

DNPEP与ALDH18A1在胃癌中的表达特征及其对细胞增殖、迁移与侵袭的影响

周晶杰¹, 武云^{2*}

¹内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古 包头

²包头市中心医院肿瘤科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2026年6月29日; 录用日期: 2026年7月23日; 发布日期: 2026年8月3日

摘要

目的: 观察DNPEP及ALDH18A1在胃癌组织中的表达差异, 分析其对胃癌细胞增殖、迁移与侵袭能力的影响。方法: 借助TCGA数据库分析DNPEP、ALDH18A1在胃癌与癌旁组织的表达差异及基因表达和患者预后的关联性。运用RT-qPCR检测基因在胃癌细胞系的基础表达, 筛选实验细胞株。经脂质体转染构建基因敲低、过表达细胞模型, 结合CCK-8、划痕愈合、Transwell实验, 探究基因对胃癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响。结果: 数据库分析显示, 胃癌组织中DNPEP、ALDH18A1表达显著上调, 高表达与患者预后改善相关。MKN-1细胞株在两种基因的表达呈中等水平($P < 0.001$), 选定为细胞模型。RT-qPCR技术筛选可高效沉默的靶基因($P < 0.001$)。功能实验揭示, 过表达任一基因均能显著增强细胞活性、侵袭与迁移能力(均 $P < 0.001$); 敲低后则导致细胞增殖($P < 0.001$)、侵袭($P < 0.001, P < 0.01$)及迁移能力($P < 0.001, P < 0.01$)明显受阻。结论: DNPEP、ALDH18A1在胃癌中呈高表达, 体外实验证实其具备促癌作用, 但其高表达却对应更佳预后, 存在体内外功能差异。二者作用机制复杂, 有望作为胃癌诊断标志物与治疗靶点, 仍需体内实验进一步验证。

关键词

胃癌, 天冬氨酰氨基肽酶(DNPEP), 乙醛脱氢酶家族18成员A1 (ALDH18A1), 癌基因, 恶性生物学行为

Expression Characteristics of DNPEP and ALDH18A1 in Gastric Cancer and Their Effects on Cell Proliferation, Migration and Invasion

*通讯作者。

文章引用: 周晶杰, 武云. DNPEP 与 ALDH18A1 在胃癌中的表达特征及其对细胞增殖、迁移与侵袭的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 104-115. DOI: 10.12677/acm.2026.1682777

Jingjie Zhou¹, Yun Wu^{2*}¹Graduate School, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia²Department of Oncology, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: June 29, 2026; accepted: July 23, 2026; published: August 3, 2026

Abstract

Objective: To observe the differential expression of DNPEP and ALDH18A1 in gastric cancer tissues and analyze their effects on the proliferation, migration, and invasion abilities of gastric cancer cells. **Methods:** The TCGA database was used to analyze the expression differences of DNPEP and ALDH18A1 between gastric cancer and adjacent normal tissues, as well as the correlation between gene expression and patient prognosis. RT-qPCR was performed to detect the basal expression of these genes in gastric cancer cell lines to screen for suitable experimental cell lines. Liposome transfection was used to construct gene knockdown and overexpression cell models. CCK-8, wound healing, and Transwell assays were employed to evaluate the effects of these genes on the proliferation, migration, and invasion abilities of gastric cancer cells. **Results:** Database analysis showed that the expression of DNPEP and ALDH18A1 was significantly upregulated in gastric cancer tissues, and high expression was associated with improved patient prognosis. The MKN-1 cell line exhibited moderate expression levels of both genes ($P < 0.001$) and was selected as the cell model. RT-qPCR confirmed that siRNA could efficiently silence the target genes ($P < 0.001$). Functional assays revealed that overexpression of either gene significantly enhanced cell proliferation, invasion, and migration (all $P < 0.001$), whereas knockdown significantly inhibited cell proliferation ($P < 0.001$), invasion ($P < 0.001, P < 0.01$), and migration ($P < 0.001, P < 0.01$). **Conclusions:** DNPEP and ALDH18A1 are highly expressed in gastric cancer, and *in vitro* experiments confirmed their oncogenic roles; however, their high expression is associated with better prognosis, indicating a discrepancy between *in vitro* and *in vivo* functions. Their mechanisms of action are complex, and they hold promise as diagnostic biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer, though further validation through *in vivo* experiments is required.

Keywords

Gastric Cancer, Aspartyl Aminopeptidase (DNPEP), Aldehyde Dehydrogenase Family 18 Member A1 (ALDH18A1), Oncogene, Malignant Biological Behavior

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤,因早期缺乏特异性表现,多数患者确诊时已处于中晚期阶段[1]。流行病学显示,我国胃癌发病例数在全球位居第五,相关死亡人数位列第三[2],已成为严重威胁国民健康的重大疾病。目前临床针对胃癌的治疗仍以手术切除联合放化疗为主,但上述方案毒副反应明显,患者整体预后欠佳,长期生存率普遍偏低[3]。因此,积极筛选与胃癌细胞恶性行为相关的分子靶点,明确其对肿瘤细胞增殖、迁移等表型的影响,对改善胃癌临床诊疗效果具有重

要价值。

天冬氨酰氨肽酶(Aspartyl aminopeptidase, DNPEP)是 M18 肽酶家族中高度保守的锌/锰依赖性金属蛋白酶, 广泛存在于细胞质及体液中[4] [5]。该酶能特异性水解肽链 N 端的天冬氨酸残基, 参与蛋白质代谢、细胞信号转导等多种生理过程[6] [7]。现有证据表明, DNPEP 在结直肠癌、乳腺癌、胶质瘤中表达异常, 并通过调控细胞增殖、迁移等环节影响肿瘤进展[7] [8]。此外, DNPEP 的功能具有组织特异性: 在乳腺癌中表达降低, 起抑癌作用[9]; 而在慢性淋巴细胞白血病中高表达, 与不良预后相关[4]。

与 DNPEP 类似, 乙醛脱氢酶家族 18 成员 A1 (Aldehyde dehydrogenase 18 family member A1, ALDH18A1)是脯氨酸和精氨酸合成的关键限速酶, 催化谷氨酸转化为谷氨酸半醛, 连接谷氨酰胺与脯氨酸代谢通路, 为肿瘤细胞增殖提供物质与能量支持[10]。ALDH18A1 在多数肿瘤中表达上调, 并具备 RNA 结合蛋白活性[11][12]。该分子通过调控代谢重编程、胶原合成、细胞周期及氧化还原稳态, 在肝癌、结直肠癌及黑色素瘤中发挥促癌作用[12] [13], 提示其可能成为肿瘤治疗的潜在靶点。

尽管已有研究报道 DNPEP 与 ALDH18A1 在多种肿瘤中的异常表达, 但两者在胃癌中的生物学功能尚不明确。本研究通过分析癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)胃腺癌(Stomach adenocarcinoma, STAD)数据库发现, 二者在胃癌组织中均显著高表达, 且高表达与患者良好预后相关。因此, 本研究选择 DNPEP 与 ALDH18A1 作为研究对象, 通过体外细胞功能实验分别探讨二者对胃癌细胞增殖、迁移及侵袭等恶性表型的影响, 以期筛选胃癌新型治疗靶点提供初步实验依据。

2. 材料与方法

2.1. 数据库分析

借助 UALCAN 工具分析 TCGA 数据库胃癌测序数据, 对比 DNPEP、ALDH18A1 在癌组织与正常黏膜的表达差异及基因表达和患者总生存期的关联。所用数据库数据为公开可获取的去标识化数据, 研究未涉及人体及动物实验, 无需伦理审批。

2.2. 实验材料及仪器

胃癌细胞系(MKN-1、MKN-45、AGS、NCI-N87、HGC-27)及 GES-1 细胞购自 CTCC。RPMI 1640 培养基(Hyclone)、F12K 培养基(Solarbio)、胎牛血清(Lonsera)、青霉素-链霉素(Biosharp)、胰酶、磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS)、CKK-8 (CTCC)。RNA 提取试剂盒(无锡菩禾), qPCR 试剂及反转录酶(北京艾德莱), Lipo8000 (Beyotime), Matrigel (BD), 4%多聚甲醛(上海润捷), 结晶紫染液(苏州安泰)。仪器: CO₂ 培养箱、酶标仪(Thermo), 倒置显微镜(OLYMPUS), 低温离心机(Sigma), 荧光定量 PCR 仪(ABI), 流式细胞仪(BD), Transwell 小室(FALCON), 超净工作台(苏州安泰)。

2.3. 细胞系与培养

MKN-1、MKN-45、NCI-N87、HGC-27 及 GES-1 使用含 10%胎牛血清及 1%青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基, AGS 细胞使用含 10%胎牛血清及 1%青霉素-链霉素的 F12K 培养基, 所有细胞均置于 37℃、5% CO₂ 的湿润培养箱中常规传代培养。采用 RT-qPCR 检测上述细胞株中 DNPEP 与 ALDH18A1 的 mRNA 表达水平: 用裂解液处理对数生长期细胞, 氯仿抽提后经吸附柱纯化得到总 RNA, 以 A260/A280 比值 1.8~2.1 为纯度合格; 取 1 µg 总 RNA 逆转录合成 cDNA, 以 GAPDH 为内参, 使用 SYBR Green 荧光法进行 Real-time PCR 扩增, 反应条件为 95℃预变性 10 min, 再经 95℃变性 20 s、55℃退火 20 s、72℃延伸 20 s 共 40 个循环, 熔解曲线分析验证产物特异性; 采用相对定量法计算目的基因表达量, 筛选表达适中的细胞株用于后续研究。

2.4. siRNA 转染及干扰效率验证

DNPEP 与 ALDH18A1 基因的 siRNA 序列由上海生工生物工程股份有限公司设计合成。为筛选最佳干扰序列，将处于对数生长期的 MKN-1 细胞接种于 6 孔板(5×10^5 个/孔)，过夜贴壁后使用 Lipo8000 试剂将各 3 条候选 siRNA 或阴性对照(siRNA-NC)转染入细胞，每孔转染复合物包含 100 pmol siRNA、4 μ L 转染试剂及无血清培养基(终体积 125 μ L)。转染 4~6 小时后更换为完全培养基，继续培养 48 小时。随后按 1.5 所述方法提取总 RNA 并合成 cDNA，通过 RT-qPCR 检测靶基因 mRNA 水平，以 GAPDH 为内参，采用相对定量法计算相对表达量，筛选干扰效率最高的 siRNA 用于后续功能实验。RT-qPCR 的引物序列见表 1，反应体系及扩增程序遵循常规 SYBR Green 法。

Table 1. Primer sequences for RT-qPCR
表 1. RT-qPCR 引物序列

引物	序列(5'-3')	PCR 产物大小
DNPEP(Human)-RT-F	GCAGCGAAATATCAACGAG	249 bp
DNPEP(Human)-RT-R	TAGGCACCACCCAAGACC	249 bp
ALDH18A1(Human)-RT-F	GATGCCATTGACCACA	249 bp
ALDH18A1(Human)-RT-R	TCGCAGCAGCCACTTA	249 bp
GAPDH(Human)-RT-F	CGGATTTGGTCGTATTG	151 bp
GAPDH(Human)-RT-R	GAAGATGGTGATGGGATT	151 bp

2.5. 总 RNA 提取与 cDNA 合成

参照无锡菩禾公司 RNA 提取试剂盒说明书，提取各组细胞总 RNA，使用超微量分光光度计检测其浓度与纯度。取 1 μ g 总 RNA，依据 CTCC 公司逆转录试剂盒操作指南，在 42℃ 反应 40 min、85℃ 灭活 5 min 的条件下合成 cDNA。

2.6. CCK-8 细胞增殖检测

人胃癌 MKN-1 细胞调整密度至 5×10^4 cells/mL 后，以每 100 μ L 接种于 96 孔板，于 37℃、5% CO₂ 培养箱中过夜培养。针对 DNPEP 与 ALDH18A1 两个靶基因，分别设置空白对照组、空载体转染组、阴性对照 siRNA 组、基因干扰组及基因过表达组。转染采用 Lipo8000 转染试剂，每孔转染体系含质粒 DNA 100 ng 或 siRNA 4 pmol，具体操作按说明书进行。转染 4~6 h 后更换为完全培养基，继续培养 24 h。随后每孔加入 20 μ L CCK-8 试剂，避光孵育 1~4 h，使用酶标仪检测 450 nm 波长处的吸光度，以评估各组细胞增殖活力。

2.7. 划痕实验检测细胞迁移

将 MKN-1 细胞(分组同 1.6)以 5×10^5 个/皿的密度接种于 3.5 cm 培养皿，过夜培养至细胞融合度达 90%。转染前更换 2 mL 完全培养液，按 1.4 节所述方法配制转染混合液(含 2.5 μ g 质粒 DNA 或 100 pmol siRNA 及 4 μ L Lipo8000)，均匀滴加至培养皿中。转染 4~6 h 后，更换为完全培养基，并继续于培养箱中过夜培养(16~18 h)。次日，用 200 μ L 无菌枪头在培养皿底部垂直划一直线，PBS 漂洗 3 次去除脱落细胞，加入无血清培养基继续培养。于划痕后 0 h 及 24 h 在倒置显微镜下同一位置拍照，使用 Image J 软件测量划痕面积，计算细胞迁移率(划痕愈合率 = (0 h 面积 - 24 h 面积)/0 h 面积 $\times$ 100%)。

2.8. Transwell 检测细胞侵袭

Matrigel 基质胶于 4℃ 过夜解冻后, 用无血清培养基按 3:1 比例稀释, 取 100 μL 均匀包被于 24 孔板配套 Transwell 小室上室, 37℃ 孵育 4 h 使其凝固形成人工基底膜。将转染 24 h 后的各组 MKN-1 细胞(分组同 1.6)消化重悬, 用无血清培养基调整密度, 向上室加入 300 μL 细胞悬液(含 5×10^4 个细胞), 下室加入 600 μL 含 10% FBS 的完全培养基。培养 24 h 后, 吸弃上室液体, 用无菌棉签轻轻擦除上室面未穿透细胞及残留 Matrigel 胶; PBS 漂洗 2 次后, 以 4% 多聚甲醛室温固定 30 min, 结晶紫染色 10 min。弃去染液, PBS 漂洗干净并自然晾干, 于显微镜下随机选取 ≥ 5 个视野拍照, 计数穿透至膜下侧的细胞数, 以此评估细胞侵袭能力。

2.9. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件对实验数据进行统计分析。所有实验均独立重复 3 次, 结果以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间比较前先行正态性检验: 正态分布数据采用方差分析, 非正态分布数据采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. DNPEP 及 ALDH18A1 在胃癌组织中的表达特征

基于 TCGA 胃腺癌(STAD)队列(415 例肿瘤 vs. 34 例癌旁正常), DNPEP 与 ALDH18A1 在胃癌组织中的表达水平均显著高于正常对照。见图 1。

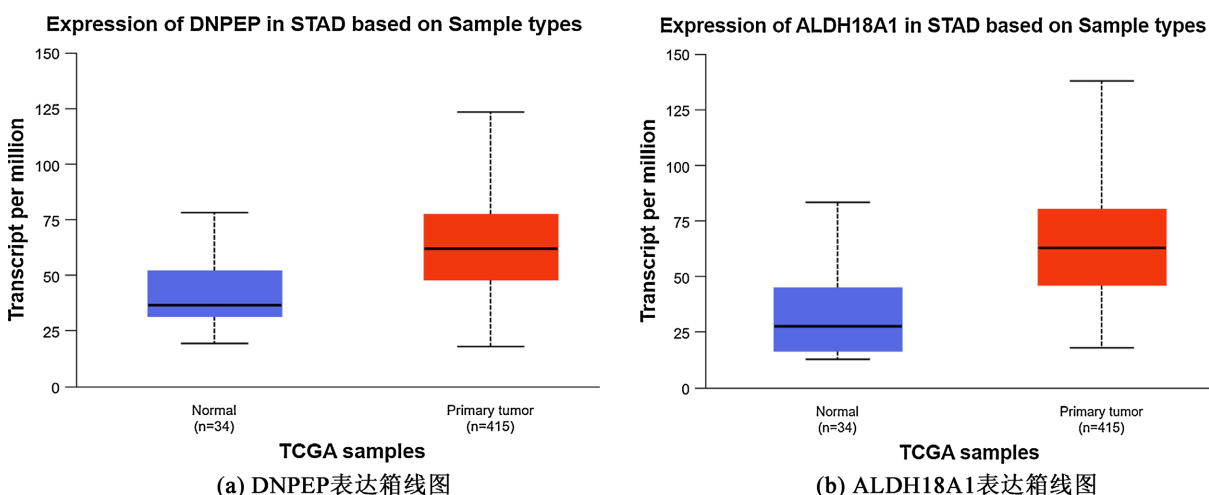


Figure 1. Differential expression of DNPEP and ALDH18A1 in gastric cancer tissues and normal gastric tissues (TCGA-STAD database)

图 1. DNPEP 与 ALDH18A1 在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异(TCGA-STAD 数据库)

3.2. DNPEP 及 ALDH18A1 表达与胃癌患者预后的关系

生存分析显示, DNPEP 与 ALDH18A1 高表达组的总生存期均显著长于低表达组($P = 0.01$ 和 $P = 0.00094$)。见图 2。

3.3. 不同胃癌细胞株中 DNPEP、ALDH18A1 的表达

RT-qPCR 检测显示, DNPEP 及 ALDH18A1 在各胃癌细胞系中的表达均显著高于 GES-1 ($P < 0.05$)。

其中 DNPEP 在 AGS 中表达最低($P < 0.05$), HGC-27 中最高($P < 0.001$); ALDH18A1 在 MKN-45 中最低($P < 0.001$), HGC-27 中最高($P < 0.001$)。MKN-1 细胞中 DNPEP 与 ALDH18A1 的表达量均介于各胃癌细胞系之间, 表达水平相对适中($P < 0.001$), 因此选取其作为后续体外功能实验的细胞模型。见图 3。

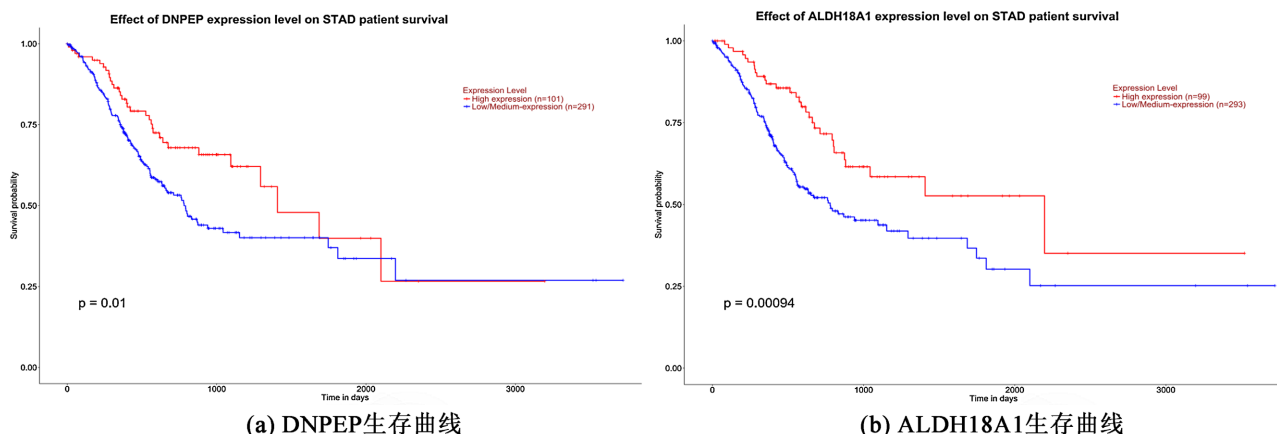
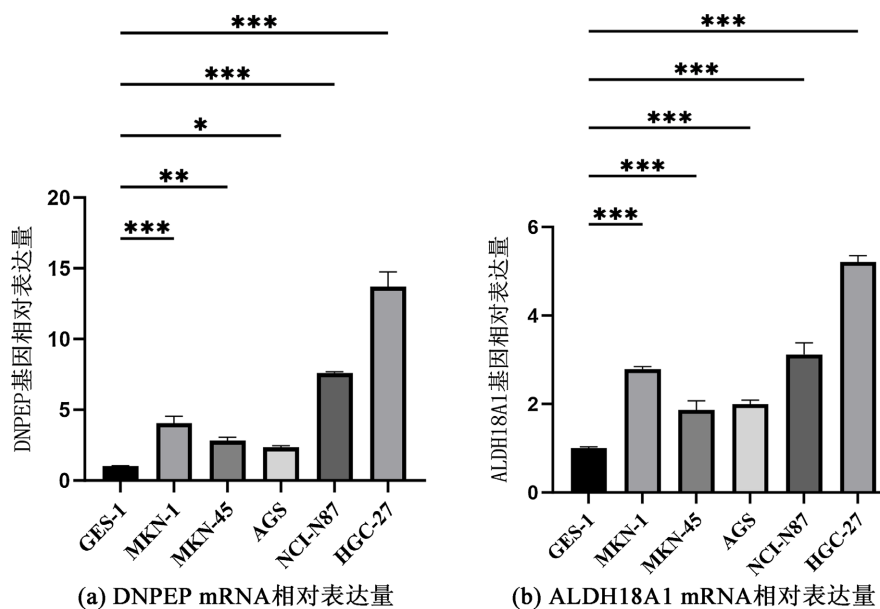


Figure 2. The association between the expression levels of DNPEP and ALDH18A1 and the survival of gastric cancer patients (TCGA-STAD database)

图 2. DNPEP 与 ALDH18A1 表达水平与胃癌患者生存的关系(TCGA-STAD 数据库)



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

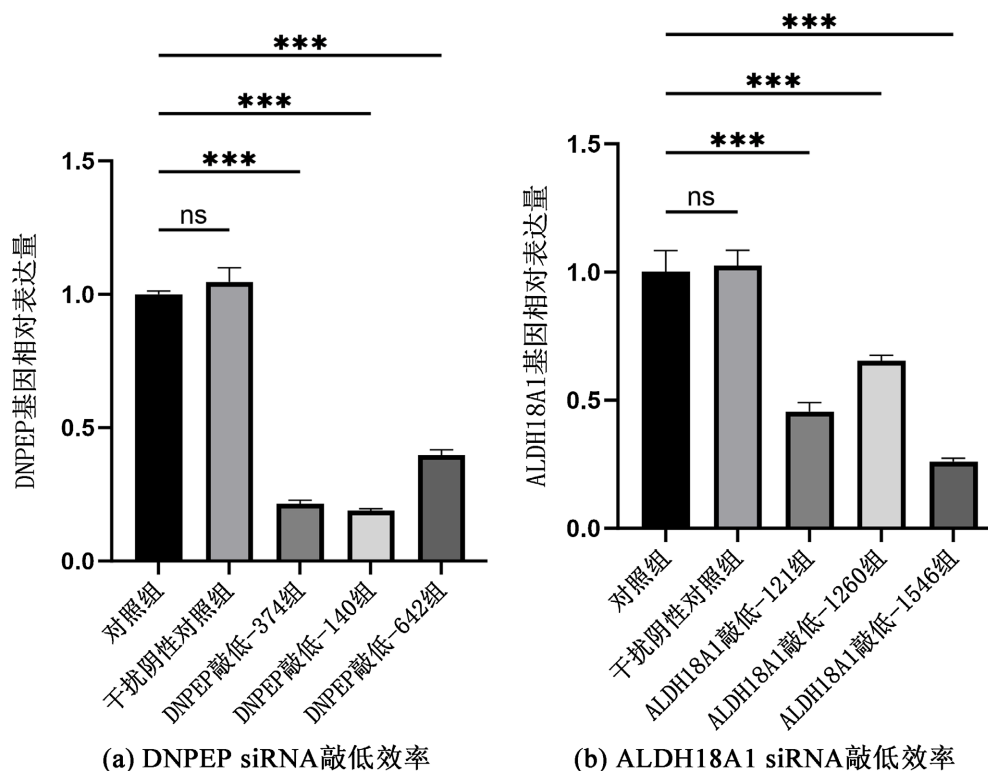
Figure 3. mRNA expression levels of DNPEP and ALDH18A1 in different gastric cell lines

图 3. 不同胃细胞系中 DNPEP 和 ALDH18A1 的 mRNA 表达水平

3.4. 筛选沉默 DNPEP 和 ALDH18A1 的最佳靶序列

以 MKN-1 细胞为模型, 采用 RT-qPCR 检测转染后各组靶基因 mRNA 表达水平(图 4); 实验设置空白对照组(仅含 MKN-1 细胞)和阴性对照组(转染 siRNA NC 的 MKN-1 细胞), 两组间靶基因表达无显著差异($P > 0.05$), 而各靶向 siRNA 转染后均可显著下调 DNPEP 及 ALDH18A1 表达($P < 0.001$), 其中 siRNA-140 对 DNPEP、siRNA-1546 对 ALDH18A1 的沉默效果最优(均 $P < 0.001$), 据此选取上述两条序列用于

后续细胞实验。



ns 为差异无统计学意义, *** $P < 0.001$ 。

Figure 4. mRNA expression levels of DNPEP and ALDH18A1 in MKN-1 cells transfected with different siRNAs
图 4. 转染不同 siRNA 后 MKN-1 细胞中 DNPEP 与 ALDH18A1 mRNA 的表达水平

3.5. CCK-8 细胞增殖实验结果

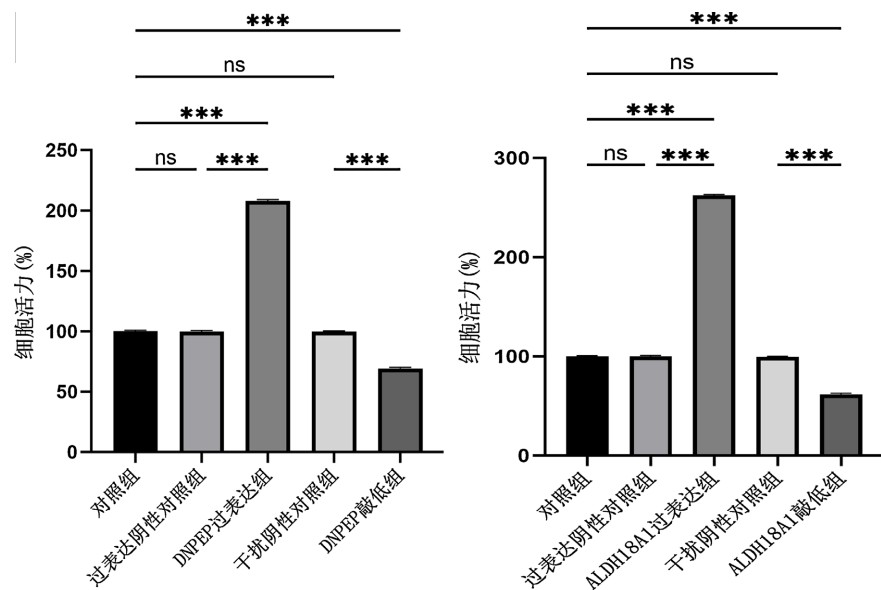
采用 CCK-8 法检测 DNPEP 与 ALDH18A1 对 MKN-1 细胞增殖活性的影响。结果显示, 空载体组即干扰阴性对照组细胞活力与对照组相比均无显著差异($P > 0.05$, 图 5); 与相应对照组比较, OE-DNPEP、OE-ALDH18A1 可显著提高细胞活力($P < 0.001$), siRNA-DNPEP、siRNA-ALDH18A1 则显著抑制细胞活力($P < 0.001$), 表明 DNPEP 与 ALDH18A1 可正向调控 MKN-1 细胞的增殖能力。

3.6. 划痕实验结果

划痕实验结果显示, MKN-1 空白组、Vector 组与 siRNA-NC 组间细胞迁移能力差异无统计学意义($P > 0.05$, 图 6)。与 Vector 组相比, 过表达组细胞迁移能力显著增强(均 $P < 0.001$); 与 siRNA-NC 组相比, 沉默组细胞迁移能力显著降低($P < 0.001$, $P < 0.01$)。结果提示, DNPEP 与 ALDH18A1 正向促进胃癌 MKN-1 细胞的迁移。

3.7. Transwell 实验结果

Transwell 侵袭实验结果显示, MKN-1 空白组、Vector 组与 siRNA-NC 组间细胞侵袭能力差异无显著差异($P > 0.05$, 图 7); 与 Vector 组相比, 过表达组细胞侵袭能力显著增强(均 $P < 0.001$), 而与 siRNA-NC 组相比, 沉默组细胞侵袭能力显著下降($P < 0.001$, $P < 0.01$), 上述结果提示 DNPEP 与 ALDH18A1 可正向调控胃癌 MKN-1 细胞的侵袭能力。

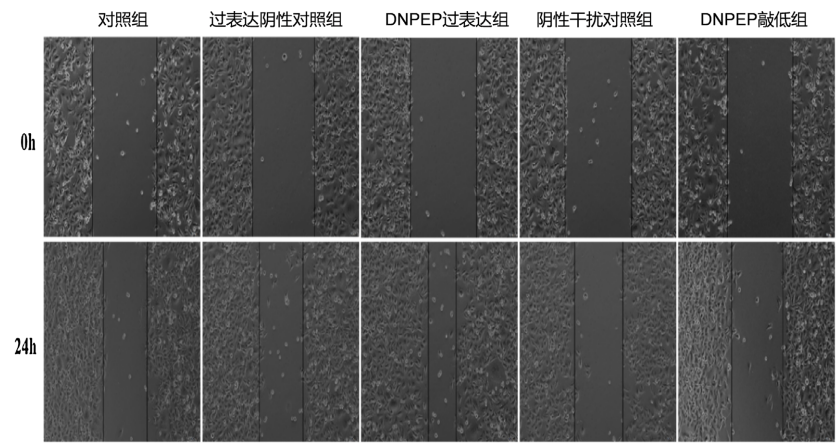


(a) DNPEP对MKN-1细胞活力的影响 (b) ALDH18A1对MKN-1细胞活力的影响

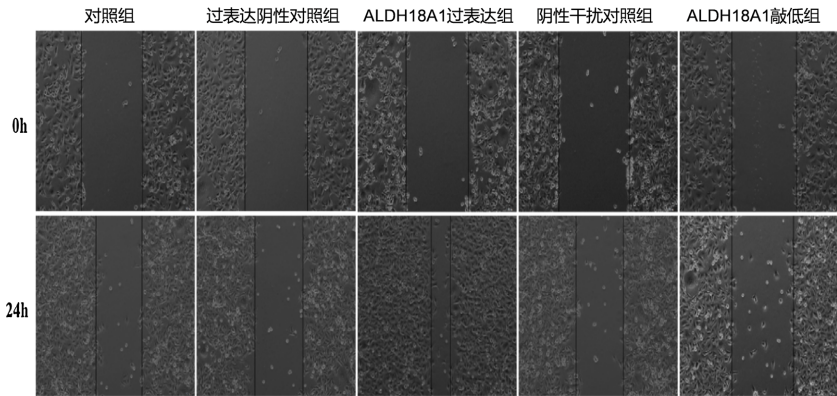
ns 为差异无统计学意义，*** $P < 0.001$ 。

Figure 5. Effects of overexpression and knockdown of DNPEP and ALDH18A1 on the viability of MKN-1 cells detected by CCK-8 assay

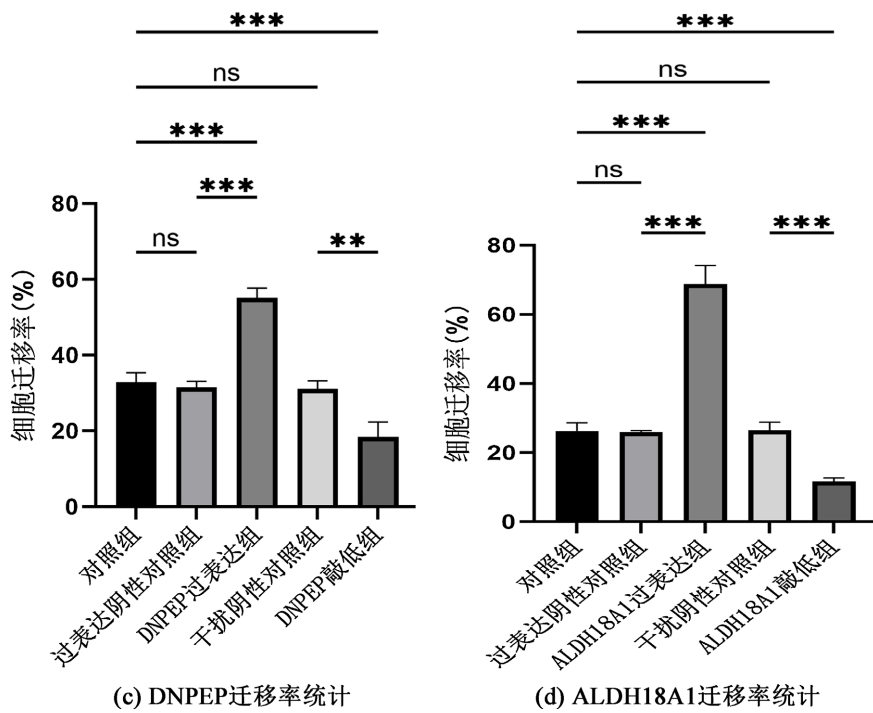
图 5. CCK-8 检测过表达及敲低 DNPEP 与 ALDH18A1 对 MKN-1 细胞活力的影响



(a) DNPEP划痕镜下图像

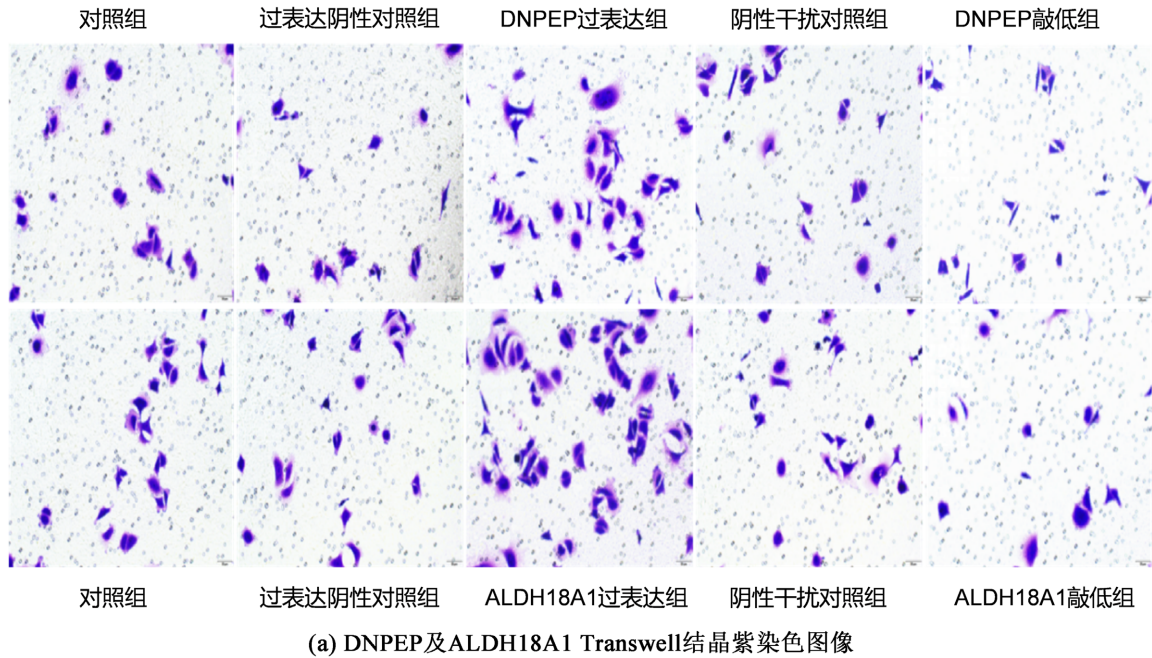


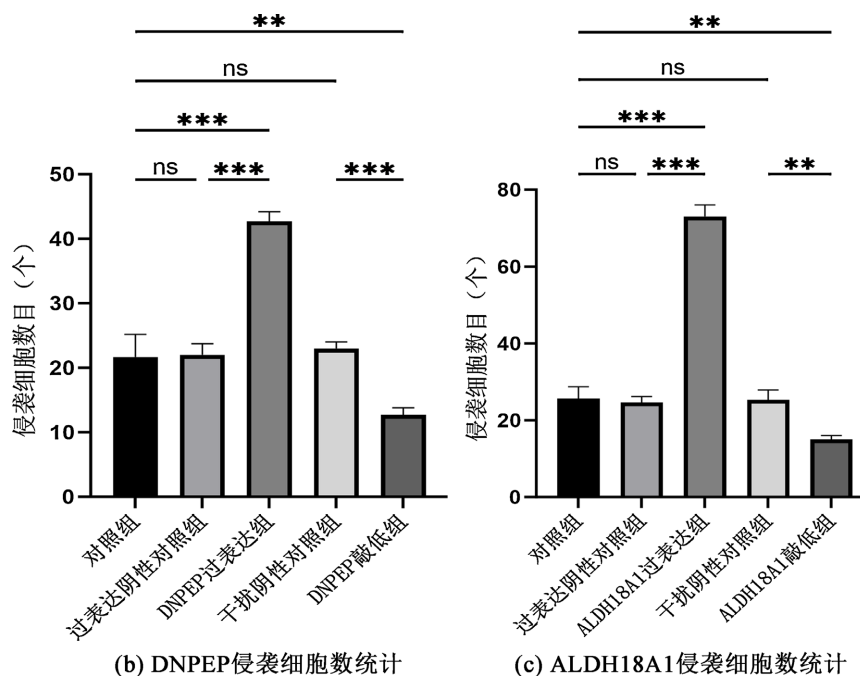
(b) ALDH18A1划痕镜下图像



ns 为差异无统计学意义, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

Figure 6. Effects of DNPEP and ALDH18A1 on the migration ability of MKN-1 cells detected by wound healing assay
图 6. 划痕实验检测 DNPEP 与 ALDH18A1 对 MKN-1 细胞迁移能力的影响





ns 为差异无统计学意义, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

Figure 7. Effects of interfering DNPEP and ALDH18A1 expression on the invasive ability of MKN-1 cells detected by Transwell assay

图 7. Transwell 实验检测干扰 DNPEP 及 ALDH18A1 表达对 MKN-1 细胞侵袭能力的影响

4. 讨论

DNPEP 与 ALDH18A1 是本课题组通过 TCGA 数据库筛选出的胃癌差异表达基因, 二者在多种肿瘤中均存在异常表达[7] [11], 但在胃癌中的功能及预后意义尚不明确。体外细胞实验表明, 过表达 DNPEP 或 ALDH18A1 可显著促进胃癌细胞增殖、迁移及侵袭, 而敲低二者则呈现相反效应, 提示二者在胃癌细胞中可能发挥促癌作用。然而, TCGA 生存分析显示, DNPEP 与 ALDH18A1 高表达与胃癌患者良好预后相关。这种体外促癌而临床预后更佳的反论, 可能源于体内外模型差异、基因的多重功能及肿瘤微环境的复杂性[14]。

首先, TCGA 生存数据反映的是肿瘤患者体内的真实状态, 包含肿瘤微环境、免疫浸润、代谢状态及宿主免疫水平等综合信息; 而体外细胞实验仅聚焦于肿瘤细胞自身的表型, 无法还原体内复杂的动态调控网络[14]。因此, DNPEP 和 ALDH18A1 在细胞水平表现出的促癌作用, 并不完全等同于其在患者体内的真实进展过程。

其次, ALDH18A1 参与代谢重编程、氧化还原平衡及应激响应等过程[15], 在肿瘤发生发展中发挥重要作用。DNPEP 在胃癌中的具体功能尚不明确, 但本研究发现两者过表达均可促进胃癌细胞增殖、迁移及侵袭, 敲低则相反。针对“体外促癌而临床预后更佳”这一悖论, 推测 ALDH18A1 的代谢调节功能可能是关键: 一方面促进肿瘤细胞增殖, 另一方面介导毒性代谢物降解、降低活性氧水平、减少氧化损伤。在胃癌微环境中, 后者的代谢稳态维持与抗氧化保护可能占据优势, 从而改善微环境、减轻炎症损伤。尽管 DNPEP 缺乏代谢调控相关报道, 但其与 ALDH18A1 表现出相似的促癌表型, 提示 DNPEP 在胃癌中也可能具有类似的双重作用模式, 最终与患者生存期延长相关。

此外, 肿瘤患者预后是肿瘤生物学行为、免疫微环境及治疗应答等多重因素共同作用的结果[16]。

DNPEP 与 ALDH18A1 高表达可能通过重塑肿瘤免疫微环境、调节代谢及应激反应等途径, 间接提升治疗效果、降低侵袭与耐药风险, 从而带来生存获益。上述推测提示, 这两个基因在免疫调节、代谢控制、细胞增殖及治疗响应等多个层面协同发力。目前, 二者的调控网络及下游机制尚未完全阐明, 需通过更系统的实验研究加以验证。

本研究存在以下局限性。第一, 缺乏动物体内实验及临床大样本验证。第二, 仅使用 MKN-1 一种细胞系, 无法完全反映胃癌异质性。第三, 未阐明二者上下游信号通路。第四, TCGA 数据库中正常组织样本仅 34 例, 这是公共数据库分析的共性问题。尽管如此, 本研究系统描述了 DNPEP 与 ALDH18A1 在胃癌中的表达特征及细胞功能。未来需构建基因工程小鼠或患者来源异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型验证体内功能悖论; 开展前瞻性队列研究验证其临床标志物价值; 并筛选靶向这两个基因的小分子抑制剂, 评估治疗潜力。

参考文献

- [1] 汪丽伟, 赵强, 刘大勇, 等. MANF 在钩藤碱抑制胃癌细胞恶性生物学行为中的作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(12): 2326-2333.
- [2] 孟明阳, 龙欧雨, 阮晚元, 等. GPER1 通过 MYC 通路调控巨噬细胞 M2 极化对胃癌进展的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2026, 42(1): 1-11.
- [3] Pham, V.K., Le, T.T.H., Hua, N.M., Pham, S.H., Hoang, V.H., Nguyen, T.K.O., *et al.* (2025) Ardisiaoside A, a New Triterpenoid Glycoside from *Ardisia gigantifolia*, Induces Cell Senescence and Targets Cancer Stem Cells in Gastric Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **193**, Article ID: 118839. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118839>
- [4] Kakodkar, P., More, S., András, K., Papakonstantinou, N., Kelly, S., Makrooni, M.A., *et al.* (2020) Aspartic Aminopeptidase Is a Novel Biomarker of Aggressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers*, **12**, Article No. 1876. <https://doi.org/10.3390/cancers12071876>
- [5] Geng, N., Zhang, W., Li, Y. and Li, F. (2019) Aspartyl Aminopeptidase Suppresses Proliferation, Invasion, and Stemness of Breast Cancer Cells via Targeting CD44. *The Anatomical Record*, **302**, 2178-2185. <https://doi.org/10.1002/ar.24206>
- [6] Geng, N., Li, Y., Zhang, W., Wang, F., Wang, X., Jin, Z., *et al.* (2020) A PAK5-DNPEP-USP4 Axis Dictates Breast Cancer Growth and Metastasis. *International Journal of Cancer*, **146**, 1139-1151. <https://doi.org/10.1002/ijc.32523>
- [7] Zhou, C., Yang, F., Li, C., Mao, H., Wang, K., Shang, J., *et al.* (2025) Detection of Aspartyl Aminopeptidase in Atherosclerosis Mice and Clinical Sample Using an Optical Probe. *Materials Today Bio*, **35**, Article ID: 102391. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102391>
- [8] Zhao, C., Liu, W., Sun, W., Yu, H., Sheng, Z., Wang, J., *et al.* (2022) Activatable Self-Assembled Organic Nanotheranostics: Aspartyl Aminopeptidase Triggered NIR Fluorescence Imaging-Guided Photothermal/photodynamic Synergistic Therapy. *Analytica Chimica Acta*, **1231**, Article ID: 340198. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.340198>
- [9] Dymova, M.A., Vasileva, N.S., Kuligina, E.V., Savinovskaya, Y.I., Zinchenko, N.D., Ageenko, A.B., *et al.* (2022) MicroRNA and mRNA Expression Changes in Glioblastoma Cells Cultivated under Conditions of Neurosphere Formation. *Current Issues in Molecular Biology*, **44**, 5294-5311. <https://doi.org/10.3390/cimb44110360>
- [10] Ren, H., Ge, D., Yang, Z., Cheng, Z., Zhao, S. and Zhang, B. (2025) Integrated Bioinformatics Analysis Identifies ALDH18A1 as a Prognostic Hub Gene in Glutamine Metabolism in Lung Adenocarcinoma. *Discover Oncology*, **16**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01698-3>
- [11] Geng, X., Li, M., Zhang, L., Cai, Y., Chen, X., Mu, X., *et al.* (2025) P5CS Deacetylation Mediated by SIRT2 Facilitates Tumor Growth by Enhancing Mitochondrial Respiration in Hepatocellular Carcinoma. *Oncogene*, **44**, 2746-2761. <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03456-3>
- [12] Yongkang, W., Yisireyili, M., Abudureyimu, K. and Enomoto, A. (2025) ALDH18A1 Has Carcinogenic Functions and Regulates Alternative Splicing Events of DNA Repair-Related Genes in Esophageal Carcinoma Cells. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 28845. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08006-1>
- [13] Suman, S. (2025) Integrative Analysis of Radiation-Induced Senescence-Associated Secretory Phenotype Factors in Kidney Cancer Progression. *Genes*, **16**, Article No. 85. <https://doi.org/10.3390/genes16010085>
- [14] Liu, D., Liu, L., Che, X. and Wu, G. (2025) Discovery of Paradoxical Genes: Reevaluating the Prognostic Impact of Overexpressed Genes in Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1525345. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1525345>

-
- [15] Geng, P., Qin, W. and Xu, G. (2021) Proline Metabolism in Cancer. *Amino Acids*, **53**, 1769-1777. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03060-1>
- [16] Tran, D., Nguyen, H., Pham, V., Nguyen, P., Nguyen Luu, H., Minh Phan, L., *et al.* (2025) A Comprehensive Review of Cancer Survival Prediction Using Multi-Omics Integration and Clinical Variables. *Briefings in Bioinformatics*, **26**, bbaf150. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf150>