

高表达 PSMD11 促进胃癌细胞上皮-间质转化进程并影响患者预后

周仁杰^{1,2}, 杨晶晶^{1,2}, 宋博文^{1,2}, 陈孝华^{1,2}, 王炼^{1,2}, 王月月², 左芦根^{1,2}, 朱冰¹

¹蚌埠医科大学第一附属医院胃肠外科, 安徽 蚌埠 233004; ²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 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚基 11 (PSMD11) 在胃癌中的表达情况及其对患者远期预后价值。方法 纳入我院 2016 年 1 月~2019 年 12 月 94 例胃癌患者, 通过免疫组化检测胃癌及癌旁组织中 PSMD11、Ki67 的表达水平, 分析其与患者临床病理参数及术后 5 年生存情况的关系。通过 GEPIA 和 UALCAN 数据库分析 PSMD11 在胃癌中的表达情况, 利用 KM-plotter 数据库预测其术后 5 年生存率。采用 KEGG 和 GO 富集分析预测 PSMD11 的生物学功能及潜在机制, 构建 PSMD11 敲低和过表达的 HGC-27 细胞模型, 采用划痕愈合实验、Transwell 实验评估胃癌细胞迁移侵袭能力, Western blotting 检测上皮-间质转化 (EMT) 标志物及 TGF- β /Smad 通路关键分子表达水平。结果 数据库联合分析显示 PSMD11 在胃癌中高表达, 且与 Ki67 表达呈正相关 ($r=0.73, P<0.05$)。KM-plotter 数据库及本院患者临床数据生存分析显示, PSMD11 高表达与胃癌预后较差呈正相关, 并经单因素、多因素 Cox 回归分析显示, PSMD11 为影响胃癌患者预后的独立危险因素 ($HR: 2.167, 95\% CI: 1.159\sim 4.051, P=0.015$)。富集分析结果提示 PSMD11 与胃癌 EMT 进程和 TGF- β 信号通路相关。细胞划痕和 Transwell 实验结果显示, 上调 PSMD11 后 HGC-27 细胞的迁移和侵袭能力增强, 下调 PSMD11 则减弱 ($P<0.05$)。Western blotting 结果显示, 上调 PSMD11 可增加 Vimentin、N-cadherin、TGF- β 和 p-Smad2/3 的表达水平, 减少 E-cadherin 的表达, 下调 PSMD11 则相反 ($P<0.05$)。结论 PSMD11 在胃癌中高表达并影响患者预后, 其可能通过激活 TGF- β /Smad 信号通路来驱动胃癌细胞 EMT 进程。

关键词: PSMD11; 胃癌; 预后; 上皮-间质转化; TGF- β /Smad

PSMD11 overexpression promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer and affects patient prognosis

ZHOU Renjie^{1,2}, YANG Jingjing^{1,2}, SONG Bowen^{1,2}, CHEN Xiaohua^{1,2}, WANG Lian^{1,2}, WANG Yueyue², ZUO Lugen^{1,2}, ZHU Bing¹

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

Abstract: Objective To investigate the expression of the 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11 (PSMD11) in gastric cancer and its impact on long-term patient prognosis. **Methods** Tumor and adjacent tissue samples were collected from a cohort of 94 gastric cancer patients treated at our hospital from January, 2016 to December, 2019. Immunohistochemistry was used to detect PSMD11 and Ki67 expression levels in the tissues, whose correlations with clinicopathological parameters and postoperative 5-year survival of the patients were analyzed. PSMD11 expression in gastric cancer was also analyzed using data from the GEPIA and UALCAN databases, while the KM-plotter database was used to predict 5-year survival rates. KEGG and GO enrichment analyses were employed to predict the biological functions and mechanisms of PSMD11. In cultured HGC-27 cells, the effects of PSMD11 knockdown and overexpression on cell migration, invasion and expressions of epithelial-mesenchymal transition (EMT) markers and TGF- β /Smad pathway proteins were evaluated using scratch wound healing assay, Transwell assay, and Western blotting. **Results** Bioinformatic analysis showed that PSMD11 expression was significantly elevated in gastric cancer and positively correlated with Ki67 expression ($r=0.73, P<0.05$). Survival analysis suggested that high PSMD11 expression was correlated with a poorer prognosis in gastric cancer patients. Univariate and multivariate Cox regression analyses identified PSMD11 as an independent prognostic risk factor in gastric cancer ($HR: 2.167, 95\% CI: 1.159\sim 4.051, P=0.015$). Enrichment analysis suggested involvement of PSMD11 in EMT and TGF- β signaling. In HGC-27 cells, PSMD11 overexpression significantly enhanced while PSMD11 knockdown suppressed cell migration and invasion. PSMD11 overexpression significantly increased the expression levels of vimentin, N-cadherin, TGF- β , and p-Smad2/3 and reduced E-cadherin expression, and PSMD11 knockdown produced the opposite changes. **Conclusion** PSMD11 is overexpressed in gastric cancer and adversely affects patient prognosis likely by driving EMT via activation of the TGF- β /Smad signaling pathway.

Keywords: PSMD11; gastric carcinoma; prognosis; epithelial-mesenchymal transition; TGF- β /Smad pathway

胃癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一, 在我国

恶性肿瘤中的发病率和死亡率均居于前列^[1,2]。尽管目前以手术为主的综合治疗取得了长足进步^[3], 但胃癌患者术后 5 年生存率仍未得到显著提高^[4]。肿瘤早期转移和术后复发是导致患者预后不良的关键因素^[5]。上皮-间质转化 (EMT) 可通过转化细胞表型调控肿瘤恶性行为, 从而影响癌症患者预后^[6,7]。26S 蛋白酶体非 ATP 酶

收稿日期: 2025-05-07

基金项目: 安徽省高校科学研究重大项目 (KJ2021ZD0090)

作者简介: 周仁杰, 在读硕士研究生, E-mail: 18879997869@163.com

通信作者: 朱冰, 副主任医师, 硕士生导师, E-mail: bbmczhubing@163.com

调节亚基 11(PSMD11)是人类基因组中编码的一种蛋白质,属于核糖体关联蛋白酶体的非 ATPase 家族^[8,9],研究显示 PSMD11 在人类肝细胞癌、胰腺癌、乳腺癌和肺癌中高表达^[10-13],并通过促进肿瘤侵袭和转移导致患者预后不良^[14]。此外,有研究显示蛋白酶体家族可能通过调控 EMT 过程促进肿瘤进展^[15,16]。然而,PSMD11 在胃癌中的表达及其作用尚未见报道。本研究通过整合多源公共数据库及本机构胃癌患者临床数据,明确 PSMD11 在胃癌组织中的表达水平并评估其临床预后价值;并通过体外细胞行为学实验研究 PSMD11 对胃癌细胞迁移和侵袭的影响,进一步探究其对胃癌细胞 EMT 进程的作用和潜在机制,为胃癌的临床诊疗和预后监测提供参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究回顾性分析 2016 年 1 月~2019 年 12 月在我院接受胃癌根治术患者的临床资料。纳入标准:确诊为原发性胃癌;实现 R0 切除。排除标准:合并其它组织起源的恶性肿瘤;患者术后死于胃癌以外的其它因素;临床数据缺失。本研究最终纳入 94 例患者,临床数据来源于电子病历系统(年龄、性别、CEA 等肿瘤标志物检测值、肿瘤分型及 TNM 分期)和生存随访记录(统计总生存期及死亡原因,随访截止 2024 年 12 月)。本研究获得我院伦理委员会批准(伦理批号:2023KY028)。

1.2 免疫组化检测 PSMD11 和 Ki67 的表达

采用患者胃癌组织及对应癌旁正常组织(距肿瘤 > 5 cm)制成病理蜡块,将病理蜡块切成厚度为 4 μm 的切片,随后在 65 $^{\circ}\text{C}$ 条件下烘烤 5 h 进行免疫组化染色。步骤如下:脱蜡水化、抗原修复、3% 过氧化物溶液阻断,10% 山羊血清封闭、分别进行一抗和二抗的孵育,完成 DAB 显色和苏木精的复染后,进行封片处理,并采集显微图像。Image J 软件测定 PSMD11 相对积分光密度(IOD)值。一抗:PSMD11(Proteintech, 1:500);Ki67(Abcam, 1:400)。二抗:过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 聚合物(中杉金桥, 1:2000)。

1.3 生物信息学分析

采用 TIMER 和 GEPIA 数据库评估 PSMD11 在胃癌组织中的表达水平。通过 UALCAN 数据库分析 PSMD11 在胃癌及癌旁组织中的差异表达与肿瘤分级、分期和淋巴结转移的关系, KM-plotted 数据库评估其对胃癌患者预后生存的影响。基于 cBioPortal 数据库筛选 PSMD11 与胃癌共表达基因,并通过 DAVID 在线分析工具对其进行 KEGG 和 GO 富集分析。

1.4 构建 PSMD11 差异表达的 HGC-27 细胞系

用完全培养基制备 HGC-27 细胞悬液,待细胞密度达到 80% 时,分别转染 PSMD11 过表达载体和特异性

干扰 RNA(siRNA: GCGTGACATTCAGGAAAACGATG),分为 Si-NC、Si-PSMD11、LV-Control、LV-PSMD11 组。随后,使用嘌呤霉素(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)进行筛选,以获得 PSMD11 稳定表达的细胞株,最后用 Western blotting 分析转染效果。

1.5 Western blotting 检测 PSMD11 对胃癌细胞 EMT 相关蛋白表达的影响

使用 RIPA 裂解液提取 HGC-27 细胞总蛋白。通过 BCA 法完成蛋白质定量后进行变性处理,再用 SDS-PAGE 电泳进行分离,分离后的蛋白质转移至 PVDF 膜上,并用脱脂牛奶进行封闭处理。随后,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育一抗过夜[包括 PSMD11、p-Smad2/3、N-cadherin、E-cadherin、TGF- β 1 (Proteintech), β -actin (Abcam), Smad2/3、Vimentin(Cell Signaling Technology), 稀释比例为 1:1000],次日室温下孵育二抗[辣根酶标记的山羊抗兔 IgG(中杉金桥, 稀释比例为 1:2000)] 1 h, ECL 化学发光试剂显影,数码凝胶图像处理系统获取目标蛋白图像。最后,采用 Image J 图像分析软件对所获得的蛋白条带灰度信号进行定量分析。

1.6 细胞划痕和 Transwell 实验检测 PSMD11 对胃癌细胞迁移和侵袭能力的影响

1.6.1 细胞划痕实验 将 HGC-27 细胞接种于 6 孔板中培养至 90% 后,采用线性划痕法建立迁移模型,经 PBS 漂洗清除脱落细胞及碎片,随后更换为无血清培养基。分别在时间点 0 h 和 24 h 后进行显微镜下拍照,计算细胞迁移率。迁移率(%)=[(初始划痕宽度-迁移后残余宽度)/初始划痕宽度] \times 100%。每组随机选取 3 个不同视野进行测量,取算术均值作为该组数据。

1.6.2 Transwell 侵袭实验 在 Transwell 小室上层均匀铺覆 50 μL 基质胶(康宁),并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 环境下孵育 3 h 使基质胶凝固。随后,取各组 HGC-27 细胞用无血清培养基重悬至细胞浓度为 $1 \times 10^5/\text{mL}$,再取 200 μL 细胞悬液加入上室。同时,在下室中加入 600 μL 含 10% FBS 的 RPMI 1640 完全培养基。将 Transwell 小室置于培养箱中孵育 48 h。完成孵育后,取出小室,用 PBS 洗涤,经 4% PFA 固定及 0.2% 结晶紫染色后,显微镜拍照,并统计细胞数目。Transwell 迁移实验操作同前,仅无基质胶包被步骤。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析联合 Tukey 多重校正。变量间相关性通过 Spearman 秩相关分析评估。计数资料以频数(率)表示,组间差异比较采用 χ^2 检验;生存分析通过 Kaplan-Meier 构建 5 年生存曲线;应用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析预后影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSMD11在胃癌组织中高表达并与Ki67表达呈正相关

GEPIA和UALCAN数据库分析显示:胃癌组织中

PSMD11的表达高于正常组织($P<0.05$,图1A~C)。免疫组化染色结果显示,PSMD11和Ki67在胃癌组织中高表达($P<0.05$,图1D~F)。Spearman分析显示,PSMD11的表达水平与Ki67呈正相关($P<0.0001$, $r=0.73$,图1G)。

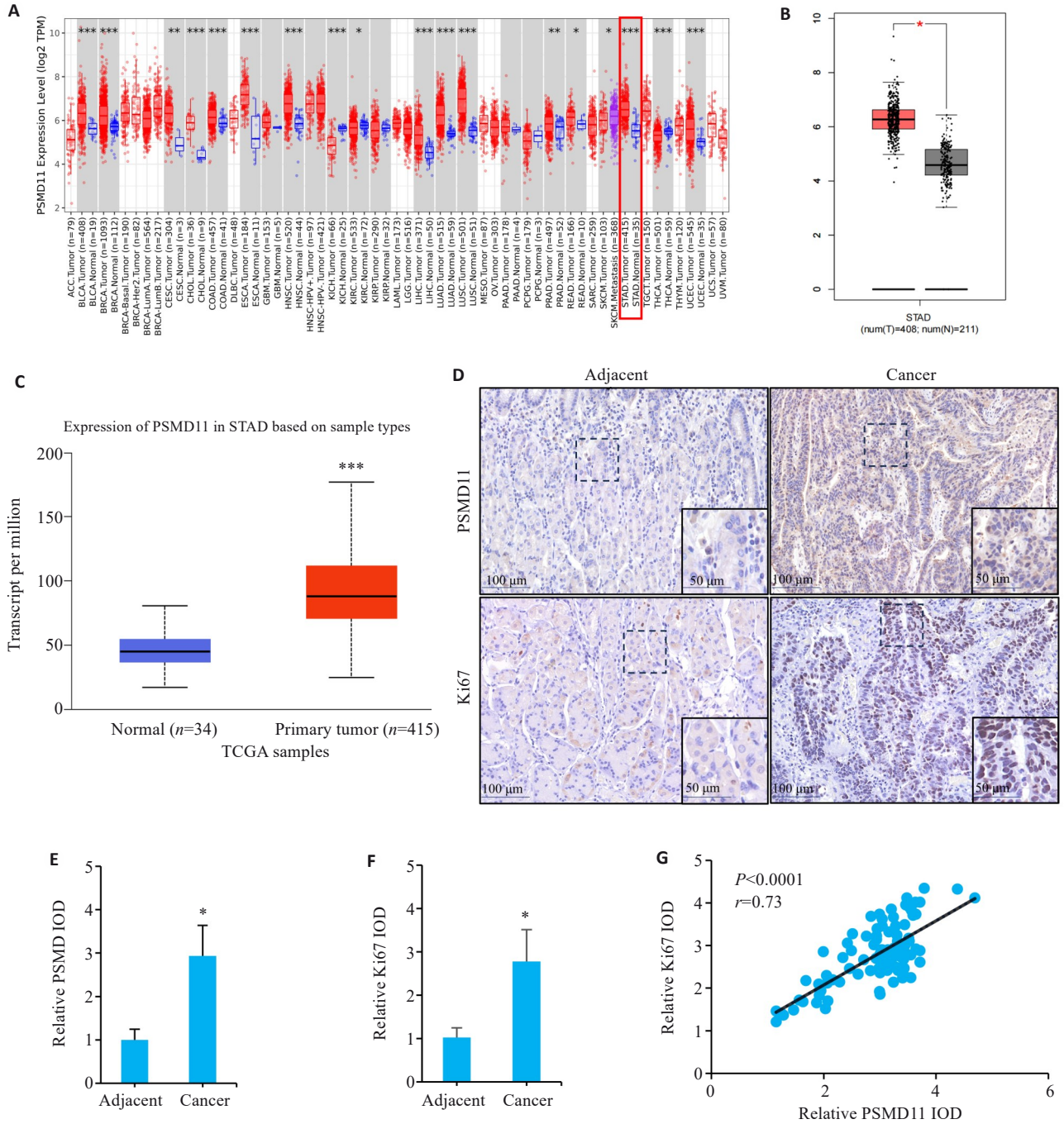


图1 胃癌组织中PSMD11和Ki67的表达及相关性分析

Fig.1 Expressions and correlation analysis of PSMD11 and Ki67 in gastric cancer tissues. A: Expression of PSMD11 in pancreatic. B, C: Expression of PSMD11 in gastric cancer and adjacent tissues. D: Immunohistochemical staining of PSMD11 and Ki67. E, F: Relative IOD values of PSMD11 and Ki67. G: Correlation between PSMD11 and Ki67. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs Normal/Adjacent group.

2.2 PSMD11的表达量与胃癌患者的临床病理学参数相关

UALCAN泛癌分析显示:随着胃癌临床分期、分级和淋巴结转移的升高,PSMD11的表达水平总体上升($P<0.05$, $P<0.001$,图2A~C)。PSMD11高表达组与低

表达组在性别、年龄及肿瘤大小等临床特征上的差异无统计学意义,高表达组在 $CEA\geq 5\mu g/L$ 、 $CA19-9\geq 37ku/L$ 、病理分级、T3~T4分期和N2~N3分期的比例呈上升趋势($P<0.05$,表1)。

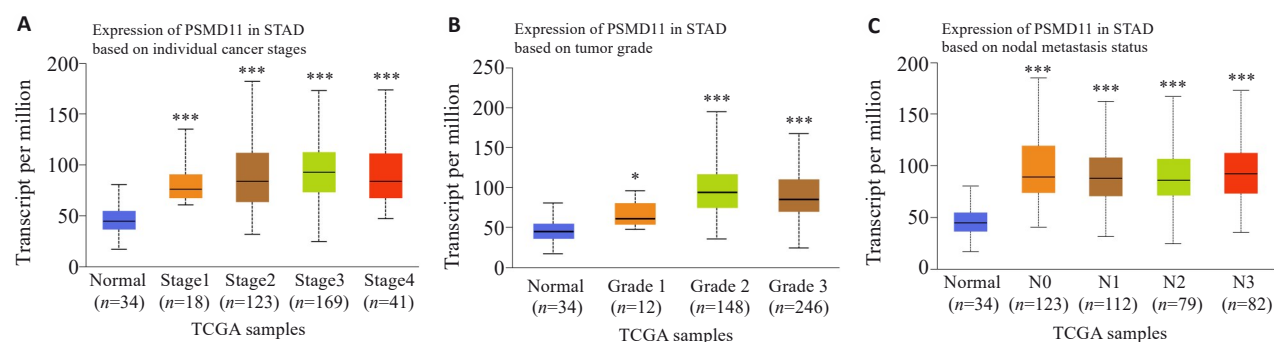


图2 胃癌组织中PSMD11的表达与临床病理学参数的关系

Fig.2 Relationship between PSMD11 expression in gastric cancer tissues and clinicopathological parameters of the patients. **A**, **B**: Correlation of PSMD11 expression levels with tumor grades and stages. **C**: Correlation of PSMD11 expression level with lymph node metastasis of gastric cancer. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs adjacent tissue.

表1 胃癌组织中PSMD11表达水平与胃癌恶性进展参数的关系

Tab.1 Relationship between PSMD11 expression level in gastric cancer tissues and parameters of malignant progression in gastric cancer patients (n, %)

Characteristics	n	PSMD11 expression (n=47)		χ^2	P
		Low	High		
Gender				0.048	0.826
Female	31	15 (48.39%)	16 (51.61%)		
Male	63	32 (50.79%)	31 (49.21%)		
Age (year)				0.048	0.826
<60	31	16 (51.61%)	15 (48.39%)		
≥60	63	31 (49.21%)	32 (50.79%)		
Pathohistological type				0.052	0.82
Adenocarcinoma	67	34 (50.75%)	33 (49.25%)		
Other	27	13 (48.15%)	14 (51.85%)		
CEA (μg/L)				13.155	<0.001
<5	35	26 (74.29%)	9 (25.71%)		
≥5	59	21 (35.59%)	38 (64.41%)		
CA19-9 (kU/L)				10.938	0.001
<37	44	30 (68.18%)	14 (31.82%)		
≥37	50	17 (34%)	33 (66%)		
Tumor size (cm)				1.549	0.213
<5	42	24 (57.14%)	18 (42.86%)		
≥5	52	23 (44.23%)	29 (55.77%)		
Histological Grading				4.257	0.039
G1-G2	46	28 (60.87%)	18 (39.13%)		
G3-G4	48	19 (39.58%)	29 (60.42%)		
T Stage				11.525	0.001
T1-T2	36	26 (72.22%)	10 (27.78%)		
T3-T4	58	21 (36.21%)	37 (63.79%)		
N Stage				11.141	0.001
N0-N1	40	28 (70%)	12 (30%)		
N2-N3	54	19 (35.19%)	35 (64.81%)		

2.3 PSMD11 表达与胃癌患者预后相关

KM-Plotter数据库的生存分析结果显示,PSMD11高表达与胃癌患者预后不良相关($P<0.05$,图3A)。本机构数据分析表明,PSMD11高表达组患者的术后5年生存率低于低表达组($P<0.05$,图3B)。基于ROC曲线

分析,以PSMD11相对表达量2.935作为截断值,可有效预测患者术后5年生存状况,ROC曲线下面积达到0.879,具有76.67%的敏感性和87.50%的特异性($P<0.0001$,图3C)。

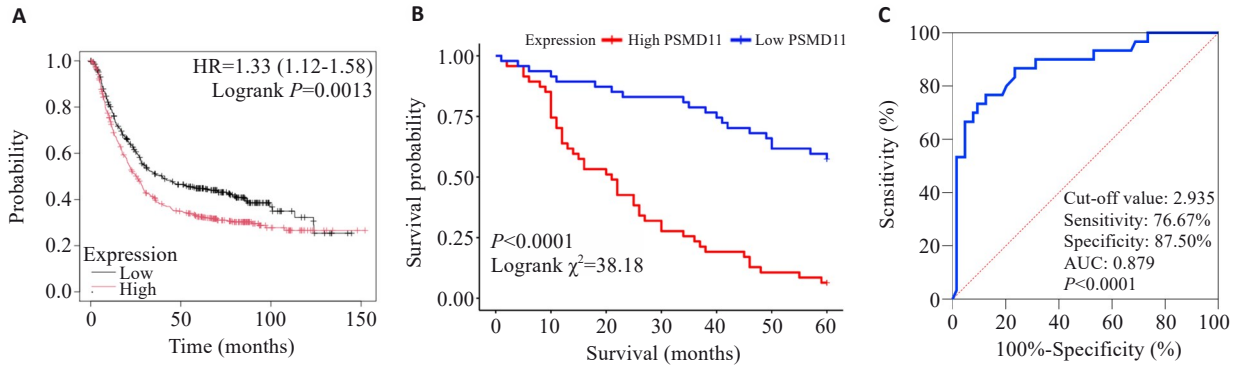


图3 PSMD11对胃癌患者预后的影响

Fig. 3 Effect of PSMD11 on prognosis of patients with gastric cancer. A: Kaplan-Meier analysis. B: Survival curves. C: Predictive value of PSMD11 for 5-year postoperative survival in gastric cancer patients.

2.4 PSMD11 高表达是影响胃癌患者预后的危险因素

Cox单因素分析显示,病理分级、CEA、CA19-9、T分期、N分期以及PSMD11高表达影响胃癌患者的术后5年生存率($P<0.05$);多因素分析结果表明,PSMD11

高表达、CEA、CA199、病理分级、T3~T4分期和N2~N3分期是影响胃癌患者术后5年生存率的独立危险因素($P<0.05$,图4)。

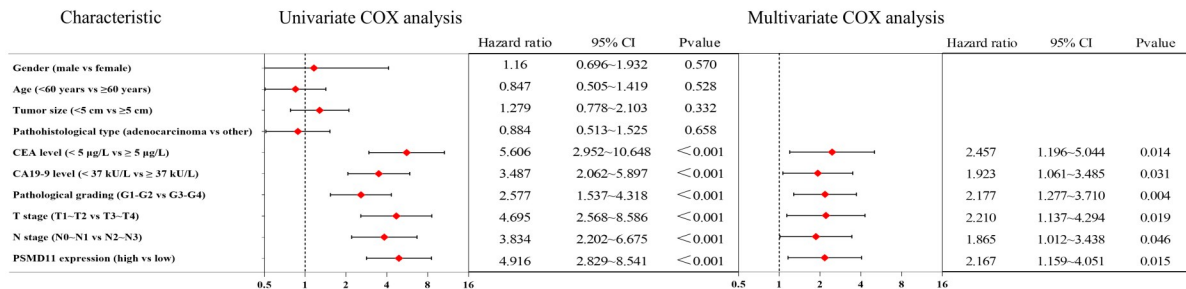


图4 胃癌患者术后5年生存情况的单因素分析及多因素Cox回归

Fig.4 Univariate analysis and multifactorial Cox regression of survival of gastric cancer patients within 5 years after surgery.

2.5 PSMD11 可能与胃癌细胞EMT进程及TGF-β信号有关

KEGG富集结果显示:PSMD11可能在TGF-β信号通路的调控中发挥作用(图5A),GO富集分析显示,PSMD11可能参与调控细胞黏附过程(图5B)。

2.6 PSMD11对HGC-27胃癌细胞侵袭、迁移的影响

Western blotting结果显示, LV-PSMD11组的PSMD11蛋白表达水平升高($P<0.05$), Si-PSMD11组则下降,证明转染成功($P<0.05$,图6A~C)。Transwell实验显示, LV-PSMD11组的HGC-27细胞发生迁移和侵袭的细胞数量较LV-Control组增加, Si-PSMD11组则减少($P<0.05$,图6D~I)。划痕实验显示, LV-PSMD11

组的细胞划痕愈合速率高于对照组, Si-PSMD11组则相反($P<0.05$,图7A~C)。

2.7 PSMD11对HGC-27胃癌细胞EMT进程的影响

Western blotting检测显示, PSMD11上调可增加间充质转化标志物Vimentin及N-cadherin的蛋白表达水平,而上皮标志物E-cadherin的表达量被抑制($P<0.05$)。在PSMD11下调组中,上述3种蛋白的表达模式完全逆转($P<0.05$,图8A~C)。

2.8 PSMD11激活TGF-β/Smad信号通路

Western blotting结果显示:相较于对照组, LV-PSMD11组的TGF-β和p-Smad2/3蛋白水平升高,而Si-PSMD11组则降低($P<0.05$,图9A~C)。

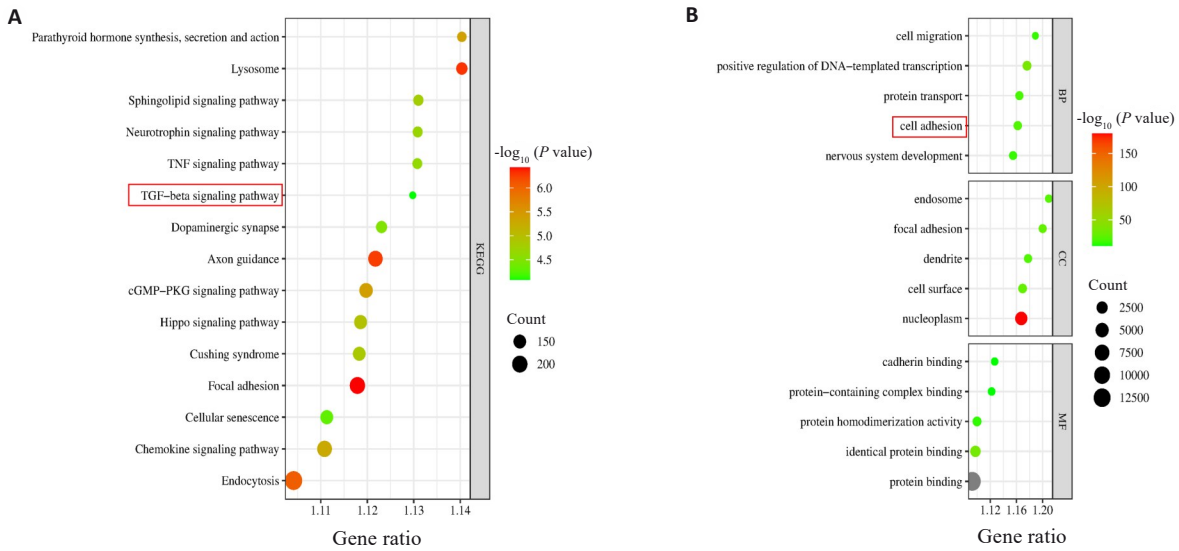


图5 PSMD11与胃癌共表达基因的KEGG和GO富集分析

Fig.5 KEGG and GO enrichment analyses of PSMD11 and gastric cancer co-expressed genes. A: KEGG enrichment analysis results. B: GO enrichment analysis results.

3 讨论

胃癌的恶性进展与其迁移和侵袭密切相关^[17,18],因此可以从调节其迁移、侵袭机制的方向去寻找新的治疗靶点从而改善患者预后。本研究通过多个胃癌公共数据库以及我院临床数据的分析,得出PSMD11在胃癌中高表达,并通过深入研究验证了其可通过激活TGF-β信号通路来促进胃癌细胞的迁移和侵袭以及EMT进程。

PSMD11作为蛋白酶体调控通路的关键亚基^[19],近年来被报道与肿瘤恶性表型密切相关^[14,20]。有研究表明,PSMD11可促进肝细胞癌的增殖和凋亡^[21]、肺腺癌的迁移和侵袭^[13],并在多种癌症中呈高表达状态,且与患者预后不良相关^[22,23]。但关于该分子在胃癌中的生物学特性及临床转化价值未见相关报道。目前尚未见研究系统地阐明PSMD11在胃癌微环境中的动态表达规律及其与临床分期、转移特征的分子关联。基于此,本研究首次分析了PSMD11在胃癌中的表达情况及其临床意义。通过TCGA数据库分析和免疫组化验证,我们发现PSMD11在胃癌组织中的表达高于癌旁正常组织,且与增殖标志物Ki67的表达水平呈正相关。这表明PSMD11可能在胃癌细胞的恶性进程中发挥关键作用。进一步通过UALCAN平台和K-M数据库分析显示,PSMD11的高表达与胃癌患者的预后相关,这进一步支持了PSMD11在胃癌进展中的潜在作用。在临床病理学特征分析中,PSMD11高表达与CEA、CA19-9的升高以及T3~T4分期和N2~N3分期相关,这提示PSMD11可能作为胃癌侵袭和转移的重要分子标志物。通过网络公共数据库分析发现,PSMD11高表达与胃癌的临床分期和分级相关,但其中部分组间并无明显差异,而本院临床数据分析结果则与胃癌的各个分期分级

之间都具有差异,由此推断PSMD11对胃癌预后的影响可能还与地域、饮食、样本量大小等其他因素相关。最后,单因素和多因素Cox回归分析结果证实,PSMD11的高表达是胃癌患者术后远期预后的独立危险因素,表明其在胃癌诊疗中的重要临床应用价值。

据报道,EMT能够参与胃癌的迁移和侵袭过程^[24,25]。其标志物E-cadherin是维持上皮细胞间连接的关键蛋白^[26,27],而N-cadherin、Vimentin则可促进细胞与细胞外基质的相互作用,增强运动性^[28]。本文通过GO富集分析显示PSMD11参与调控胃癌细胞的迁移、侵袭以及EMT进程。因此本研究经慢病毒转染构建PSMD11低表达和高表达胃癌细胞系,通过划痕和Transwell实验证实了PSMD11高表达能够促进胃癌细胞的迁移和侵袭,而低表达则相反。进一步Western blotting实验表明,PSMD11的高表达促进N-cadherin、Vimentin的表达同时抑制E-cadherin的表达,而低表达则与其相反。这表明,PSMD11可能通过调控EMT相关蛋白的表达来影响胃癌细胞的迁移与侵袭过程。

已有研究证实,TGF-β是调控恶性肿瘤EMT的重要靶点^[29,30],而TGF-β/Smad信号的激活是促进EMT进程的关键^[31]。本研究通过KEGG优势途径富集分析发现,PSMD11与TGF-β信号通路密切相关。为阐明其作用机制,本研究通过Western blotting实验进行验证,发现PSMD11的上调增加了TGF-β1和p-Smad2/3的表达水平,这表明PSMD11可能通过激活TGF-β/Smad信号通路来促进胃癌的EMT进程。

本研究首次系统阐明了PSMD11在胃癌中的高表达及其对预后的影响,并通过多个体外实验解析了其在

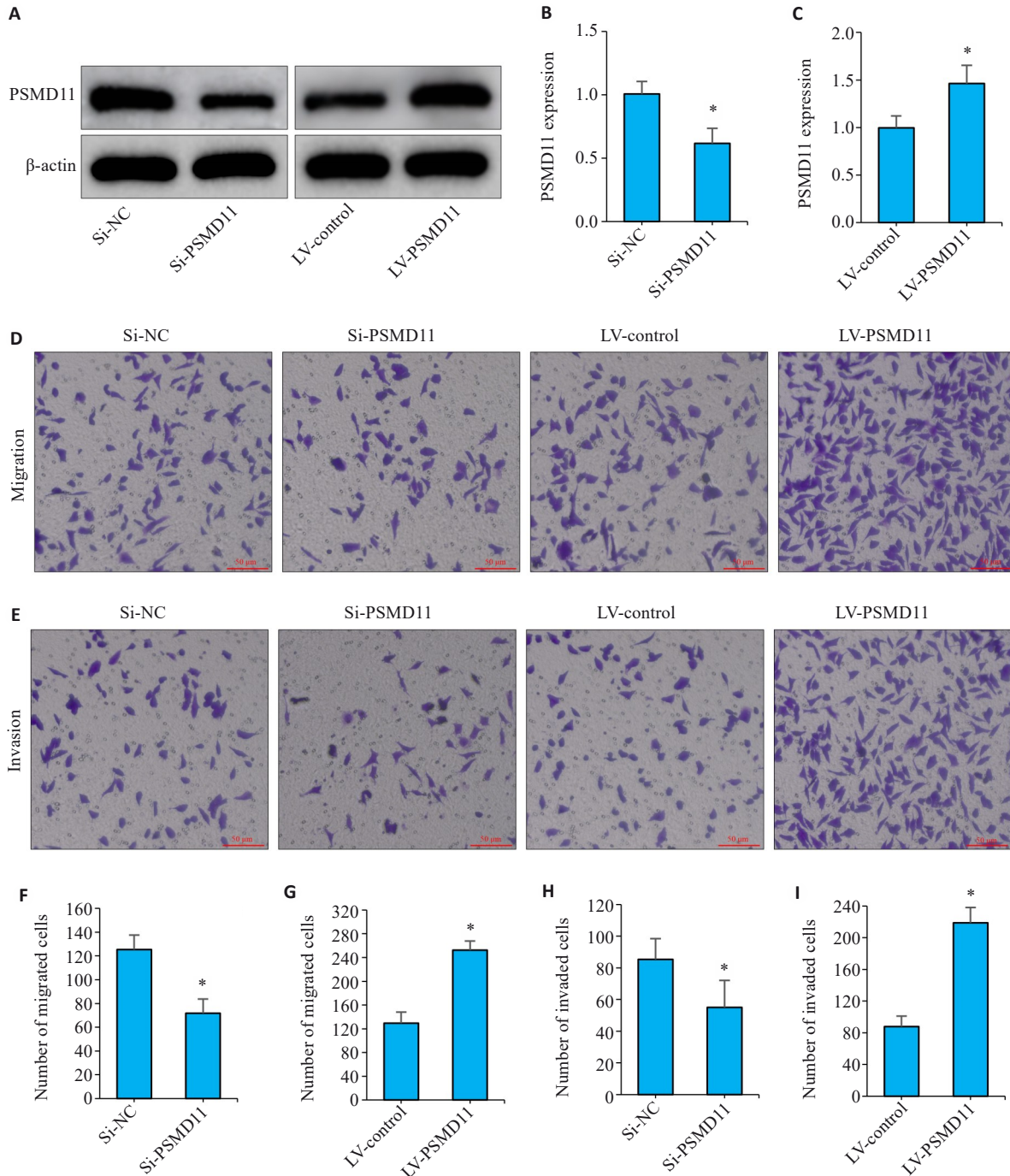


图6 PSMD11促进胃癌细胞的迁移和侵袭(Transwell实验)

Fig. 6 PSMD11 overexpression promotes migration and invasion of gastric cancer cells (Transwell assay). A-C: Lentivirus-mediated knockdown and overexpression of PSMD11 in HGC-27 cells. D-I: Migration and invasion of the transfected HGC-27 cells (n=3), Si: siRNA; LV: Overexpression. *P<0.05 vs Si-NC or LV-Control.

调控胃癌细胞EMT、迁移和侵袭中的潜在机制。这些发现不仅为胃癌的分子机制研究提供了新的视角,也为PSMD11作为胃癌诊断生物标志物和治疗靶点的开发奠定了理论基础。然而,本研究仍存在一些限制。首先,研究样本量相对有限,本研究结果需在更大规模的研究中进一步验证;其次,尽管本文揭示了PSMD11可能通过TGF-β/Smad信号通路影响胃癌进展,但是否存在其他机制和途径的协同调控仍需深入探索。未来的

研究应进一步优化样本量,并系统阐明PSMD11在胃癌发展中的完整作用。

综上所述,PSMD11在胃癌组织中高表达,其异常表达水平与肿瘤进展程度及患者不良预后呈正相关性,深入机制分析表明其可能通过介导TGF-β/Smad信号通路进而增强胃癌细胞的侵袭转移等恶性表型特征,这一发现为胃癌的诊疗提供了新的参考。

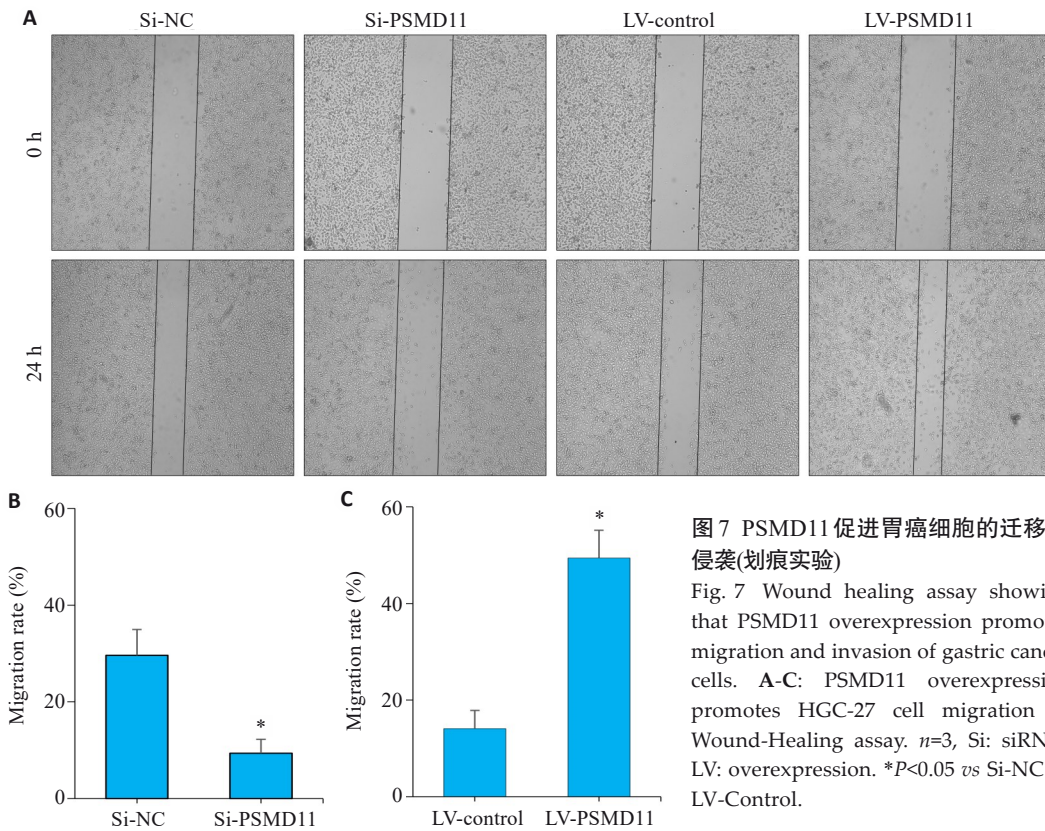


图7 PSMD11促进胃癌细胞的迁移和侵袭(划痕实验)

Fig. 7 Wound healing assay showing that PSMD11 overexpression promotes migration and invasion of gastric cancer cells. A-C: PSMD11 overexpression promotes HGC-27 cell migration in Wound-Healing assay. $n=3$, Si: siRNA; LV: overexpression. * $P<0.05$ vs Si-NC or LV-Control.

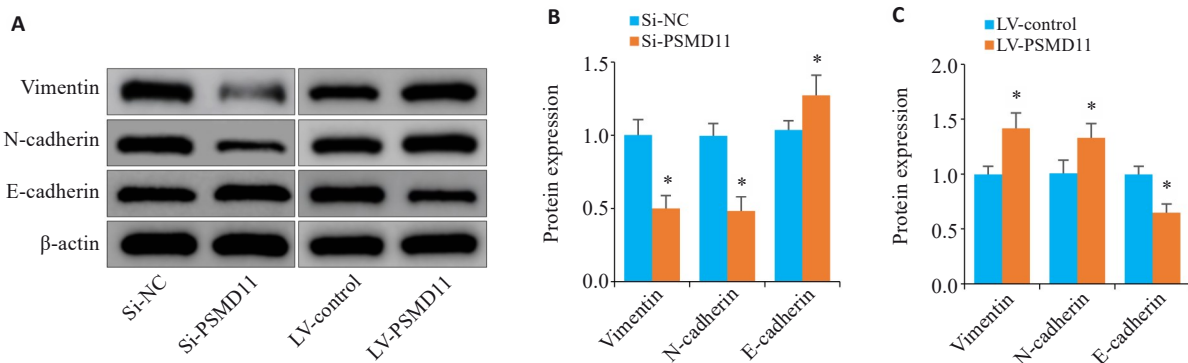


图8 PSMD11促进胃癌细胞的EMT进程

Fig. 8 PSMD11 promotes EMT process in gastric cancer cells. A-C: Expressions of key proteins of EMT in gastric cancer cells ($n=3$). Si: siRNA. * $P<0.05$ vs Si-NC or LV-Control.

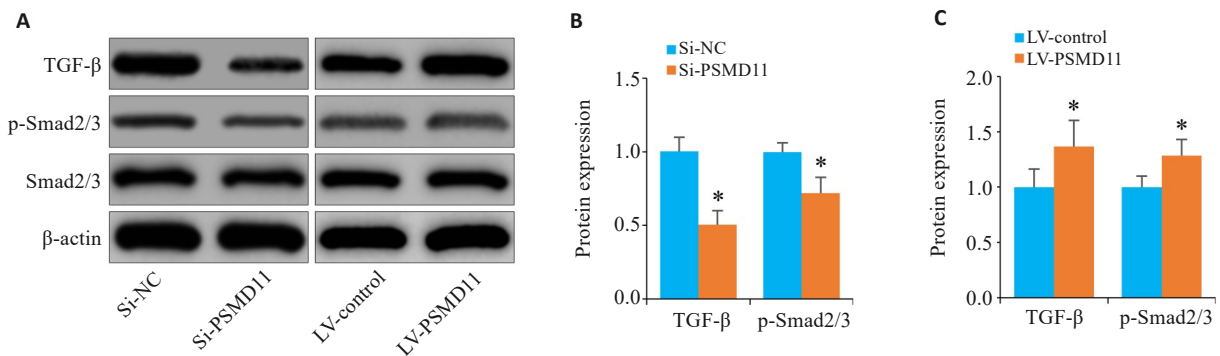


图9 PSMD11高表达激活TGF- β /Smad信号通路

Fig. 9 Overexpression of PSMD11 in gastric cancer activates the TGF- β /Smad signaling pathway. A-C: Expressions of TGF- β 1, p-Smad2/3, and Smad2/3 in HGC-27 cells. * $P<0.05$ vs Si-NC or LV-Control.

Declaration of interests: The authors declare no competing interests.

参考文献:

- [1] Huang JJ, Lucero-Prisno DE III, Zhang L, et al. Updated epidemiology of gastrointestinal cancers in east Asia[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(5): 271-87.
- [2] Zhao LL, Zhao DB, Chen YT. Neoadjuvant treatment for locally advanced gastric cancer[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2020, 42(11): 907-11.
- [3] Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1470-91.
- [4] Fiorica F, Cartei F, Enea M, et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data[J]. *Cancer Treat Rev*, 2007, 33(8): 729-40.
- [5] Carter SK, Comis RL. Gastric cancer: current status of treatment[J]. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 1977, 58(3): 567-78.
- [6] 王阳, 张保贵. 胃癌上皮间质转化相关LncRNA研究进展[J]. *济宁医学院学报*, 2024, 47(2): 165-8.
- [7] Vaquero J, Guedj N, Clapéron A, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cholangiocarcinoma: from clinical evidence to regulatory networks[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 424-41.
- [8] Vilchez D, Boyer L, Morante I, et al. Increased proteasome activity in human embryonic stem cells is regulated by PSMD11[J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 304-8.
- [9] 孙亮. PSMD11通过调控CDK4的泛素化降解促进肝细胞癌的增殖[D]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [10] Zhang C, Xu T, Ji K, et al. An integrative analysis reveals the prognostic value and potential functions of PSMD11 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(9): 1355-68.
- [11] Sahni S, Krisp C, Molloy MP, et al. PSMD11, PTPRM and PTPRB as novel biomarkers of pancreatic cancer progression[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2020, 1864(11): 129682.
- [12] Zhou XJ, Liu XF, Wang X, et al. SITP: a single cell bioinformatics analysis flow captures proteasome markers in the development of breast cancer[J]. *Methods*, 2025, 233: 1-10.
- [13] Huang Q, Tian R, Yu J, et al. Identification of PSMD11 as a novel cuproptosis- and immune-related prognostic biomarker promoting lung adenocarcinoma progression[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(11): e7379.
- [14] Xu Z, Liao H, Huang L, et al. IBPGNET: lung adenocarcinoma recurrence prediction based on neural network interpretability[J]. *Brief Bioinform*, 2024, 25(3): bbae080.
- [15] 褚以恣. MiR-1254下调PSMD10抑制结肠癌细胞迁移的机制研究[D]. 第二军医大学, 2018.
- [16] 刘志勇. PSMD14促进骨肉瘤进展及安罗替尼耐药的功能和机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2023.
- [17] Wang R, Huang W, Cai K, et al. FLOT1 promotes gastric cancer progression and metastasis through BCAR1/ERK signaling[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(16): 5104-19.
- [18] Zhang L, Li Q, Yang J, et al. Cytosolic TGM2 promotes malignant progression in gastric cancer by suppressing the TRIM21-mediated ubiquitination/degradation of STAT1 in a GTP binding-dependent modality[J]. *Cancer Commun: Lond*, 2023, 43(1): 123-49.
- [19] Moreno D, Viana R, Sanz P. Two-hybrid analysis identifies PSMD11, a non-ATPase subunit of the proteasome, as a novel interaction partner of AMP-activated protein kinase[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(12): 2431-9.
- [20] Yang YH, Xing ZH, Wang H, et al. PSMD11 and PSMD14 may serve as novel biomarkers for the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1555649.
- [21] Sun L, Liu ZT, Wu ZY, et al. PSMD11 promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating the ubiquitination degradation of CDK4[J]. *Cell Signal*, 2024, 121: 111279.
- [22] Wang L, Zhao L, Wei G, et al. Homoharringtonine could induce quick protein synthesis of PSMD11 through activating MEK1/ERK1/2 signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6644-56.
- [23] Salah Farajeh A, Al-Khader A, Al-Saleem M, et al. The prognostic significance of proteasome 26S subunit, non-ATPase (PSMD) genes for bladder urothelial carcinoma patients[J]. *Cancer Inform*, 2021, 20: 11769351211067692.
- [24] Li S, Cong X, Gao H, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 6.
- [25] Wang R, Sun Y, Yu W, et al. Downregulation of miRNA-214 in cancer-associated fibroblasts contributes to migration and invasion of gastric cancer cells through targeting FGF9 and inducing EMT[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 20.
- [26] Baum B, Georgiou M. Dynamics of adherens junctions in epithelial establishment, maintenance, and remodeling[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(6): 907-17.
- [27] Macara IG, Guyer R, Richardson G, et al. Epithelial homeostasis[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(17): R815-25.
- [28] Park YJ, Bang JJ, Jeong MH, et al. Effects of β -sitosterol from corn silk on TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in lung alveolar epithelial cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(35): 9789-95.
- [29] Deng L, Bao W, Zhang B, et al. AZGP1 activation by lenvatinib suppresses intrahepatic cholangiocarcinoma epithelial-mesenchymal transition through the TGF- β 1/Smad3 pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(9): 590.
- [30] Chen J, Zhu H, Liu Q, et al. DEPTOR induces a partial epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via autocrine TGF β 1 signaling and is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 273.
- [31] Fan C, González-Prieto R, Kuipers TB, et al. The lncRNA LETS1 promotes TGF- β -induced EMT and cancer cell migration by transcriptionally activating a TBR1-stabilizing mechanism[J]. *Sci Signal*, 2023, 16(790): eadf1947.

(编辑:林萍)