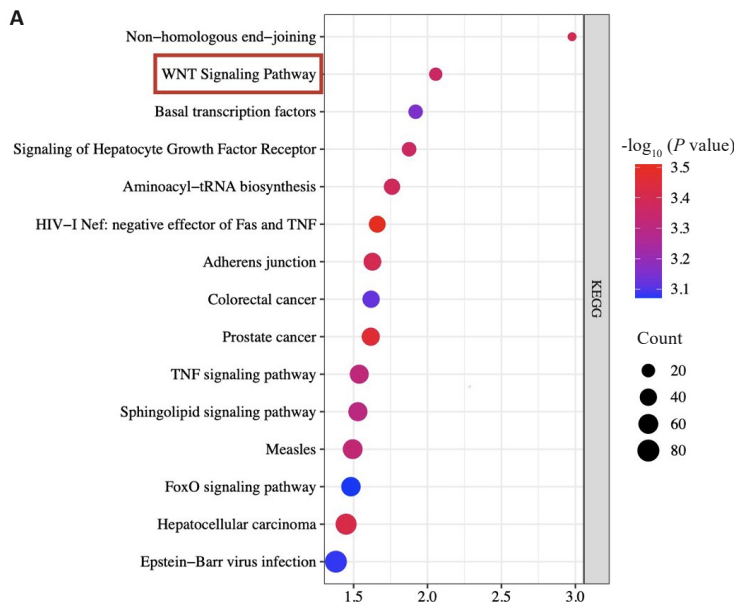


图4 YEATS2的KEGG和GO富集分析  
Fig.4 KEGG and GO enrichment analysis of YEATS2. A: KEGG enrichment analysis results. B: GO enrichment analysis results.

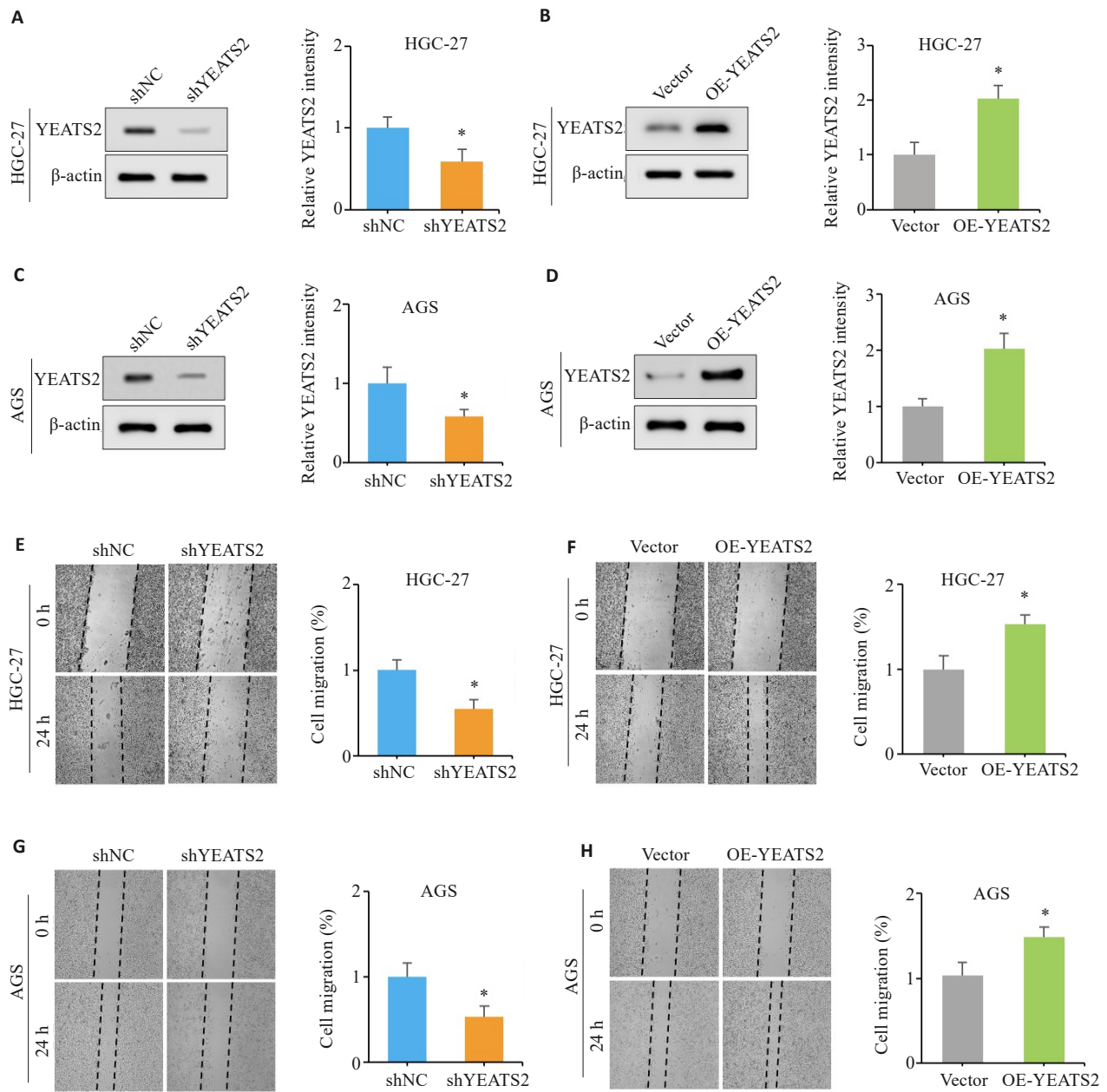


图5 YEATS2促进胃癌细胞的迁移

Fig.5 YEATS2 promotes migration of gastric cancer cells. A-D: Validation of YEATS2 knockdown and overexpression in gastric cancer cells. E, F: High expression of YEATS2 promotes HGC-27 cell migration. G, H: High expression of YEATS2 promotes AGS cell migration. *n*=3, \**P*<0.05 vs shNC or vs Vector.

过激活 Wnt/β-catenin 信号通路调控 EMT 进程,从而促进胃癌细胞的恶性增殖、迁移及侵袭等。

YEATS2 作为表观遗传调控因子<sup>[1, 20, 21]</sup>,既往研究表明, YEATS2 在非小细胞肺癌中通过 TAK1/NF-κB 通路促进肿瘤转移,在肝癌中经 PI3K/AKT 信号重塑细胞外基质,而在胰腺癌中则通过调控 TNF-α 介导的炎症反应影响化疗耐药性<sup>[22-26]</sup>。这些研究为我们提供了重要启示作用。上皮-间质转化(EMT)表现为上皮细胞通过失去极性特征并伴随细胞间连接解离的生物学过程<sup>[26-28]</sup>,其获得的迁移侵袭能力在恶性肿瘤的转移中起到关键驱动作用<sup>[29, 30]</sup>。然而, YEATS2 是否对胃癌的进

展产生影响,以及该指标是否具有潜在的临床应用价值,仍需进一步研究和探索。生物信息学分析显示, YEATS2 在胃癌组织中的 mRNA 表达较正常组织呈现显著上调趋势。免疫组化结果进一步证实其表达水平与 Ki67 呈显著正相关,提示 YEATS2 在调控胃癌细胞恶性增殖中具有潜在生物学功能,为理解 YEATS2 促进肿瘤恶性进展的病理生理过程提供了线索。

临床相关性分析表明, YEATS2 高表达与 CEA ≥ 5 μg/L、CA19-9 ≥ 37 kU/L 等癌症恶性进展参数密切相关,提示其与临床常规肿瘤标志物存在密切关联性。这一发现为构建分子病理特征与血清学指标的多维度评

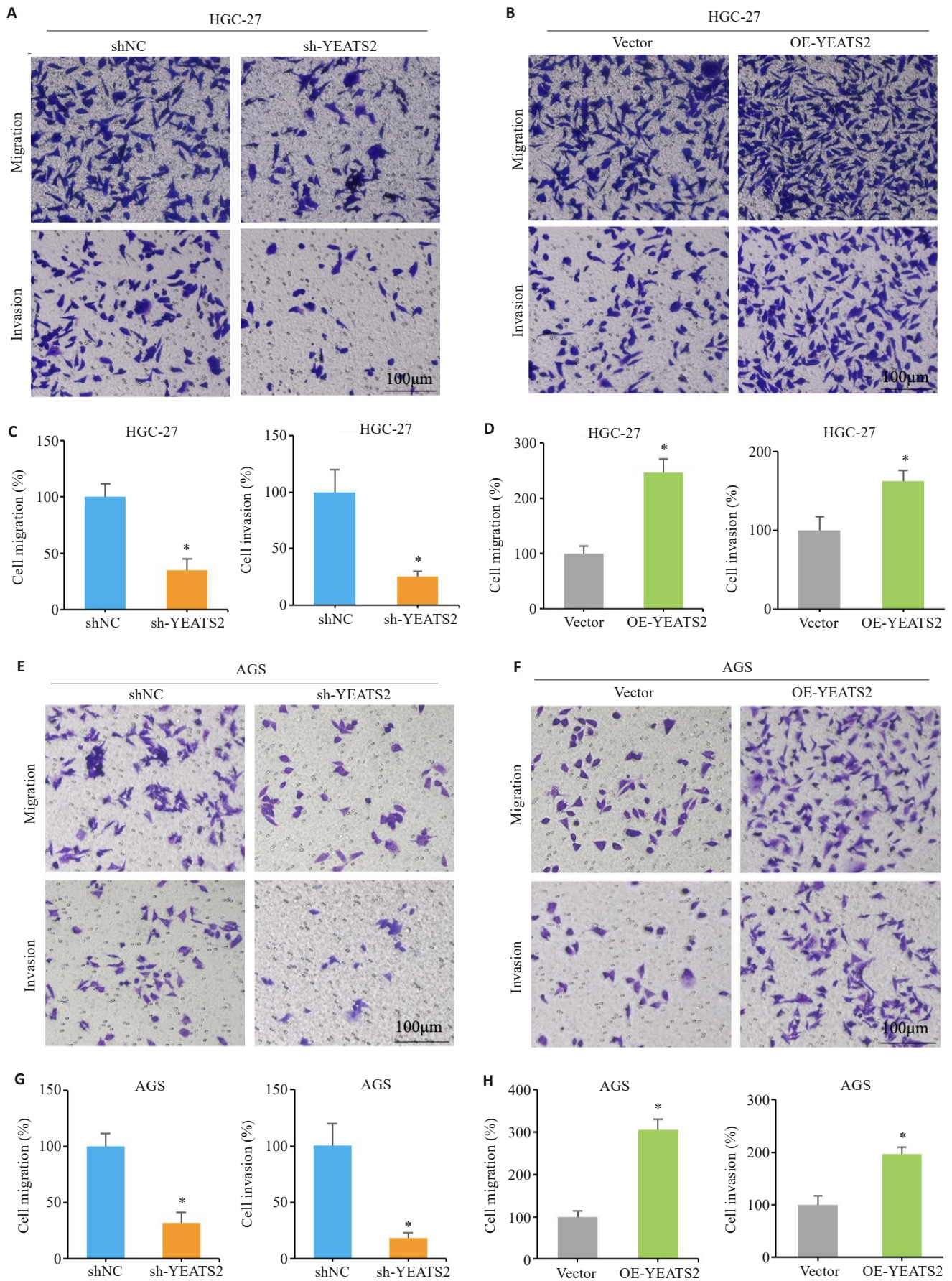


图6 YEATS2促进胃癌细胞的迁移和侵袭

Fig. 6 YEATS2 promotes migration and invasion of gastric cancer cells. A-D: High expression of YEATS2 promotes HGC-27 cell migration and invasion. E-H: High expression of YEATS2 promotes AGS cell migration and invasion.  $n=3$ ,  $*P<0.05$  vs shNC or vs Vector.

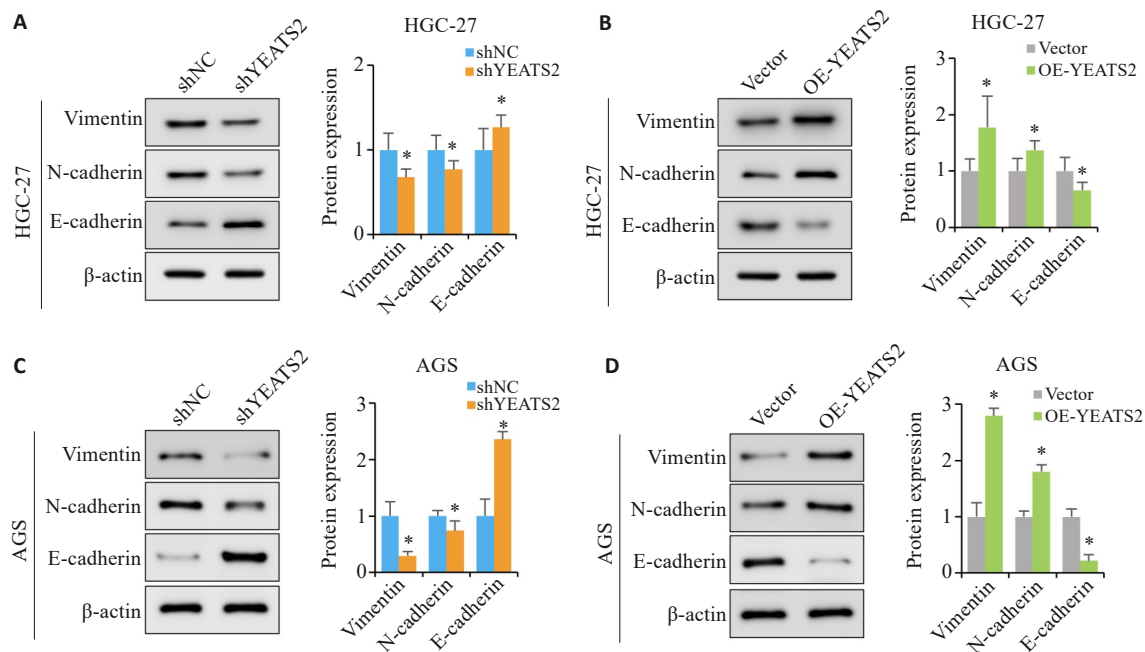


图7 YEATS2促进胃癌细胞的EMT进程

Fig.7 YEATS2 promotes EMT process in gastric cancer cells. A, B: Expressions of key EMT-related proteins in HGC27 cells. C, D: Expressions of key EMT-related proteins in AGS cells.  $n=3$ ,  $*P<0.05$  vs shNC or vs Vector.

估体系构建奠定理论基础,有助于更精准地判定胃癌疾病进展阶段。为探寻YEATS2在胃癌中的临床价值,进一步分析得出YEATS2为影响患者术后5年生存率的独立危险因素,且ROC曲线分析显示, YEATS2评估胃癌患者根治术后5年生存率的敏感性达80.00%、特异性达66.67%具有一定预后判断价值。

为揭示YEATS2的功能机制,本研究通过慢病毒转染构建YEATS2敲低及过表达的胃癌细胞模型。体外功能实验显示:过表达YEATS2可显著增强胃癌细胞迁移能力(划痕实验和Transwell实验)及侵袭潜能(Transwell实验),而敲低YEATS2则导致上述表型逆转。Western blotting结果显示, YEATS2过表达诱导上皮标志物E-cadherin表达下调,间质标志物N-cadherin和Vimentin表达上调,证实其通过调控EMT过程促进肿瘤进展。KEGG通路富集分析表明, YEATS2显著富集于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路相关基因。鉴于活性态 $\beta$ -catenin的表达水平直接反映Wnt/ $\beta$ -catenin通路的激活程度,且其核积累是调控下游基因的关键步骤;而c-Myc是Wnt/ $\beta$ -catenin的经典转录靶标,可作为通路下游功能输出的可靠指标。我们进行免疫印迹实验,结果显示过表达YEATS2上调Wnt、Active  $\beta$ -catenin及c-myc蛋白表达,而敲低YEATS2则部分抑制该通路活性。XAV-939是一种特异性靶向Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的小分子抑制剂。它通过抑制多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)稳定Axin蛋白,进而阻断 $\beta$ -catenin介导的转录活性。体外实验中, XAV-939处理组部分消除了

YEATS2过表达对胃癌细胞EMT的促进作用,表明YEATS2可能通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路驱动EMT进程。这一研究结果不仅拓展了对YEATS2生物学功能的认识,还有望为胃癌的临床诊疗提供新的靶标。

本研究具有如下潜在临床意义:首先,通过临床中心样本与TIMER2.0、GEPIA、Kaplan-Meier Plotter等数据库联合分析,首次揭示YEATS2在胃癌呈现特异性高表达特征,且多因素Cox回归模型进一步揭示其作为影响胃癌患者预后的独立危险因素与患者术后5年生存率显著相关, YEATS2有望成为胃癌临床进展评估以及预后判断新参考指标;其次,体外研究发现YEATS2可能通过上调Wnt/ $\beta$ -catenin信号,从而参与胃癌细胞的EMT过程,这些分子信号领域的研究对胃癌的靶向治疗策略提供了新方向。

本研究存在以下局限性:首先,单中心样本量( $n=100$ )虽结合公共数据库分析,仍可能存在选择偏倚,需多中心大样本验证YEATS2的预后价值;其次,机制研究虽提示YEATS2通过Wnt/ $\beta$ -catenin通路调控EMT,但其具体作用靶点和调控方式仍需深入阐明;最后,目前功能验证仅限于细胞水平,未来需要动物实验进一步验证其在肿瘤微环境中的作用。这些发现为后续研究提供了明确方向。

综上所述, YEATS2在胃癌组织中呈现显著高表达,其机制可能涉及通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路调控EMT进程,进而驱动肿瘤的侵袭和转移。基于上述发现,靶向干预YEATS2及其下游信号通路或可成为

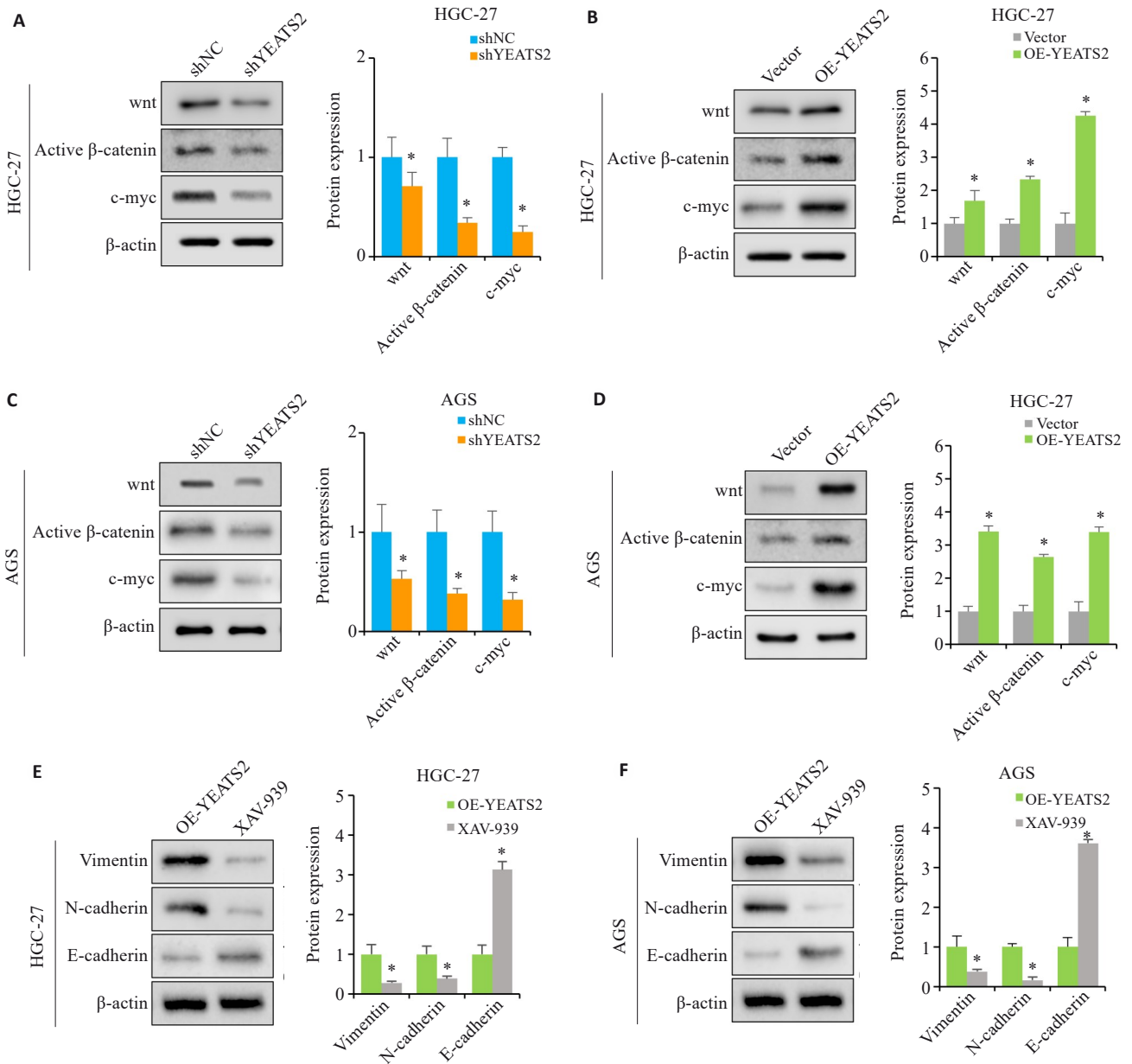


图8 胃癌中YEATS2的表达升高激活Wnt/β-catenin信号通路

Fig. 8 Elevated expression of YEATS2 in gastric cancer cells activates the Wnt/β-catenin signaling pathway. **A, B:** Expressions of Wnt, active β-catenin and c-myc in HGC-27 cells. **C, D:** Expressions of Wnt, active β-catenin and c-myc in AGS cells. **E:** Expressions of key EMT-related proteins in HGC27 cells. **F:** Expressions of key EMT-related proteins in AGS cells. *n*=3, \**P*<0.05 vs shNC or vs Vector or vs OE-YEATS2.

抑制胃癌进展的潜在策略,为开发新型靶向治疗提供理论依据。

**Declaration of interests:** The authors declare no competing interests.

**参考文献:**

[1] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-48.  
 [2] 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): 338-49.  
 [3] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022:

GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-63.  
 [4] Cho H, Yamada M, Sekine S, et al. Gastric cancer is highly prevalent in Lynch syndrome patients with atrophic gastritis[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(2): 283-91.  
 [5] Wei J, Lu XF, Liu Q, et al. Neoadjuvant sintilimab in combination with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a single-arm phase 2 trial[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4904.  
 [6] Zhang CM, Tang RY, Zhu HL, et al. Comparison of treatment strategies and survival of early-onset gastric cancer: a population-based study[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6288.  
 [7] Markouli M, Strepkos D, Basdra EK, et al. Prominent role of histone

- modifications in the regulation of tumor metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2778.
- [8] Nopour R. Prediction of five-year survival among esophageal cancer patients using machine learning[J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e22654.
- [9] Huang CM, Liu H, Hu YF, et al. Laparoscopic vs open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: five-year outcomes from the CLASS-01 randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(1): 9-17.
- [10] Zhou Q, Wu XY, Wang XF, et al. The reciprocal interaction between tumor cells and activated fibroblasts mediated by TNF- $\alpha$ /IL-33/ST2L signaling promotes gastric cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2020, 39(7): 1414-28.
- [11] 左芦根, 王炼, 杨子, 等. 高表达CAMSAP2通过上调TGF- $\beta$ 信号促进胃癌细胞的侵袭和转移[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(9): 1460-8.
- [12] Xia X, Zhang ZZ, Zhu CC, et al. Neutrophil extracellular traps promote metastasis in gastric cancer patients with postoperative abdominal infectious complications[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1017.
- [13] Wang ZH, Liu ZW, Lv MX, et al. Novel histone modifications and liver cancer: emerging frontiers in epigenetic regulation[J]. *Clin Epigenetics*, 2025, 17(1): 30.
- [14] Li CX, Hou SN, Ma XY, et al. Epigenetic regulation of virulence and the transcription of ribosomal protein genes involves a YEATS family protein in *Cryptococcus deneoformans*[J]. *FEMS Yeast Res*, 2021, 21(1): foab001.
- [15] Zhai YF, Zhang FY, Shi XY, et al. YEATS2 promotes malignant phenotypes of esophageal squamous cell carcinoma via H3K27ac activated-IL6ST[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1497290.
- [16] Wu Q, Zheng Q, Yuan L, et al. Repression of YEATS2 induces cellular senescence in hepatocellular carcinoma and inhibits tumor growth[J]. *Cell Cycle*, 2024, 23(4): 478-94.
- [17] Sheng H, Zheng F, Lan T, et al. YEATS2 regulates the activation of TAK1/NF- $\kappa$ B pathway and is critical for pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(3): 1-16.
- [18] Alipour M, Moghanibashi M, Naeimi S, et al. LINC00894 YEATS2-AS1 and SUGP2 genes as novel biomarkers for N0 status of lung adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 10628.
- [19] 李世超, 许文娟, 王玉兰. YEATS2在肝细胞癌中的表达及临床意义[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(3): 297-302.
- [20] Ren XL, Zhou Y, Xue ZY, et al. Histone benzoylation serves as an epigenetic mark for DPF and YEATS family proteins[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(1): 114-26.
- [21] Yeewa R, Chaiya P, Jantrapirom S, et al. Multifaceted roles of YEATS domain-containing proteins and novel links to neurological diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 183.
- [22] Liu X, Hu Y, Li CR, et al. Overexpression of YEATS2 remodels the extracellular matrix to promote hepatocellular carcinoma progression via the PI3K/AKT pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1850.
- [23] Roy J, Kumar A, Chakravarty S, et al. Dynamic interaction of MYC enhancer RNA with YEATS2 protein regulates MYC gene transcription in pancreatic cancer[J]. *EMBO Rep*, 2025, 26(10): 2519-44.
- [24] Zeng ZR, Lei S, He ZW, et al. YEATS2 is a target of HIF1 $\alpha$  and promotes pancreatic cancer cell proliferation and migration[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 2087-98.
- [25] Du N, Yi LL, Wang JM, et al. High expression of YEATS2 as a predictive factor of poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17246.
- [26] Lan T, Chen HF, Zheng F, et al. Cinobufacini retards progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through targeting YEATS2/TAK1/NF- $\kappa$ B axis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154564.
- [27] Manfioletti G, Fedele M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11386.
- [28] Akrida I, Mulita F, Plachouri KM, et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) in metaplastic breast cancer and *Phyllodes* breast tumors[J]. *Med Oncol*, 2023, 41(1): 20.
- [29] 张文静, 张诺, 杨子, 等. BZW1高表达促进胃癌细胞的侵袭和转移: 基于调控Wnt/ $\beta$ -catenin通路和促进上皮间质转化[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(2): 354-62.
- [30] Zhang J, Hu ZM, Horta CA, et al. Regulation of epithelial-mesenchymal transition by tumor microenvironmental signals and its implication in cancer therapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 88: 46-66.

(编辑:余诗诗)