

邓林林,安日问,赵方新,等. 骨桥蛋白通过 LGALS3BP 调控 PI3K/AKT 通路促进肝癌细胞迁移 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(2): 9-15.

Deng LL, An RW, Zhao FX, et al. Osteopontin activates the PI3K/AKT pathway by upregulating LGALS3BP in promotion of hepatoma cell migration [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(2): 9-15.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.02.002

骨桥蛋白通过 LGALS3BP 调控 PI3K/AKT 通路促进肝癌细胞迁移

邓林林,安日问,赵方新,林 婷,刘翠华,红 梅,武建强,张 烜*

(内蒙古医科大学 基础医学院,呼和浩特 010059)

【摘要】 目的 探讨骨桥蛋白(OPN)通过半乳糖凝集素 3 结合蛋白(LGALS3BP)促进肝癌细胞迁移的作用及机制。**方法** 体外培养人肝癌细胞系 SMMC-7721、稳定转染空真核表达载体的人肝癌细胞系 SMMC-P 及稳定转染 OPN 基因的人肝癌细胞系 SMMC-OPN。RT-qPCR 检测细胞中 OPN 及 LGALS3BP mRNA 表达情况,Western blot 检测细胞中 OPN、LGALS3BP 和 PI3K/AKT 通路蛋白表达水平,细胞划痕实验检测细胞迁移能力。SMMC-OPN 细胞中分别转染靶向 LGALS3BP 的小干扰 RNA (si-LGALS3BP) 及阴性对照 (si-NC) 后,检测细胞迁移能力变化和 PI3K/AKT 通路蛋白相对表达水平变化。**结果** 相较于亲本细胞 SMMC-7721 和转染空载体的细胞 SMMC-P,高表达 OPN 的细胞 SMMC-OPN 迁移能力明显增强,而且细胞中 LGALS3BP mRNA 及蛋白表达水平显著上调,同时 p-PI3K/PI3K 及 p-AKT/AKT 蛋白相对表达量均显著升高。沉默 LGALS3BP 表达后,SMMC-OPN 细胞的迁移能力受到明显抑制,同时 p-PI3K/PI3K 及 p-AKT/AKT 蛋白相对表达水平均显著降低。**结论** OPN 可以通过上调 LGALS3BP 的表达激活 PI3K/AKT 通路,从而促进肝癌细胞迁移。

【关键词】 骨桥蛋白;LGALS3BP;PI3K/AKT 通路;肝癌;细胞迁移

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 02-0009-07

Osteopontin activates the PI3K/AKT pathway by upregulating LGALS3BP in promotion of hepatoma cell migration

DENG Linlin, AN Riwen, ZHAO Fangxin, LIN Ting, LIU Cuihua, HONG Mei, WU Jianqiang, ZHANG Xuan*

(School of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect and mechanism of osteopontin (OPN) in hepatoma cell migration through galectin-3 binding protein (LGALS3BP). **Methods** Human hepatoma cell lines SMMC-7721, SMMC-P (stably transfected with empty eukaryotic expression vectors), and SMMC-OPN (stably transfected with the OPN gene) were cultured. mRNA expression levels of OPN and LGALS3BP were measured by RT-qPCR. Western blot assays were used to analyze the relative protein expression of OPN and LGALS3BP and PI3K/AKT pathway. Wound healing assays were performed to explore the cell migration ability. After transfection with LGALS3BP-targeting small interfering RNA (si-LGALS3BP) or negative control small RNA (si-NC) into SMMC-OPN cells, cell migration and relative expression of

【基金项目】 国家自然科学基金 (81660482); 内蒙古自治区自然科学基金 (2022MS08009); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (202202128)。

【作者简介】 邓林林 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫。E-mail: 13593760778@163.com

【通信作者】 张烜 (1975—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 肿瘤免疫。E-mail: zhxuan024@163.com

PI3K/AKT pathway-related proteins were assessed. **Results** Compared with SMMC-7721 and SMMC-P, the migratory ability of SMMC-OPN cells was significantly reinforced, and expression of LGALS3BP was obviously upregulated at both mRNA and protein levels. Moreover, relative expression of p-PI3K/PI3K and p-AKT/AKT proteins was significantly increased. Wound healing assays showed that the si-LGALS3BP obviously suppressed the migratory ability of SMMC-OPN cells. Furthermore, relative expression of p-PI3K/PI3K and p-AKT/AKT proteins in SMMC-OPN cells was significantly decreased after transfection of si-LGALS3BP. **Conclusions** OPN activates the PI3K/AKT pathway by upregulating LGALS3BP expression to promote hepatoma cell migration.

[Keywords] osteopontin; LGALS3BP; PI3K/AKT pathway; liver cancer; cell migration

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在全球常见的恶性肿瘤中位居第六^[1], 死亡率居第三位, 而在我国死亡率位居第二位, 仅次于肺癌^[2]。2020 年中国占全球肝癌病例的 45.3% 和肝癌死亡人数的 47.1%^[3], 患者死亡的主要原因是肿瘤的转移复发。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是一种磷酸化糖蛋白, 参与机体多种生理及病理过程, 是一种多功能蛋白^[4], 可与细胞膜上受体 CD44 及整合素结合, 影响肿瘤生长、浸润及转移过程。研究表明, 肿瘤患者血清 OPN 水平升高常伴随预后不良, 在肝癌转移组织中 OPN 表达显著升高, 并且与低生存率和高复发率相关^[5-6]。HCC 患者的血清 OPN 升高, 提示其可作为 HCC 的生物学标志物^[7], 在 HCC 中的诊断和预后中具有重要临床意义^[8-9]。半乳糖凝集素 3 结合蛋白 (galectin-3 binding protein, LGALS3BP) 是一种分泌型、高糖基化蛋白^[10], 属于富半胱氨酸清道夫受体 (scavenger receptor cysteine-rich, SRCR) 超家族^[11-12]。研究发现, LGALS3BP 基因在肝细胞癌、口腔鳞状细胞癌、胃癌等多种肿瘤组织中和血清中表达增多, 可以通过多种方式参与肿瘤的生长与转移, 并引起细胞黏附、免疫反应以及免疫逃逸^[13-14]。LGALS3BP 与肝癌的预后密切相关, 在 HCC 患者中, 总生存期高的患者血清 LGALS3BP 表达较正常范围低^[14], 其高表达可能与 HCC 患者的不良预后相关^[15], 表明 LGALS3BP 可以作为肝癌的血清生物学标志物和治疗靶点^[16-17]。但其对肝癌细胞的迁移及侵袭的影响研究很少。而且 OPN 与 LGALS3BP 之间是否存在调控关系从而影响肝癌细胞的迁移尚不明确。本研究从 LGALS3BP 在 OPN 对肝癌细胞迁移的调控作用及机制出发, 检测出高表达 OPN 的肝癌细胞中 LGALS3BP 的表达情况, 发现 OPN 可以通过上调 LGALS3BP 活化 PI3K/AKT 通路, 进而促进肝癌细胞迁移。

1 材料和方法

1.1 细胞

人肝癌细胞系 SMMC-7721 购自上海细胞库, 稳定转染空真核表达载体的人肝癌细胞系 SMMC-P 及稳定转染 OPN 基因的人肝癌细胞系 SMMC-OPN 均由内蒙古医科大学微生物与免疫学研究室构建。

1.2 主要试剂与仪器

RPMI 1640 培养基、PBS、胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、0.25% 胰蛋白酶、青霉素和链霉素均为美国 GIBCO 公司产品; 遗传霉素 G418 为美国 Sigma 公司产品; 总 RNA 抽提纯化试剂盒为北京天根生化科技有限公司产品; cDNA 特异性反转录试剂盒为北京全式金公司产品; SYBR Green qPCR Super Mix 为南京诺唯赞公司产品; RIPA 蛋白质裂解液及蛋白酶抑制剂为北京索莱宝公司产品; BCA 蛋白定量试剂盒为北京 CWBIO 公司产品; NC 膜为武汉博士德公司产品; 脱脂奶粉为美国 BD 公司产品; 兔抗人 LGALS3BP 抗体为 abcam 公司产品; 兔抗人 AKT、p-AKT、PI3K、p-PI3K、 β -actin 抗体、辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记的羊抗兔 IgG 均为美国 CST 公司产品; ECL 发光液为大连 meilunbio® 公司产品; 小 RNA 转染试剂盒 riboFECT™ CP Reagent 为广州锐博生物科技有限公司产品; RT-qPCR 引物由北京擎科公司合成; 小 RNA 干扰片段由广州锐博生物科技有限公司合成。光学显微镜为德国 Leica Microsystems CMS GmbH; 实时荧光定量 PCR 仪为美国 applied biosystems。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养

SMMC-7721、SMMC-P、SMMC-OPN 细胞均使用含有 10% FBS、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的 RPMI 1640 培养基, 其中 SMMC-P 及 SMMC-OPN 细胞培养基中需加入 300 μ g/mL G418, 在 5%

CO₂、37℃恒温培养箱中培养。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测肝癌细胞中 OPN 和 LGALS3BP mRNA 表达

用胰酶消化生长状态良好的肝癌细胞,培养基重悬,以 4×10^5 /孔接种于 6 孔板中,在 5% CO₂、37℃恒温培养箱培养 24 h 后,用总 RNA 抽提纯化试剂盒提取细胞中总 RNA,用反转录试剂盒合成 cDNA。参照 SYBR Green qPCR SuperMix 试剂盒说明书,使用 RT-qPCR 法检测 OPN 及 LGALS3BP 基因 mRNA 的相对表达量。GAPDH 作为内参,每组设置 3 个复孔,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 mRNA 相对表达量。引物序列为: GAPDH 的上游为 5'-ACAACCTTGGTATCGTGAAGG-3',下游为 5'-GCCATCACGCCACAGTTTC-3'; OPN 的上游为 5'-ATCTCCTAGCCCCACAGAAT-3',下游为 5'-CATCAGACTGGTGAGAATCATC-3'; LGALS3BP 的上游为 5'-AGGAACCCAAGGCCTGAAC-3',下游为 5'-TAGAAGATCTCCACGCGGC-3'。

1.3.3 细胞划痕实验检测细胞迁移

用胰酶消化生长状态良好的肝癌细胞,培养基重悬,以 4×10^5 /孔接种到 6 孔板中,当细胞汇合度达到 80%~90%时,各孔分别用 200 μ L 消毒枪头与板底所作横线垂直进行划线,用 PBS 冲洗两遍,再加入无血清培养基,于细胞培养箱中继续培养,分别在划痕后 0 h、24 h、48 h、72 h 于显微镜下拍照,Image J 分析划痕面积,计算细胞愈合率。细胞愈合率/%=(24 h/48 h/72 h 划痕面积-0 h 划痕面积)/0 h 划痕面积 $\times 100\%$ 。

1.3.4 Western blot 检测细胞中 OPN、LGALS3BP、AKT、p-AKT、PI3K 和 p-PI3K 蛋白表达

用胰酶消化对数生长期细胞,培养基重悬,以 4×10^5 /孔接种到 6 孔板中,5% CO₂、37℃培养 48~72 h 后提取总蛋白,根据 BCA 蛋白定量试剂盒说明书测定蛋白浓度。以 30 μ g 蛋白上样后进行电泳,运用湿转法将蛋白转到 NC 膜上,5%脱脂牛奶室温摇床封闭 1 h 后,分别加入兔抗人 β -actin 抗体(1:1000)、兔抗人 LGALS3BP 抗体(1:1000)、兔抗人 AKT 抗体(1:1000)、兔抗人 p-AKT 抗体(1:1000)、兔抗人 PI3K 抗体(1:1000)和兔抗人 p-PI3K 抗体(1:1000),4℃冰箱孵育 12~18 h,加入二抗即 HRP 标记的羊抗兔 IgG(1:1000),室温摇床孵育 1~2 h 后,参照 ECL 试剂盒说明书进行电化学发光测定,以 β -actin 为内参,通过 Image J 软件进

行定量分析。

1.3.5 RNA 干扰

用胰酶消化 SMMC-OPN 细胞,培养基重悬,以 4×10^5 /孔接种在 6 孔板中,细胞汇合度达到 50%~70%,参照 riboFECT™CP Reagent 试剂盒说明书操作,用无血清培养基将靶向 LGALS3BP 的小干扰 RNA (si-LGALS3BP) 及阴性对照无关序列 (si-NC) 分别转染至细胞。转染 4~6 h 后换用完全培养基,24 h 后进行 RT-qPCR 实验及细胞划痕实验。24 h 后提取总蛋白进行 Western blot 实验。靶向 LGALS3BP 的小 RNA 干扰片段序列为 5'-GGA CCUGUAUGCCUAUGCA dTdT-3' (si-NC) 和 3'-dTdT CCUGGACAUACGGAUACGU-5' (si-LGALS3BP)。

1.3.6 实验分组

SMMC-7721 细胞经稳定转染空真核表达载体的人肝癌细胞系 SMMC-P 及稳定转染 OPN 基因的人肝癌细胞系 SMMC-OPN,即分为 SMMC-7721 组 (SMMC-7721 group)、空载组 (SMMC-P group)、过表达 OPN 组 (SMMC-OPN group)。SMMC-OPN 细胞转染后分为对照组 (Control group)、无关序列组 (si-NC group)、干扰组 (si-LGALS3BP group)。

1.4 统计学方法

采用 GraphPadPrism 8 软件进行作图及统计分析,多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),两组间比较采用独立样本 *t* 检验进行分析,计量资料以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,以 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

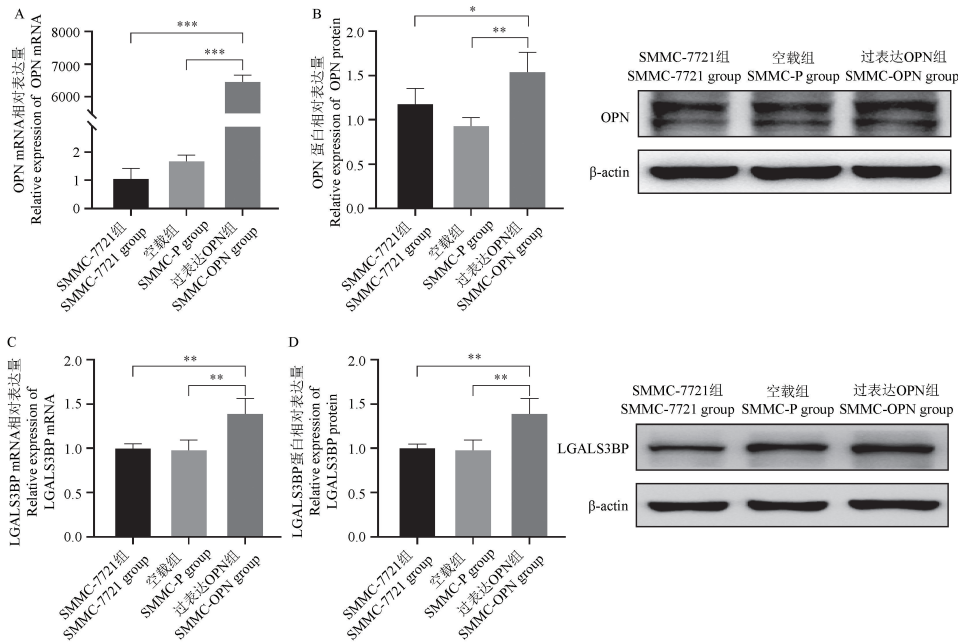
2 结果

2.1 OPN 上调肝癌细胞中 LGALS3BP 的表达

SMMC-7721 细胞中稳定转染 OPN 后得到高表达 OPN 的细胞 SMMC-OPN,RT-qPCR 与 Western blot 结果显示,与亲本细胞 SMMC-7721 和转染空载体的细胞 SMMC-P 相比,SMMC-OPN 细胞中 OPN 基因的 mRNA ($P < 0.001$,图 1A)及蛋白 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,图 1B)表达显著升高。同时, LGALS3BP 基因的 mRNA ($P < 0.01$,图 1C)及蛋白 ($P < 0.05$,图 1D)表达水平均显著增加,说明 OPN 可以上调肝癌细胞中 LGALS3BP 的表达。

2.2 OPN 通过上调 LGALS3BP 激活 PI3K/AKT 通路

如图 2 所示,采用 Western blot 检测了 SMMC-7721、SMMC-P 和 SMMC-OPN 细胞以及 SMMC-OPN

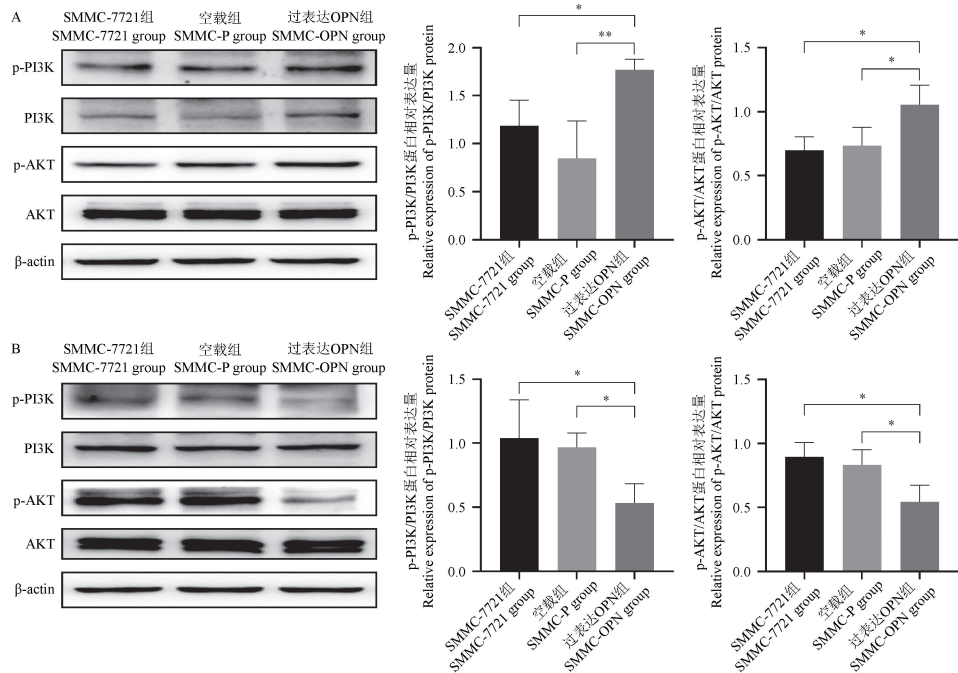


注:A:RT-qPCR 检测细胞中 OPN mRNA 表达;B:Western blot 检测细胞中 OPN 蛋白表达;C:RT-qPCR 检测细胞中 LGALS3BP mRNA 表达;D:Western blot 检测细胞中 LGALS3BP 蛋白表达。与 SMMC-7721 及空载组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图 1 OPN 上调肝癌细胞中 LGALS3BP 的表达

Note. A, OPN mRNA expression was assayed by RT-qPCR. B, OPN protein expression was detected by Western blot. C, LGALS3BP mRNA expression was assayed by RT-qPCR. D, Protein expression of LGALS3BP was analyzed using Western blot. Compared with SMMC-7721 and SMMC-P group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 1 OPN upregulates LGALS3BP expression in HCC cells



注:A:Western blot 检测 OPN 对 PI3K/AKT 通路的影响;B:Western blot 检测 LGALS3BP 对 PI3K/AKT 通路的影响。与 SMMC-7721 及空载组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 2 Western blot 检测 OPN 及 LGALS3BP 对 PI3K/AKT 通路的影响

Note. A, Western blot was used to detect the effect of OPN on PI3K/AKT pathway. B, Western blot analysis of the effect of LGALS3BP on the PI3K/AKT pathway. Compared with SMMC-7721 and SMMC-P group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

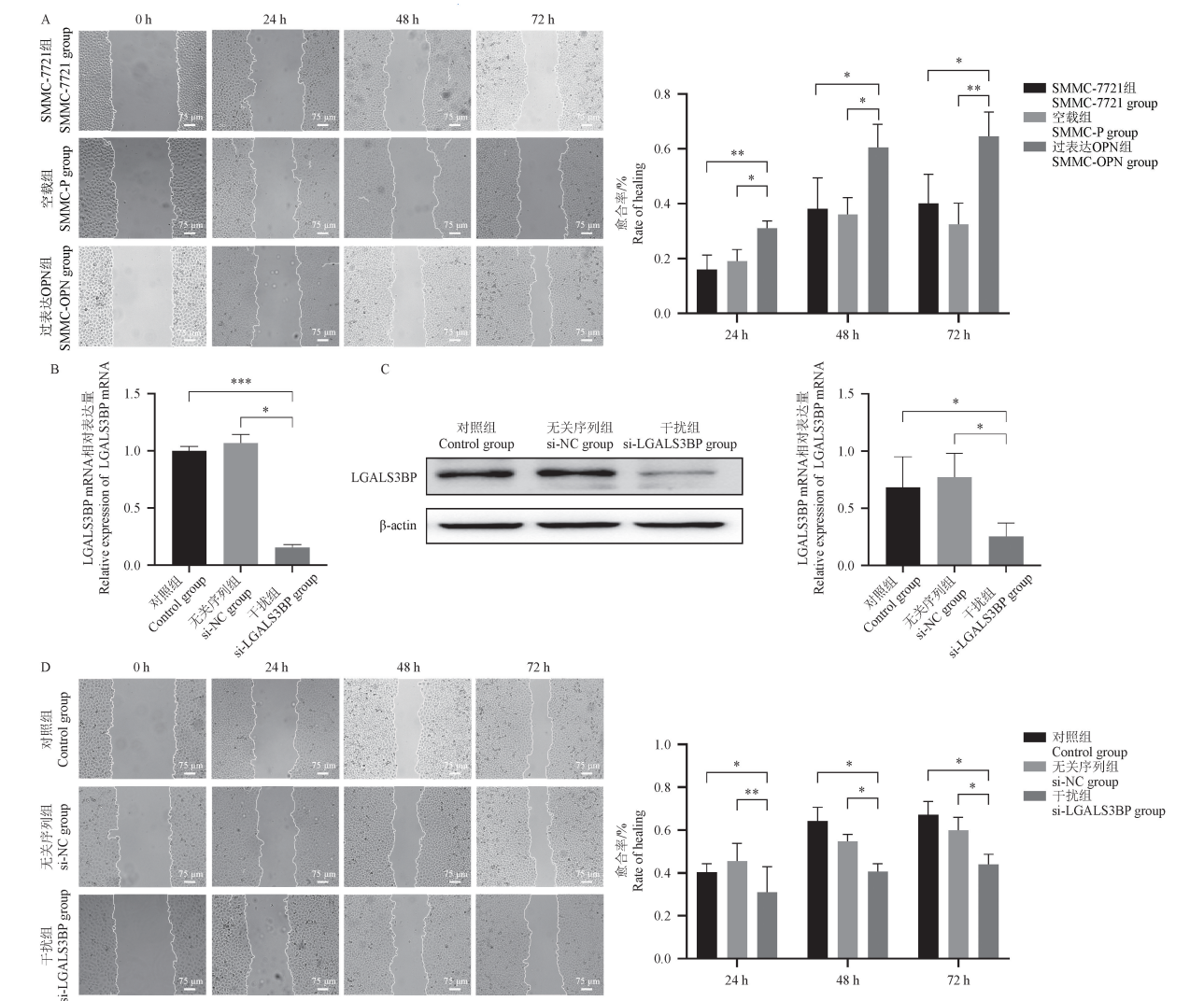
Figure 2 Effects of OPN and LGALS3BP on PI3K/AKT pathway detected by Western blot

干扰 LGALS3BP 后的 PI3K/AKT 通路相关基因表达变化。结果表明,与 SMMC-7721 和 SMMC-P 细胞相比,SMMC-OPN 细胞的 p-PI3K/PI3K($P<0.05$ 或 $P<0.01$,图 2A) 及 p-AKT/AKT($P<0.05$,图 2A) 蛋白相对表达水平均显著上调。用 si-LGALS3BP 干扰 LGALS3BP 表达后,与 Control 组及 si-NC 组相比,si-LGALS3BP 组的 p-PI3K/PI3K($P<0.05$,图 2B) 及 p-AKT/AKT($P<0.05$,图 2B) 蛋白相对表达量均显著下调,表明 OPN 可以通过上调 LGALS3BP 表达激活

PI3K/AKT 通路。

2.3 OPN 通过上调 LGALS3BP 促进肝癌细胞迁移

如图 3 所示,通过细胞划痕实验检测了 SMMC-7721、SMMC-P 和 SMMC-OPN 细胞的迁移能力,以及 SMMC-OPN 细胞敲低 LGALS3BP 后的细胞迁移能力变化。结果显示,与亲本细胞 SMMC-7721 和转染空载体的细胞 SMMC-P 相比,SMMC-OPN 细胞的迁移能力显著增强($P<0.05$ 或 $P<0.01$,图 3A),表



注:A:OPN 影响 SMMC-7721 细胞迁移能力;B:RT-qPCR 检测细胞中 OPN mRNA 表达;C:Western blot 检测细胞中 LGALS3BP 蛋白表达;D:LGALS3BP 影响 SMMC-OPN 细胞迁移能力。与 SMMC-7721 及空载组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图3 OPN 及 LGALS3BP 影响肝癌细胞迁移能力

Note. A, OPN affected SMMC-7721 cells migration ability using wound-healing assays. B, OPN mRNA expression was assayed by RT-qPCR. C, Protein expression of LGALS3BP was analyzed using Western blot. D, LGALS3BP affected SMMC-OPN cells migration ability using wound-healing assays. Compared with SMMC-7721 and SMMC-P group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 3 OPN and LGALS3BP affect the migration ability of hepatocellular carcinoma cells

明 OPN 可以促进 SMMC-7721 细胞的迁移。用 si-LGALS3BP 干扰 LGALS3BP 表达后 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$, 图 3B、3C), 与对照组及无关序列组相比, 干扰组的细胞迁移能力明显受到抑制 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 图 3D), 表明 OPN 通过上调 LGALS3BP 表达促进肝癌细胞迁移。

3 讨论

癌细胞转移是肝癌患者预后不良和死亡的主要原因。骨桥蛋白 OPN 是一种分泌型的磷酸化糖蛋白, 在许多肿瘤以及转移组织中表达较高, 与肿瘤转移密切相关。在肿瘤细胞中, LGALS3BP 的表达可以刺激血管生成及影响肿瘤相关巨噬细胞极化, 通过调节肿瘤微环境来促进肿瘤的生长和转移^[18-19]。前期研究采用 UALCAN 网站在线对 TCGA 库中数据进行分析, 发现肝癌细胞组织中 LGALS3BP 表达较正常组织高, 可能参与肝细胞癌恶性进展^[20], 但是 LGALS3BP 在肝癌细胞迁移中的作用及机制研究很少, 而且在肝癌细胞迁移中 OPN 与 LGALS3BP 之间的调控关系尚不清楚。

本研究以高表达 OPN 的肝癌细胞为模型, 研究了 OPN 对肝癌细胞迁移的调控作用及其分子机制, 发现肝癌细胞中过表达 OPN 后迁移能力增强, 同时细胞中 LGALS3BP 的表达水平升高。而在用小干扰 RNA 敲低细胞中 LGALS3BP 后, 肝癌细胞迁移能力明显受到抑制, 表明 OPN 可以通过上调 LGALS3BP 的表达从而促进肝癌细胞的迁移。

有资料证实, LGALS3BP 可以触发 PI3K/AKT 信号通路, 导致肿瘤细胞的生长与转移^[21], 以及血管生成等^[22]。PI3K/AKT 信号通路是细胞发育、生长、分化、细胞凋亡以及血管生成等的关键信号通路, 在癌症细胞中可受到各种致癌基因和生长因子受体通路的作用而异常激活, 与癌症的生长与发展密切相关^[23]。PI3K/AKT 信号通路在 HCC 中高度激活, 是对肝癌细胞生长、增殖、迁移、代谢、血管生成及细胞基质重塑影响极其重要的信号通路之一^[24-25]。因此, 为进一步探讨 LGALS3BP 在 OPN 促肝癌细胞迁移中的详细作用机制, 采用 Western blot 检测了 SMMC-OPN 细胞中 PI3K/AKT 通路蛋白的表达情况, 发现 OPN 可以活化肝癌细胞中 PI3K/AKT 通路。而在干扰 LGALS3BP 后, PI3K/AKT 通路受到抑制, 与文献报道一致^[21], 表明 OPN 可通过调控 LGALS3BP 表达影响 PI3K/AKT 通路活化。

综上所述, 肝癌细胞系 SMMC-7721 高表达 OPN 后通过上调 LGALS3BP 的表达从而触发 PI3K/AKT 信号通路, 进而促进肝癌细胞迁移, 也表明 LGALS3BP 通过调控 PI3K/AKT 信号通路在 OPN 促迁移中发挥重要作用。多种基因及分子水平的改变参与了原发性肝癌的发生发展, 本研究发现 OPN 与 LGALS3BP 在促进肝癌细胞迁移中存在调控关系, 丰富了肝癌细胞迁移的分子机制, 对后续深入探讨 OPN 对肿瘤转移相关生物学行为的影响及其作为肝癌生物标志物开发提供实验依据, 对研究肝癌转移具有重要的意义, 可为肝癌的临床预防和诊疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [3] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 [J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606.
- [4] ICER MA, GEZMEN-KARADAG M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin [J]. Clin Biochem, 2018, 59: 17-24.
- [5] MOORMAN H R, POSCHEL D, KLEMENT J D, et al. Osteopontin: a key regulator of tumor progression and immunomodulation [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3379.
- [6] ZHU Y, GAO X M, YANG J, et al. C-C chemokine receptor type 1 mediates osteopontin-promoted metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 710-723.
- [7] ZHU Y, YANG J, XU D, et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colony-stimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PD-L1 blockade [J]. Gut, 2019, 68(9): 1653-1666.
- [8] SUN T, LI P, SUN D, et al. Prognostic value of osteopontin in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(43): e12954.
- [9] WANG H, GUO D, LI J, et al. Increased expression of osteopontin indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(12): 5916-5922.
- [10] TRAINI S, PICCOLO E, TINARI N, et al. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by SP-2, an anti-lectin, galactoside-binding soluble 3 binding protein (LGALS3BP) antibody [J].

Mol Cancer Ther, 2014, 13(4): 916-925.

[11] LOIMARANTA V, HEPOJOKI J, LAAKSOAHO O, et al. Galectin-3-binding protein: a multitask glycoprotein with innate immunity functions in viral and bacterial infections [J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(4): 777-786.

[12] 刘翠华, 邓林林, 赵方新, 等. LGALS3BP 3' UTR 荧光素酶报告基因载体构建及鉴定 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(5): 8-14.

LIU C H, DENG L L, ZHAO F X, et al. Construction of a luciferase reporter gene vector for the LGALS3BP 3' UTR [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(5): 8-14.

[13] PARK S Y, YOON S, SUN E G, et al. Glycoprotein 90K promotes E-cadherin degradation in a cell density-dependent manner via dissociation of E-cadherin-p120-catenin complex [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2601.

[14] CAPONE E, IACOBELLI S, SALA G. Role of galectin 3 binding protein in cancer progression: a potential novel therapeutic target [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 405.

[15] IACOVAZZI P A, GUERRA V, ELBA S, et al. Are 90K/MAC-2BP serum levels correlated with poor prognosis in HCC patients? Preliminary results [J]. Int J Biol Markers, 2003, 18(3): 222-226.

[16] BAUDI I, INOUE T, TANAKA Y. Novel biomarkers of hepatitis B and hepatocellular carcinoma: clinical significance of HBerAg and M2BPGi [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 949.

[17] SONG Y, WANG M, TONG H, et al. Plasma exosomes from endometrial cancer patients contain LGALS3BP to promote endometrial cancer progression [J]. Oncogene, 2021, 40(3): 633-646.

[18] WU S, YU L, CHENG Z, et al. Expression of maspin in non-small cell lung cancer and its relationship to vasculogenic mimicry [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 32(3): 346-352.

[19] JIANG S S, WENG D S, WANG Q J, et al. Galectin-3 is associated with a poor prognosis in primary hepatocellular carcinoma [J]. J Transl Med, 2014, 12: 273.

[20] 刘翠华, 邓林林, 赵方新, 等. miR-4660 对肝癌细胞迁移和侵袭的影响及其机制 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(1): 1-8.

LIU C H, DENG L L, ZHAO F X, et al. Effect and mechanism of miR-4660 on migration and invasion of hepatic carcinoma cells [J]. J Shanxi Med Univ, 2023, 54(1): 1-8.

[21] ZHANG X, DING H, LU Z, et al. Increased LGALS3BP promotes proliferation and migration of oral squamous cell carcinoma via PI3K/AKT pathway [J]. Cell Signal, 2019, 63: 109359.

[22] ZHAO C, LIU Y, MENG J, et al. LGALS3BP in microglia promotes retinal angiogenesis through PI3K/AKT pathway during hypoxia [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(8): 25.

[23] NOOROLYAI S, SHAJARI N, BAGHBANI E, et al. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer [J]. Gene, 2019, 698: 120-128.

[24] WU Y, ZHANG Y, QIN X, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway-related long non-coding RNAs: roles and mechanisms in hepatocellular carcinoma [J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105195.

[25] PASKEH M D A, GHADYANI F, HASHEMI M, et al. Biological impact and therapeutic perspective of targeting PI3K/Akt signaling in hepatocellular carcinoma: promises and Challenges [J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106553.

[收稿日期]2023-04-28