GLT8D2 通过介导 P53/SLC7A11 通路促进胃癌细胞的作用机制研究

王 芹[1]，胡静静[1]，岳 超[2*]
（1. 江苏卫生健康职业学院生理学教研室，江苏南京 210029；2. 江苏省肿瘤医院普外科，江苏南京 210009）

摘要：目的 探究糖基转移酶 8 含结构域 2（glycosyltransferase 8 domain containing 2，GLT8D2）在胃癌（gastric cancer，GC）中的表达及其分子机制。**方法** 转染处理 GC 细胞（MGC-803 和 AGS）分为 pcDNA3.1 载体组、pcDNA-GLT8D2 组、sh- 正常对照（normal control，NC）组、sh-GLT8D2 组、sh-GLT8D2 ＋ Fer-1 组、sh-p53 组及 sh-GLT8D2 ＋ sh-p53 组。采用逆转录定量聚合酶链式反应和免疫印迹法（western blotting，WB）检测 GC 肿瘤组织和 GC 细胞中 GLT8D2 mRNA 和 GLT8D2 蛋白表达水平。采用 5- 乙炔基 -2' 脱氧尿嘧啶核苷（5-ethynyl-2'-deoxyuridine，EdU）染色检测细胞增殖；Transwell 检测细胞侵袭情况；WB 检测铁死亡关键蛋白表达水平。**结果** 与癌旁组织和人胃黏膜细胞相比，GLT8D2 在 GC 组织及细胞中表达显著上调（$P < 0.001$）。与 pcDNA-3.1 载体组相比，pcDNA-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞中的 GLT8D2 mRNA 和 GLT8D2 蛋白水平显著升高，且促进细胞的增殖和侵袭（$P < 0.001$）。与 sh-NC 组相比，sh-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 GLT8D2 mRNA 和 GLT8D2 蛋白水平显著降低（$P < 0.001$），活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平显著升高，溶质载体家族 7 成员 11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPX）4 和谷胱甘肽（glutathione，GSH）蛋白水平显著降低（$P < 0.001$）。与 sh-GLT8D2 组相比，sh-GLT8D2 ＋ Fer-1 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 ROS 水平显著降低，SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平显著升高（$P < 0.001$）。与 sh-GLT8D2 组相比，sh-GLT8D2 ＋ sh-p53 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 GLT8D2 蛋白水平升高，p53 蛋白水平降低（$P < 0.001$）。与 sh-GLT8D2 组相比，sh-GLT8D2 ＋ sh-p53 组 MGC-803 和 AGS 细胞中的 ROS 水平降低，SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平升高（$P < 0.001$）。**结论** GLT8D2 在 GC 中显著上调，过表达 GLT8D2 通过调节 p53/SLC7A11 轴抑制铁死亡，促进 GC 细胞增殖和侵袭，从而促进 GC 进展，为开发新的有效的 GC 治疗靶点提供一定的理论基础。

关键词： 糖基转移酶 8 含结构域 2；p53/ 溶质载体家族 7 成员 11 信号通路；胃癌；铁死亡
中图分类号： R-33 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188（2026）01-0022-008
引用： 王芹，胡静静，岳超. GLT8D2通过介导P53/SLC7A11通路促进胃癌细胞的作用机制研究[J]. 世界临床药物，2026，47（1）：22-29. DOI：10.13683/j.wph.2026.01.004

Research on the mechanism by which GLT8D2 promotes gastric cancer cells by mediating the P53/SLC7A11 pathway

WANG Qin[1], HU Jingjing[1], YUE Chao[2*]
（*1. Department of Physiology, Jiangsu Health and Medical College, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China;*
2. General Surgery Department, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China）

Abstract: ***Objective*** To investigate the expression of glycosyltransferase 8 domain containing 2（GLT8D2）in gastric cancer（GC）and its molecular mechanism. ***Methods*** Transfected GC cells（MGC-803 and AGS）were divided into the pcDNA3.1 vector group, the pcDNA-GLT8D2 group, the sh-normal contro（NC）group, the sh-GLT8D2 group, the sh-GLT8D2＋Fer-1 group, the sh-p53 group, and the sh-GLT8D2＋sh-p53 group. The expression levels of GLT8D2 mRNA

收稿日期： 2025-05-20
作者简介： 王芹，副教授，研究方向：生理学。
通信作者： 岳超，副主任医师，研究方向：普通外科。
基金项目： 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目（3206750.2022-18-50）；江苏省卫生健康职业学院科研项目（JKC202409）

and protein in GC tumor tissues and GC cells were detected by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction and western blotting (WB). Cell proliferation was detected by 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) staining. Transwell was used to detect the cell invasion situation. The expression levels of key proteins in ferroptosis were detected by WB. ***Results*** Compared with the adjacent cancer tissues and human gastric mucosal cells, the expression of GLT8D2 was significantly upregulated in GC tissues and cells ($P<0.001$). Compared with the pcDNA-3.1 vector group, the levels of GLT8D2 mRNA and GLT8D2 protein in MGC-803 and AGS cells of the pcDNA-GLT8D2 group were significantly increased, and it promoted cell proliferation and invasion ($P<0.001$). Compared with the sh-NC group, the levels of GLT8D2 mRNA and GLT8D2 protein in MGC-803 and AGS cells of the sh-GLT8D2 group were significantly decreased ($P<0.001$), while the levels of reactive oxygen species (ROS) were significantly increased, and the protein levels of solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), glutathione peroxidase (GPX) 4, and glutathione (GSH) were significantly decreased ($P<0.001$). Compared with the sh-GLT8D2 group, the ROS levels in MGC-803 and AGS cells of the sh-GLT8D2 + Fer-1 group were significantly decreased, while the levels of SLC7A11, GPX4 and GSH proteins were significantly increased ($P<0.001$). Compared with the sh-GLT8D2 group, the ROS levels in MGC-803 and AGS cells of the sh-GLT8D2 + sh-p53 group were decreased, while the levels of SLC7A11, GPX4 and GSH proteins were increased ($P<0.001$). ***Conclusion*** GLT8D2 was significantly upregulated in GC. Overexpression of GLT8D2 inhibited ferroptosis by regulating the p53/SLC7A11 axis, promoted the proliferation and invasion of GC cells, thereby facilitating the progression of GC and providing a certain theoretical basis for the development of new and effective therapeutic targets for GC.

Key words: glycosyltransferase 8 domain containing 2; the p53/solute carrier family 7 member 11 signaling pathway; gastric cancer; ferroptosis

胃癌 (gastric cancer，GC) 是消化系统中常见的恶性肿瘤之一，也是全球范围内恶性肿瘤相关死亡的主要原因 [1]，治疗方式包括手术、化疗、放疗以及靶向和免疫治疗等。然而，只有少数恶性肿瘤患者能从中受益，耐药和复发仍然是 GC 治疗的主要障碍 [2-3]。蛋白质的糖基化是一个高度调控和复杂的过程，对微环境的响应至关重要 [4]。异常的糖基化通常与恶性肿瘤进展和转移相关 [5]。糖基转移酶 8 含结构域 2 (glycosyltransferase 8 domain containing 2，GLT8D2) 是一种新型的糖基转移酶，对细胞黏附和细胞间联系至关重要。研究 [6-7] 表明，GLT8D2 是卵巢癌和 GC 的预后生物标志物，但 GLT8D2 在 GC 中的分子机制尚不清楚。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化物积累引起的新型细胞死亡。研究 [8] 显示，铁死亡作为 p53- 介导的活性程序在肿瘤抑制期间发挥作用。p53 介导的铁死亡在 GC 中的作用机制也尚未完全清晰。因此本研究探究 GLT8D2 对 GC 细胞生物学功能的影响，及其对铁死亡的调节作用和分子机制，为 GC 的治疗提供新的治疗策略。

1 材料与方法

1.1 试剂

胎牛血清 (SH30084.03，Hyclone 公司)；DMEM 培养基 (C11995500BT，Gibco 公司)；Lipofectamine 3000 试剂 (L3000015) (Thermo Fisher Scientific)；RNeasy mini kit 试剂盒 (74104) 和 Qproteome Mammalian Protein Prer kit 试剂盒 (37901) (QIAGEN)；TaqMan RNA Reverse Transcription 试剂盒 (4368814) 和 TaqMan Universal PCR kit 试剂盒 (4324018) (Applied Biosystem)；活性氧 (reactive oxygen species，ROS，S0033M) 测定试剂盒、二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid，BCA，P0012S) 蛋白定量试剂盒以及 RIP buffer (P0013B) (碧云天生物技术有限公司)；GLT8D2 一抗 (PA5-112428)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase，GPX) 4 一抗 (ab125066)、SLC7A11 一抗 (ab175186)、谷胱

甘肽（glutathione，GSH）一抗（ab112132）、p53 一抗（ab131442）、Ki67 一抗（ab16667）及山羊抗兔 HRP 二抗（ab6112）、山羊抗鼠 HRP 二抗（ab6728）（Abcam，中国）；Streptavidin agarose beads（159420，Invitrogen）；Transwell 小室（665640）（Greiner 公司）；5- 乙炔基 -2' 脱氧尿嘧啶核苷（5-ethynyl-2'-deoxyuridine，EdU，SF488）检测试剂盒（BD）。铁死亡抑制剂（Fer-1，S7245）（Selleckchem）；聚偏二氟乙烯膜（ISEQ00010）（Millipore）。

收集在江苏省肿瘤医院进行手术的 25 例 GC 患者的肿瘤组织和配对癌旁正常组织。纳入标准：经术后病理确诊为 GC，明确诊断与组织完整性；术前均未接受化疗、放疗及免疫治疗等任何干预治疗；排除合并其他恶性肿瘤，癌旁组织病理提示含肿瘤细胞浸润、异型增生或癌前病变者。本研究完全按照《赫尔辛基宣言》的原则进行，经过本院伦理委员会批准（JSCAN-24022）。所有患者均提供书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

人胃黏膜细胞 GES1（SNL-304），GC 细胞 MGC-803（SNL-150）、BGC-823（SNL-140）、HGC-27（SNL-104）和 AGS（SNL-103）细胞株均购自武汉尚恩生物科技有限公司，在含 10% 胎牛血清、1% 青霉素（100 U/mL）和链霉素（100 U/mL）的 RPMI-1640 培养基中培养，37 ℃、5% 二氧化碳培养箱中培养。

1.2.2 细胞转染与分组

将对数生长期 MGC-803 和 AGS 细胞以 2×10^5 个 / 孔接种于 6 孔板，加入 2 mL 完全培养基，37 ℃、5% 二氧化碳培养箱培养待细胞汇合度达 85% 时，采用 Lipofectamine 3000 转染试剂对细胞进行相应转染处理，48 h 后收集细胞进行分析。将 MGC-803 和 AGS 细胞分别设置 pcDNA3.1 载体组（转染 GLT8D2 对照空载体）、pcDNA-GLT8D2 组（转染 GLT8D2 过表达载体）、sh- 正常对照（normal control，NC）组（转染 GLT8D2 阴性对照序列）、sh-GLT8D2 组（转染 GLT8D2 干扰序列）、sh-GLT8D2 ＋ Fer-1 组（共转染 GLT8D2 干扰序列＋铁死亡抑制剂 Fer-1）、sh-p53 组（转染 p53 干扰序列）及 sh-GLT8D2 ＋ sh-p53 组（共转染 GLT8D2 干扰序列＋ p53 干扰序列）。

1.2.3 EdU 染色测定细胞增殖

将不同处理后的细胞均匀接种到共聚焦培养皿中，使其稳定生长。24 h 后，黑暗加入 EdU 试剂盒中的试剂 A，将细胞孵育 4 ～ 6 h，室温下用 4% 多聚甲醛固定 4 h。用磷酸盐缓冲液（phosphate buffered solution，PBS）洗涤细胞，甘氨酸溶液处理脱色，0.5%Triton X-100 透化，阿波罗染色工作溶液孵育 30 min，最后加入 1 ～ 2 滴含有 DAPI 的载玻片，将混合物均匀地涂在共聚焦皿中。使用共聚焦激光扫描显微镜观察和拍摄。

1.2.4 Transwell 检测细胞的迁移和侵袭潜力

将转染后生长良好的细胞使用无血清培养基制备 1×10^5 个 /mL 细胞悬液。首先用 Matrigel 基质胶均匀铺于 Transwell 小室的聚碳酸酯膜上表面（迁移实验无需此步骤），将 200 μL 细胞悬浮液加入上室，下室添加含 10% 胎牛血清的完全培养基，37 ℃、5% 二氧化碳培养箱孵育 24 h。用棉签轻拭掉上室膜表面未穿膜的细胞，取出小室，用 4% 多聚甲醛溶液固定穿膜细胞，经结晶紫后在光学显微镜下观察。随机选取 5 个非重叠视野，统计穿膜细胞数量，定量评估细胞迁移及侵袭能力。

1.2.5 ROS 水平检测

细胞内 ROS 水平使用相应检测试剂盒测定。细胞与 50 μM 荧光染料孵育 30 min，后用预冷 PBS 洗涤 2 ～ 3 次。使用荧光微酶标仪在激发和发射波长分别为 485 和 530 nm 下的相对荧光单位（relative fluorescence units，RFU）。RFU 是 0 和 5 min 时获得的荧光值的差值。

1.2.6 逆转录定量聚合酶链式反应（real-time quantitative polymerase chain reaction，RT-qPCR）检测

用 TRIzol 法分离 GC 细胞和组织中总 RNA，逆转录为 cDNA。对于定量 PCR，根据 SYBR Green 方案制备反应混合物。每 20 μL 反应包括 10 μL SYBR Green Master Mix、0.4 μL 正向和反向引物、2 μL cDNA 和去离子水。PCR 条件：95 ℃变性 30 s，30 个扩增循环，95 ℃变性 10 s，58 ℃退火 30 s，72 ℃延伸 30 s。β-actin 作为内参基因，使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 评估相对基因表达水平。引物序列，GLT8D2 序列，上游 5'-AGCCTGAGAACCTACGACCA-3'，下游 5'-GCTGCTGCTGTTCTTCTTGG-3'；内参 GAPDH 序列，上游：5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3'；下游：5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'。

1.2.7 免疫印迹法检测

使用 RIPA 缓冲液冰上裂解提取 GC 组织及细胞中总蛋白，使用细胞线粒体分离试剂盒提取细胞质和线粒体蛋白，使用核和细胞质蛋白提取试剂盒提取核和细胞质蛋白。采用 BCA 蛋白质测定试剂盒检测蛋白质浓度。蛋白质样品通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并转移到聚偏二氟乙烯膜上。加入 anti-GLT8D2、anti-p53、anti-SLC7A11、anti-GPX4、anti-GSH、anti-Ki67 以及 β-cactin 一抗，4 ℃孵育过夜。随后加入辣根过氧化物酶标记的二抗，通过增强化学发光检测试剂盒进行可视化，Image J 软件进行灰度值定量分析。

1.3 统计分析

所有数据均来自 3 个独立实验，采用 SPSS20.0 进行统计学分析，分别采用 Shapiro-Wilk 检验和 Levene 检验对数据分布正态性和方差齐性进行评估。根据数据正态分布和方差齐性，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，肿瘤组织及癌旁组织比较采用配对 t 检验；独立样本两组之间比较采用独立 t 检验，多组之间比较采用单因素方差分析（ANOVA），事后两两比较采用 Tukey 法检验。$P < 0.05$ 被认为具有统计学显著性。

2 结果

2.1 GLT8D2 在 GC 组织和细胞中表达水平

与癌旁组织相比，GLT8D2 mRNA 和 GLT8D2 蛋白水平在 GC 肿瘤组织中显著升高（$P < 0.001$），见表 1。与 GES1 相比，MGC-803、BGC-823、HGC-27 和 AGS 中 GLT8D2 mRNA 和 GLT8D2 蛋白水平均显著升高（$t_{mRNA} = 25.642$，28.017，26.083，29.364，$P < 0.001$；$t_{蛋白} = 14.289$，18.554，19.718，21.709，$P < 0.001$），见表 2。其中 MGC-803 细胞中表达最低，AGS 细胞中表达最高，故采用 MGC-803 和 AGS 细胞进行后续研究。

表 1 GC 肿瘤组织和癌旁组织中 GLT8D2 表达水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of GLT8D2 expression levels in GC tumor tissues and adjacent tissues $(\bar{x}\pm s)$

项目	癌旁组织	GC肿瘤组织	*t*值	*P*值
GLT8D2 mRNA	1.01±0.14	5.13±0.24	76.890	<0.001
GLT8D2蛋白	1.02±0.09	4.02±0.19	69.066	<0.001

2.2 pcDNA-GLT8D2 对 GC 细胞增殖和侵袭的影响

与 pcDNA-3.1 载体组相比，pcDNA-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞中的 GLT8D2 mRNA 和 GLT8D2 蛋白水平显著升高，且促进细胞的增殖和

表 2 人胃黏膜细胞和 GC 细胞中 GLT8D2 表达水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of GLT8D2 expression levels in human gastric mucosal cells and GC cells $(\bar{x}\pm s)$

项目	GES1	MGC-803	BGC-823	HGC-27	AGS	*F*值	*P*值
GLT8D2 mRNA	1.01±0.11	3.42±0.12*	3.89±0.14*	4.58±0.21*	5.18±0.22*	158 330.359	<0.001
GLT8D2蛋白	1.03±0.08	2.85±0.17*	3.14±0.18*	3.91±0.24*	4.32±0.25	129.413	<0.001

注：与 GES1 细胞比较，*$P < 0.001$。

Note: vs. GES1 cells, *$P < 0.001$.

侵袭（$P < 0.01$），见表 3。

表 3 pcDNA-GLT8D2 对 GC 细胞增殖和侵袭的影响
Table 3 Effects of pcDNA-GLT8D2 on the proliferation and invasion in GC cells

	项目	pcDNA3.1载体组	pcDNA-GLT8D2组	*t*值	*P*值
MGC-803	GLT8D2 mRNA	1.01±0.13	4.18±0.21	22.231	<0.001
	GLT8D2蛋白	1.02±0.11	3.41±0.18	19.624	<0.001
	细胞增殖/%	40.08±4.23	56.77±6.85	3.591	0.023
	细胞侵袭/%	38.26±4.38	47.65±3.12	3.024	0.039
AGS	GLT8D2 mRNA	1.01±0.11	4.62±0.23	24.525	<0.001
	GLT8D2蛋白	1.02±0.09	4.01±0.21	22.667	<0.001
	细胞增殖/%	39.13±4.23	57.29±5.84	5.631	<0.001
	细胞侵袭/%	38.55±3.36	46.57±3.67	3.604	0.007

2.3 sh-GLT8D2 对 GC 细胞铁死亡的影响

与 sh-NC 组相比，sh-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 GLT8D2 mRNA 和 GLT8D2 蛋白水平显著降低（$P < 0.001$），ROS 水平显著升高，SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平显著降低（$P < 0.01$），见表 4。

2.4 Fer-1 逆转的 sh-GLT8D2 对 GC 细胞铁死亡的影响

与 sh-NC 组相比，sh-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 ROS 水平显著升高，SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平显著降低（$P < 0.01$）；与 sh-GLT8D2 组相比，sh-GLT8D2 ＋ Fer-1 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 ROS 水平显著降低，SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平显著升高（$P < 0.01$），见表 5。

表 4 sh-GLT8D2 对 GC 细胞 ROS 水平和 GPX4、SLC7A11 及 GSH 蛋白水平的影响
Table 4 Effects of sh-GLT8D2 on ROS levels and protein levels of GPX4, SLC7A11, and GSH in GC cells

	项目	sh-NC组	sh-GLT8D2组	*t*值	*P*值
MGC-803	GLT8D2 mRNA	1.01±0.04	0.31±0.04	21.433	<0.001
	GLT8D2蛋白	1.01±0.07	0.41±0.05	20.821	<0.001
	ROS/%	100.08±4.84	167.71±9.67	10.832	<0.001
	GPX4蛋白	1.01±0.05	0.41±0.04	16.230	<0.001
	SLC7A11蛋白	1.02±0.08	0.45±0.04	11.038	<0.001
	GSH蛋白	1.01±0.06	0.47±0.06	11.023	<0.001
AGS	GLT8D2 mRNA	1.02±0.03	0.33±0.04	12.081	<0.001
	GLT8D2蛋白	1.01±0.05	0.42±0.06	11.084	<0.001
	ROS/%	101.13±6.01	175.09±8.94	11.892	<0.001
	GPX4蛋白	1.02±0.04	0.40±0.05	16.771	<0.001
	SLC7A11蛋白	1.01±0.05	0.43±0.04	15.689	<0.001
	GSH蛋白	1.02±0.07	0.45±0.07	9.973	<0.001

2.5 sh-GLT8D2 通过调节 p53/SLC7A11 信号通路对 GC 细胞铁死亡的影响

与 sh-NC 组相比，sh-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 GLT8D2 蛋白水平降低，p53 蛋白水平

表 5 Fer-1 逆转的 sh-GLT8D2 对 GC 细胞 ROS 水平和 GPX4、SLC7A11、GSH 蛋白水平的影响
Table 5 Effects of Fer-1 reversed sh-GLT8D2 on ROS levels and GPX4, SLC7A11, and GSH protein levels in GC cells

	项目	sh-NC组	sh-GLT8D2组	sh-GLT8D2+Fer-1组	*F*值	*P*值
MGC-803	ROS/%	100.08±4.84	167.71±9.67**	108.64±8.66$^{\#\#}$	78.268	<0.001
	GPX4蛋白	1.01±0.05	0.41±0.04**	1.04±0.06$^{\#\#}$	90.355	<0.001
	SLC7A11蛋白	1.02±0.08	0.45±0.04**	1.04±0.06$^{\#\#}$	108.921	<0.001
	GSH蛋白	1.01±0.06	0.47±0.06**	1.08±0.10$^{\#\#}$	70.971	<0.001
AGS	ROS/%	101.13±6.01	175.09±8.94**	114.66±6.73$^{\#\#}$	77.724	<0.001
	GPX4蛋白	1.02±0.04	0.40±0.05**	0.98±0.06$^{\#\#}$	120.273	<0.001
	SLC7A11蛋白	1.01±0.05	0.43±0.04**	1.01±0.06$^{\#\#}$	117.857	<0.001
	GSH蛋白	1.02±0.07	0.45±0.07**	1.04±0.03$^{\#\#}$	181.680	<0.001

注：与 sh-NC 组比较，**$P < 0.01$；与 sh-GLT8D2 组比较，$^{\#\#}P < 0.01$。

Note: vs. the sh-NC group, **$P < 0.01$; vs. the sh-GLT8D2 group, $^{\#\#}P < 0.01$.

升高（$P < 0.01$）；sh-p53 组 p53 蛋白水平降低（$P < 0.01$），GLT8D2 蛋白水平无明显差异（$P > 0.05$）。与 sh-GLT8D2 组相比，sh-GLT8D2 + sh-p53 组 MGC-803 和 AGS 细胞中 GLT8D2 蛋白水平升高，p53 蛋白水平降低（$P < 0.01$），见表 6。

与 sh-NC 组相比，sh-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞中的 ROS 水平显著升高，SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平显著降低（$P < 0.01$）；与 sh-GLT8D2 组相比，sh-GLT8D2 + sh-p53 组 MGC-803 和 AGS 细胞中的 ROS 水平降低，SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平升高（$P < 0.01$），见表 7。

2.6 sh-GLT8D2 通过调节 p53/SLC7A11 信号通路对 GC 细胞增殖和侵袭的影响

与 sh-NC 组相比，sh-GLT8D2 组 MGC-803 和 AGS 细胞的增殖率、侵袭率及 Ki67 蛋白水平均显著降低（$P < 0.01$）；sh-p53 组 MGC-803 和 AGS 细胞的增殖率、侵袭率及 Ki67 蛋白水平均显著升高（$P < 0.01$）。与 sh-GLT8D2 组相比，sh-GLT8D2 + sh-p53 组 MGC-803 和 AGS 细胞的增殖率、侵袭率及 Ki67 蛋白水平均显著升高（$P < 0.01$），见表 8。

3 讨论

GC 是消化系统中常见的恶性肿瘤之一，尽管其总发病率呈下降趋势，但在年轻人群中发病率呈上升趋势，其总体疗效较差[1]。目前，癌胚抗原和糖类抗原 199 等肿瘤标志物常用于 GC 患者的预后情况[2-3]。然而，由于其特异性和敏感性不足，亟需新的、高敏感的生物标志物。蛋白质糖基化对蛋白质折叠、稳定性和功能至关重要，并在免疫识别、黏附、细胞信号传导和细胞间相互作用中发挥关键作用[4]。异常糖基化是癌细胞的一个普遍特征，与

表 6 sh-p53 和 sh-GLT8D2 对 GC 细胞中 GLT8D2 和 p53 蛋白水平的影响

Table 6 Effect of sh-p53 and sh-GLT8D2 on GLT8D2 and p53 protein levels in GC cells

项目		sh-NC	sh-GLT8D2组	sh-p53组	sh-GLT8D2＋sh-p53组	*F*值	*P*值
MGC-803	GLT8D2蛋白	1.01±0.07	0.41±0.06**	1.02±0.04	0.43±0.08##	85.885	＜0.001
	p53蛋白	1.02±0.06	2.85±0.16**	0.46±0.06**	1.04±0.10##	303.446	＜0.001
AGS	GLT8D2蛋白	1.01±0.04	0.43±0.06**	1.03±0.05	0.45±0.07##	106.921	＜0.001
	p53蛋白	1.03±0.04	2.82±0.15**	0.47±0.05**	1.08±0.14##	269.316	＜0.001

注：与 sh-NC 组比较，**$P < 0.01$；与 sh-GLT8D2 组比较，##$P < 0.01$。

Note: vs. the sh-NC group, **$P < 0.01$; vs. the sh-GLT8D2 group, ##$P < 0.01$.

表 7 sh-GLT8D2 通过调节 p53/SLC7A11 信号通路对 GC 细胞铁死亡的影响

Table 7 Effect of sh-GLT8D2 on ferroptosis in GC cells by regulating p53/SLC7A11 signaling pathway

项目		sh-NC组	sh-GLT8D2组	sh-p53组	sh-GLT8D2＋sh-p53组	*F*值	*P*值
MGC-803	ROS/%	100.08±4.84	167.71±9.67**	47.53±5.84**	104.83±4.86##	196.104	＜0.001
	GPX4蛋白	1.01±0.05	0.41±0.04**	2.97±0.12**	1.04±0.16##	298.521	＜0.001
	SLC7A11蛋白	1.02±0.08	0.45±0.04**	3.01±0.18**	1.07±0.11##	292.704	＜0.001
	GSH蛋白	1.01±0.06	0.47±0.06**	2.96±0.16**	1.08±0.10##	335.336	＜0.001
AGS	ROS/%	101.13±6.01	175.09±8.94**	51.47±6.17**	110.46±6.12##	144.842	＜0.001
	GPX4蛋白	1.02±0.04	0.40±0.05**	2.91±0.13**	1.01±0.11##	422.076	＜0.001
	SLC7A11蛋白	1.01±0.05	0.43±0.04**	3.06±0.21**	1.04±0.16##	209.507	＜0.001
	GSH蛋白	1.02±0.07	0.45±0.07**	2.89±0.14**	1.04±0.13##	324.973	＜0.001

注：与 sh-NC 组比较，**$P < 0.01$；与 sh-GLT8D2 组比较，##$P < 0.01$。

Note: vs. the sh-NC group, **$P < 0.01$; vs. the sh-GLT8D2 group, ##$P < 0.01$.

表 8 sh-GLT8D2 通过调节 p53/SLC7A11 信号通路对 GC 细胞增殖和侵袭的影响

Table 8 Effect of sh-GLT8D2 on proliferation and invasion of GC cells by regulating p53/SLC7A11 signaling pathway

	项目	sh-NC组	sh-GLT8D2组	sh-p53组	sh-GLT8D2＋sh-p53组	*F*值	*P*值
MGC-803	细胞增殖/%	40.31±3.21	18.24±3.85**	59.83±4.16**	40.38±3.86##	60.461	＜0.001
	细胞侵袭/%	38.47±3.66	19.71±2.24**	56.81±4.15**	39.06±3.06##	61.213	＜0.001
	Ki67蛋白	1.03±0.05	0.42±0.06**	2.97±0.18**	1.03±0.11##	291.974	＜0.001
AGS	细胞增殖/%	41.03±3.21	19.23±2.89**	58.47±3.64**	40.62±2.18##	84.442	＜0.001
	细胞侵袭/%	39.01±3.41	17.94±2.83**	57.09±3.99**	41.28±3.47##	65.201	＜0.001
	Ki67蛋白	1.01±0.05	0.43±0.08**	3.01±0.25**	1.10±0.14##	165.911	＜0.001

注：与 sh-NC 组比较，**$P < 0.01$；与 sh-GLT8D2 组比较，##$P < 0.01$。

Note: vs. the sh-NC group, **$P < 0.01$; vs. the sh-GLT8D2 group, ##$P < 0.01$.

恶性肿瘤侵袭和转移相关[5]。由异常糖基转移酶活性引起的异常糖基化模式通常与 GC 的侵袭和转移相关[5,7]。因此，探索糖基化在 GC 中的生物学意义有利于破译恶性肿瘤生物学中涉及的病理调控机制，这可能有助于识别新的预后和靶向治疗生物标志物。据报道，糖基转移酶 GLT8D2 是 GC[7,9]、卵巢癌[6]和膀胱癌[10]的生物标志物。本研究结果显示，GLT8D2 在 GC 中显著上调，过表达 GLT8D2 可显著促进 GC 细胞增殖和侵袭，而 sh-GLT8D2 通过调节 p53/SLC7A11 信号通路可能促进 GC 细胞铁死亡。因此推测 GLT8D2 可能作为肿瘤基因参与 GC 进展。

铁死亡是一种非凋亡调节的细胞死亡[11]。铁死亡的关键特征是铁依赖性脂质过氧化，改变细胞内 ROS 水平同时也可能诱导铁死亡[12]。GSH 是维持氧化还原稳态的重要抗氧化剂，任何增加 GSH 消耗或破坏 GSH 合成的因素都可能导致细胞内 ROS 水平升高，从而诱导铁死亡[13-14]。本研究结果显示，GLT8D2 可诱导 MGC-803 和 AGS 细胞铁死亡，其特征是 ROS 水平显著升高，SLC7A11 和 GPX4 表达降低。既往报道[15-16]显示，脂质过氧化抑制剂可预防铁沉积诱导的细胞死亡。本研究结果显示，sh-GLT8D2+Fer-1 组 ROS 水平升高和 SLC7A11、GPX4 表达水平降低，这表明 sh-GLT8D2 可诱导 GC 细胞的铁死亡。

本研究显示，sh-GLT8D2 组可上调 MGC-803 和 AGS 细胞中 p53 表达，并抑制其靶基因 SLC7A11 的表达。p53 肿瘤抑制基因是“基因组的守护者”，其可通过抑制 SLC7A11 蛋白表达来增强铁死亡[17-18]。SLC7A11 编码胱氨酸转运蛋白 xCT，用于胱氨酸摄取，可还原为半胱氨酸用于 GSH 合成，通过抑制 xCT 消耗 GSH 被发现是导致 GC 细胞铁死亡的有效途径[19]。与此一致，sh-GLT8D2 可降低 MGC-803 和 AGS 细胞内 GSH 水平。sh-p53 能减轻细胞内的脂质过氧化损伤和铁沉积，抑制细胞铁死亡[15]。本研究结果显示，sh-p53 降低 ROS 水平，升高细胞中 SLC7A11、GPX4 和 GSH 蛋白水平，同时抵消 sh-GLT8D2 诱导的 GC 细胞铁死亡。

4 结论

综上所述，GLT8D2 在 GC 细胞中显著上调，并通过介导 P53/SLC7A11 信号促进 GC 细胞增殖和侵袭。本研究为将 GLT8D2 开发为潜在的 GC 治疗靶标提供一定的理论基础。

参考文献：

[1] MOTT T, GRAY C. Gastric cancer: rapid evidence review[J]. Am Fam Physician, 2025, 111(2): 140-145.

[2] YASUDA T, WANG YA. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy

development[J]. Trends Cancer, 2024, 10(7): 627-642.

[3] 杨光, 武鸣霞. miR-424-5p靶向ARK5逆转胃癌耐药细胞对顺铂的耐药性的影响及机制研究[J]. 世界临床药物, 2021, 42(12): 1073-1080.

[4] HE M, ZHOU X, WANG X. Glycosylation: mechanisms, biological functions and clinical implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 194.

[5] WANG Y, ZHANG P, LUO Z, *et al*. Insights into the role of glycosyltransferase in the targeted treatment of gastric cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117194.

[6] HUANG S, LIANG S, CHEN G, *et al*. Overexpression of glycosyltransferase 8 domain containing 2 confers ovarian cancer to CDDP resistance by activating FGFR/PI3K signalling axis[J]. Oncogenesis, 2021, 10(7): 55.

[7] WANG H, ZHENG J, MA Q, *et al*. GLT8D2 is a prognostic biomarker and regulator of immune cell infiltration in gastric cancer[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1370367.

[8] NAKAMURA T, CONRAD M. Exploiting ferroptosis vulnerabilities in cancer[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(9): 1407-1419.

[9] XU H, HUANG K, LIN Y, *et al*. Glycosyltransferase GLT8D1 and GLT8D2 serve as potential prognostic biomarkers correlated with tumor immunity in gastric cancer[J]. Bio Med Central Med Genomics, 2023, 16(1): 123.

[10] LI W, ZUO K, ZHAO Q, *et al*. An 11-geneglycosyltransferases-related model for the prognosis of patients with bladder urothelial carcinoma: development and validation based on TCGA and GEO datasets[J]. Transl Androl Urol, 2024, 13(12): 2771-2786.

[11] ZHENG J, CONRAD M. Ferroptosis: when metabolism meets cell death[J]. Physiol Rev, 2025, 105(2): 651-706.

[12] LI T, WANG N, YI D, *et al*. ROS-mediated ferroptosis and pyroptosis in cardiomyocytes: an update[J]. Life Sci, 2025, 370: 123565.

[13] ZHANG H, SHAN G, LIU M, *et al*. Harnessing ROS amplification and GSH depletion using a carrier-free nanodrug to enhance ferroptosis-based cancer therapy[J]. Small, 2025, 21(6): e2409250.

[14] PANG Q, TANG Z, LUO L. The crosstalk between oncogenic signaling and ferroptosis in cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 197: 104349.

[15] ZHANG L, DONG Z, JIANG F, *et al*. Ferrostatin-1 ameliorates Cis-dichlorodiammineplatinum(Ⅱ)-induced ovarian toxicity by inhibiting ferroptosis[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 150.

[16] ZHENG H, OU J, HAN H, *et al*. SS-31@Fer-1 Alleviates ferroptosis in hypoxia/reoxygenation cardiomyocytes via mitochondrial targeting[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 183: 117832.

[17] XU R, WANG W, ZHANG W. Ferroptosis and the bidirectional regulatory factor p53[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 197.

[18] LIU Y, SU Z, TAVANA O, *et al*. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 946-967.

[19] ZHANG H, SHAN G, LIU M, *et al*. Harnessing ROS amplification and GSH depletion using a carrier-free nanodrug to enhance ferroptosis-based cancer therapy[J]. Small, 2025, 21(6): e2409250.

（编辑：沈佳婕）