

论著·临床研究

β -内酰胺酶在胃癌中的表达及临床意义

赵雪^{1,2*}, 吴霖^{1*}, 顾勤³

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院老年病科, 上海 200025; 2. 上海市普陀区长寿街道社区卫生服务中心, 上海 200060; 3. 上海市黄浦区打浦桥街道社区卫生服务中心, 上海 200023

[摘要] **目的**·研究 β -内酰胺酶(lactamase β , LACTB)在胃癌中的表达及其对胃癌患者预后的影响。**方法**·用免疫组织化学法分析LACTB在90对配对的胃癌及癌旁组织中的表达差异。用Kaplan-Meier Plotter数据库分析胃癌组织中LACTB mRNA的表达变化与胃癌预后的关系。Cox模型分析影响胃癌患者总生存期的因素并建立预后预测列线图模型。用STRING数据库分析与LACTB相互作用的蛋白,并对LACTB及其相互作用蛋白标以显著关联的GO(gene ontology)功能类标签和KEGG(Kyoto encyclopedia of genes and genomes)通路。**结果**·LACTB在胃癌组织中的表达显著低于癌旁组织($P=0.000$)。LACTB mRNA低表达预示胃癌患者不良预后,预后预测列线图的一致系数为0.641;LACTB及与其相互作用的38种蛋白参与了5条信号通路,GO注释分类结果表明富集于1类细胞学组分、9类分子功能和2类生物学过程。**结论**·在胃癌中LACTB低表达是一种不良预后因素。

[关键词] β -内酰胺酶;胃癌;预后分析;列线图

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.014 **[中图分类号]** R735.2 **[文献标志码]** A

Expression of lactamase β in gastric cancer and its clinical significance

ZHAO Xue^{1,2*}, WU Lin^{1*}, GU Qin³

1. Department of Geriatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Changshou Community Health Center, Putuo District, Shanghai 200060, China; 3. Dapugiao Community Health Center, Huangpu District, Shanghai 200023, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the expression level of lactamase β (LACTB) in gastric cancer and its influence on the prognosis of gastric cancer patients. **Methods**·The varied expression of LACTB in 90 pairs of gastric cancer tissue and peritumor tissue was analyzed by immunohistochemistry. The prognostic role of LACTB mRNA in gastric cancer was analyzed by the Kaplan-Meier Plotter database. The factors affecting the overall survival of gastric cancer patients were analyzed with Cox survival model. The prognostic nomogram model was established to predict overall survival of gastric cancer patients. The proteins which interacted with LACTB were analyzed by the STRING database, and they were tagged by the notable associated functional cluster of GO (gene ontology) and KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes) pathway. **Results**·The expression of LACTB in gastric cancer tissue was obviously lower than that in peritumor tissue ($P=0.000$). The low expression of LACTB mRNA may suggest that the prognosis of gastric cancer patient is poor, and the C-index of nomogram for predicting prognosis of gastric cancer patients was 0.641. A set of LACTB and 38 proteins which interacted with LACTB participated in five kinds of signaling pathway. Results for the classification of GO (gene ontology) annotation demonstrated that the proteins were involved in one kind of cellular component, nine kinds of molecular function and two kinds of biological process. **Conclusion**·The low expression of LACTB may be a poor-prognostic factor in gastric cancer.

[Key words] lactamase β (LACTB); gastric cancer; prognostic analysis; nomogram

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一。据流行病学调查^[1]显示,东亚地区(尤其是中国)是胃癌的高发地区。2015年中国有679 100例胃癌新发病例和498 000例胃癌死亡病例^[2]。由于目前针对胃癌早期筛查和治疗的方法有限,胃癌患者预后较差。针对胃癌病因和发病机制的深入研究,有助于发现和识别对胃癌预防和诊断具有潜在价值的

相关因子。

有研究^[3]报道细胞脂肪代谢异常与肿瘤之间存在密切关系。尤其在胃癌中,与正常胃黏膜组织相比,肿瘤组织中脂肪大量蓄积,这主要与脂肪清除能力减弱有关^[4]。此外,胃癌患者血清中磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)水平异常升

[基金项目] 上海市黄浦区卫生和计划生育委员会科研基金(HKM201733)(Shanghai Huangpu District Health and Family Planning Commission Research Fund, HKM201733)。

[作者简介] 赵雪(1989—),女,住院医师,学士;电子信箱:15821277930@163.com。吴霖(1976—),女,主治医师,硕士;电子信箱:drwulin@163.com。
*为共同第一作者。

[通信作者] 顾勤,电子信箱:carolineguqin@163.com。



高^[5]。磷脂作为构成细胞膜结构的主要成分,参与了细胞多种生物学功能,如细胞黏附和迁移、信号转导、蛋白翻译后修饰和细胞稳态^[6]。Keckesova等^[7]研究发现线粒体膜蛋白β-内酰胺酶(lactamase β, LACTB)通过阻断PS生成PE的脂代谢过程起到抑制细胞生长、细胞分化和肿瘤形成的作用。后续Zhang等^[8]在139例乳腺癌肿瘤组织中验证了LACTB低表达预示患者不良预后;Li等^[9]研究证实神经胶质瘤细胞中过表达LACTB可以抑制细胞的增殖、侵袭和血管形成能力,并且LACTB低表达与神经胶质瘤患者的不良预后相关。近期研究^[10]发现LACTB低表达与肠癌患者不良预后相关,而且在p53野生型肠癌细胞中过表达LACTB可以发挥抑制肿瘤生长的作用;然而,p53发生突变或干扰p53表达都会阻断LACTB的上述作用。此外,研究^[8]发现LACTB异常表达与肥胖表型和动脉粥样硬化密切相关,提示LACTB与脂质代谢异常相关疾病的关系具有潜在研究价值。目前LACTB在胃癌中的表达水平和临床预后评判价值以及在胃癌中潜在的作用机制尚未有研究报道。本研究主要探索LACTB在胃癌中的表达及其临床预后评判价值,并探讨可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 患者肿瘤组织与癌旁组织免疫组织化学染色

取胃癌组织芯片(含90例胃癌患者配对的肿瘤组织与癌旁组织,购于上海芯超生物科技有限公司),进行免疫组织化学染色。先将切片脱蜡水化,微波煮沸进行抗原修复,再用3% H₂O₂封闭内源性过氧化物酶;使用磷酸盐缓冲液洗涤后,用正常血清封闭20 min,滴加LACTB抗体(购于Proteintech公司,货号18195-1-AP,工作浓度1:200),4℃孵育过夜。PBS洗涤后滴加二抗,37℃孵育30 min,DAB显色,光镜下观察染色情况并及时终止显色反应。苏木精复染细胞核,常规封片。免疫组织化学染色实验结果判定:使用Image-pro plus(version 6.0)软件计算每个组织染色结果为阳性的面积(area)和积分光密度(integrated optical density, IOD),并统计积分光密度与面积的比值(IOD/area)进行癌组织与癌旁组织的差异比较。

1.2 胃癌细胞LACTB mRNA表达水平分析

利用CCLE(Cancer Cell Line Encyclopedia)数据库及其自带软件检索LACTB mRNA在胃癌细胞系中的表达水平^[11]。分析时选择“mRNA expression(RNAseq)”,分析对象选择LACTB;参考ATCC(American Type Culture Collection)网站,摘录具有明确病理分化程度的细胞类

别,并记录LACTB mRNA的表达量^[12]。

1.3 胃癌组织中LACTB mRNA表达变化与患者预后关系的分析

利用Kaplan-Meier数据库及其自带软件对胃癌患者进行生存分析^[13]。设定条件如下。①肿瘤:胃癌。②基因:LACTB。③患者分割方法(“split patients by”):中位数。④生存:总生存期(overall survival, OS)/无进展生存期(progression-free survival, PFS)。⑤Lauren分型:所有类型/肠型/弥漫型/混合型。其他条件为数据库默认设定的条件。胃癌患者数据来源于GEO(Gene Expression Omnibus)数据库,数据集名称为GSE14210、GSE15459、GSE22377、GSE29272、GSE51105、GSE62254。根据设定的条件,默认选择基因表达值和生存信息完整的数据纳入分析。

1.4 数据集筛选

利用Bioconductor/TCGAbiolinks函数包从TCGA(Cancer Genome Atlas)数据库下载并预处理胃癌数据集的mRNA表达RNASeqV2数据^[14]。只保留TCGA数据集中、临床参数和生存资料完整的333例数据,其中患者LACTB mRNA的FPKM(fragments per kilobase million, 相对定量单位)中位数为4.8(2.0~15.5)。使用X-tile 3.6.1软件,以运用最小P值法确定的最佳分界值将患者分为LACTB低表达组(FPKM ≤ 7.1)(n=296)和LACTB高表达组(FPKM > 7.1)(n=37)^[15]。

1.5 LACTB相互作用蛋白分析和生物信息学分析

STRING 10.5数据库是用来预测与已知蛋白质相互作用关系的数据库^[16],包含间接和直接的蛋白质相互作用。通过STRING 10.5数据库对LACTB进行蛋白-蛋白相互作用网络分析。利用Cytoscape 3.5.1软件呈现蛋白-蛋白相互作用网络。数据设置条件:相互作用评分 ≥ 0.4。

DAVID 6.8数据库是在线生物信息学分析工具^[17],可为基因或蛋白提供系统综合生物功能注释信息。通过上传在STRING 10.5中验证的与LACTB相互作用的38种蛋白及LACTB,进行GO(gene ontology)分析和KEGG(Kyoto encyclopedia of genes and genomes)通路富集分析。P < 0.05认为基因富集差异具有统计学意义。

1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计。将年龄、性别、LACTB表达水平和肿瘤分级量化后进行Pearson χ^2 检验以及Fisher精确概率法检验,OS使用Kaplan-Meier法作图并使用Log-rank *t*检验进行比较。针对年龄、性别、LACTB表达水平



和肿瘤分级做 Cox 比例风险回归模型单因素和多因素分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 R 软件以 Cox 回归模型制作预测列线图, 模型评价采用一致系数 (C-index) 表示, C-index 与受试者工作特征曲线下面积 (area under curve, AUC) 类似, 值越接近 1 表示模型分辨率越高, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 设定为差异有统计学意义。

2 结果

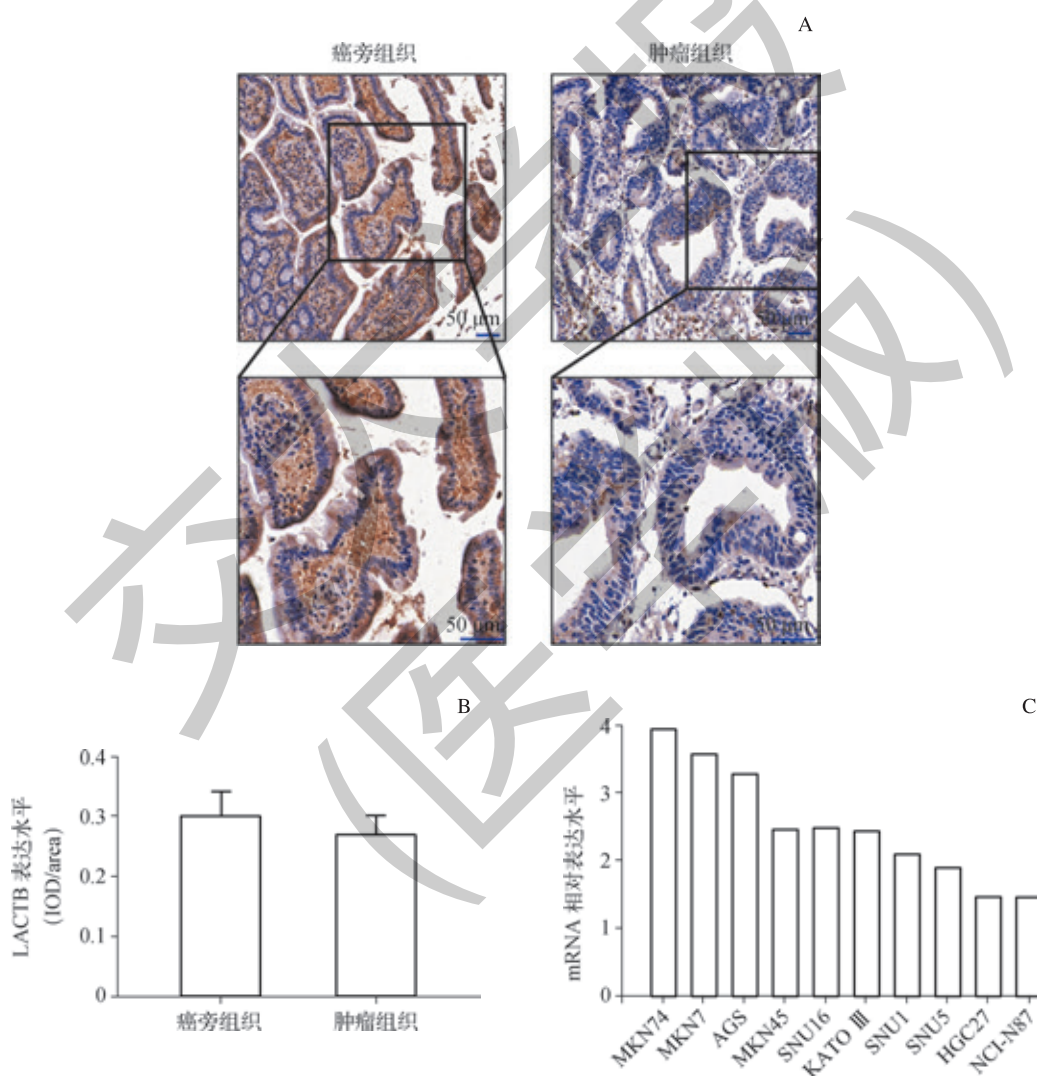
2.1 LACTB 蛋白在胃癌组织及正常胃黏膜中的表达

免疫组织化学结果显示, LACTB 主要表达于胃癌细

胞及胃黏膜细胞的细胞质中 (图 1A), 在胃癌组织中的表达水平呈弱阳性; 进一步定量分析 LACTB 在 90 例胃癌患者肿瘤组织和癌旁组织中的表达发现, 胃黏膜组织中 LACTB 的表达水平明显高于其在胃癌组织中的表达水平 ($P=0.000$) (图 1B)。

2.2 LACTB mRNA 在胃癌细胞系中的表达

MKN74 和 MKN7 细胞属于高分化胃癌细胞, 其 LACTB mRNA 表达水平高于 AGS、MKN45、SNU16、KATO III、SNU1、SNU5 和 NCIN87 这些低分化胃癌细胞以及未分化胃癌细胞 HGC27 (图 1C)。



注: A. 免疫组织化学染色分析 LACTB 蛋白在胃癌组织及癌旁组织中的表达; B. 免疫组织化学染色结果的定量分析; C. LACTB mRNA 在 10 种胃癌细胞系中的表达水平。

图 1 LACTB 蛋白在胃癌组织及癌旁组织中的表达水平和 LACTB mRNA 在胃癌细胞系中的表达水平

Fig 1 Protein expression of LACTB in the peritumor tissue and gastric cancer tissue as well as the mRNA expression of LACTB in gastric cancer cells

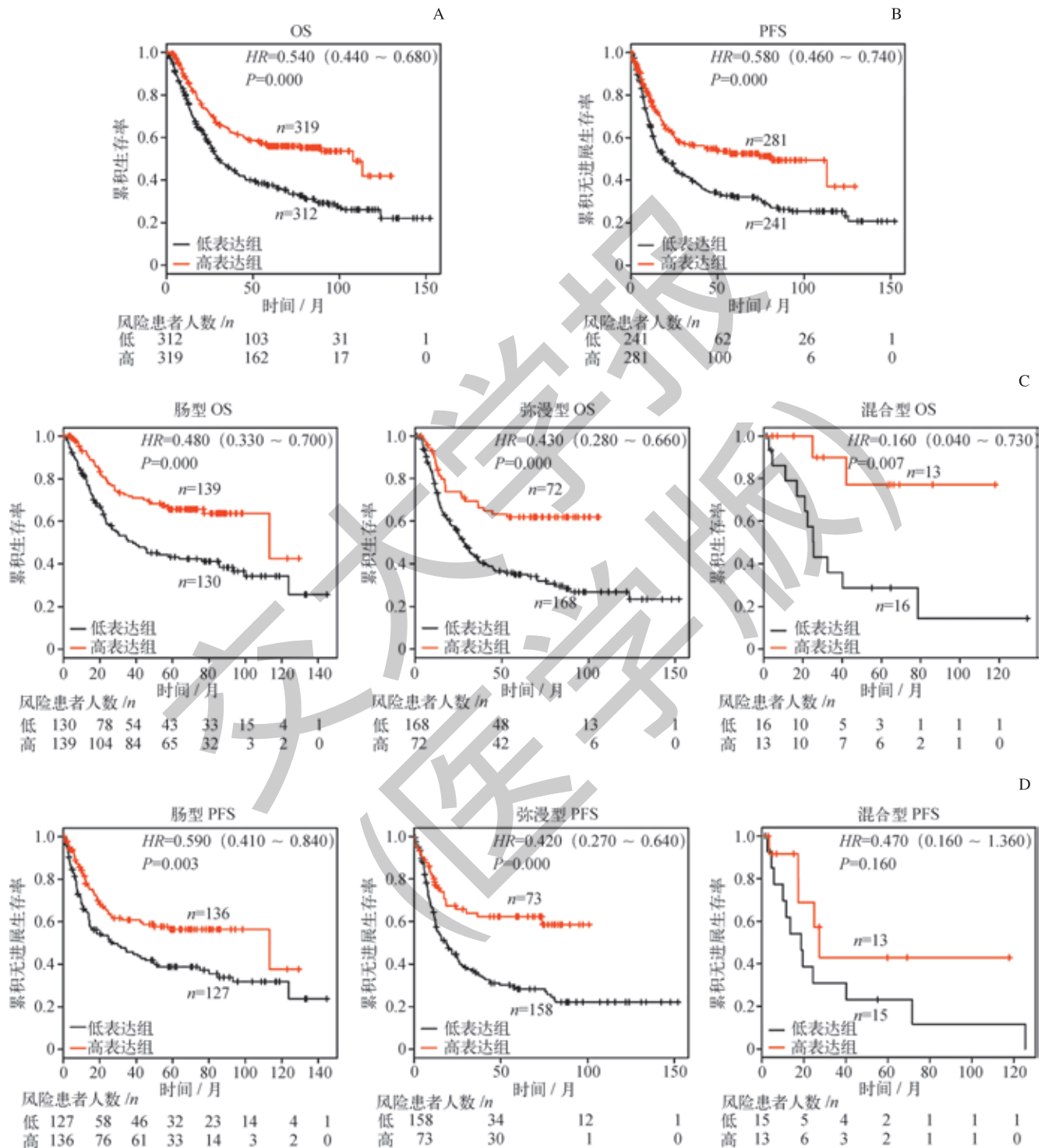
2.3 LACTB mRNA 表达与胃癌患者预后的相关性

使用 Kaplan-Meier Plotter 在线数据进行生存分析, 结果显示, LACTB mRNA 高表达胃癌患者的 OS 和 PFS 显著

优于 LACTB 低表达患者 ($P=0.000$, $HR=0.540$; $P=0.000$, $HR=0.580$) (图 2A、B)。根据 Lauren 分型进一步分析, 结果显示, 肠型和弥漫型胃癌患者中, LACTB 高表达

组 OS 和 PFS 均优于 *LACTB* 低表达组 (肠型: $P=0.000$, $HR=0.480$; $P=0.003$, $HR=0.590$ 。弥漫型: $P=0.000$, $HR=0.430$; $P=0.000$, $HR=0.420$)。混合型胃癌患者中, *LACTB* 高表达

组 OS 显著优于 *LACTB* 低表达组 ($P=0.007$, $HR=0.160$), 但是 2 组在 PFS 方面的差异没有统计学意义 ($P=0.160$, $HR=0.470$) (图 2C、D)。



注: A. *LACTB* mRNA 表达水平与胃癌患者 OS 之间的相关性 ($n=631$); B. *LACTB* mRNA 表达水平与胃癌患者 PFS 之间的相关性 ($n=522$); C. 不同 Lauren 分型的胃癌患者 OS 与 *LACTB* mRNA 表达水平之间的相关性 ($n=538$, 其中肠型 269 例, 弥漫型 240 例, 混合型 29 例); D. 不同 Lauren 分型的胃癌患者 PFS 与 *LACTB* mRNA 表达水平之间的相关性 ($n=522$, 肠型 263 例, 弥漫型 231 例, 混合型 28 例)。由于 GEO 数据库中患者信息完整性、网站设定条件和算法的原因, 导致不同条件下纳入分析的患者病例数量不同, 存在总例数与 Lauren 分型中各类型病例数之和并不匹配的情况。

图 2 Kaplan-Meier 数据库中 *LACTB* mRNA 表达水平与胃癌患者预后的关系

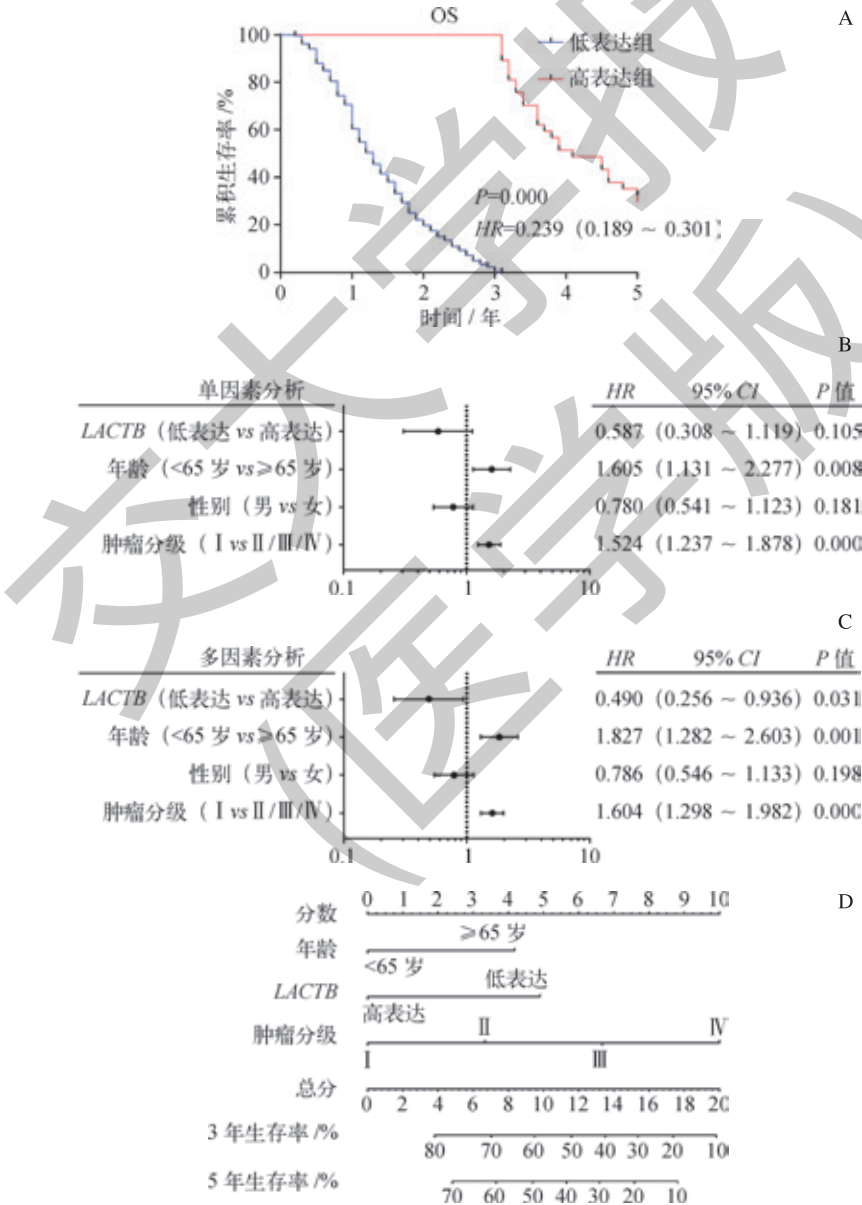
Fig 2 Relationship between *LACTB* mRNA expression and prognosis of gastric cancer patients in Kaplan-Meier database

2.4 胃癌患者预后单因素和多因素回归分析及预测列线图

使用TCGA数据库中的胃癌患者数据进行预后分析,发现 *LACTB* 高表达组平均OS为4.1年, *LACTB* 低表达组平均OS为1.3年 ($P=0.000$, $HR=0.239$) (图3A)。 χ^2 检验分析发现, *LACTB* 高表达与胃癌肿瘤分级呈负相关 ($P=0.000$), 然而 *LACTB* 高表达与性别以及年龄没有相关性 ($P=0.277$, $P=0.294$) (表1)。单因素回归分析结果显示, 高龄 (≥ 65 岁) ($P=0.008$, $HR=1.605$) 和较高的肿瘤分级 (II / III / IV) ($P=0.000$, $HR=1.524$) 是影响胃癌患者预后的风险因素 (图3B)。多因素回归分析结果也显示, 高龄 (≥ 65 岁) ($P=0.001$, $HR=1.827$) 和较高的肿瘤分级

(II / III / IV) ($P=0.000$, $HR=1.604$) 是影响胃癌患者预后的风险因素, 而 *LACTB* 高表达 ($FPKM>7.1$) 是胃癌患者预后的保护因素 ($P=0.031$, $HR=0.490$) (图3C)。

将年龄、肿瘤分级和 *LACTB* 表达水平3个预后影响因素纳入胃癌患者总生存时间列线图分析。如图3D所示, C-index 为0.641, 采用Bootstrap内部检验1000次, 预测值与实际值的 R^2 值为0.081, 说明该模型具有良好的拟合度。用列线图对胃癌患者年龄、肿瘤分级和 *LACTB* 表达水平进行预后推测, 例如患者45岁, 肿瘤分级为IV级, *LACTB* 的 FPKM 为8.0, 则该患者对应的总分数为10+0+0=10; 对应的3年生存率约为57%, 5年生存率约为46% (图3D)。



注: A. *LACTB* mRNA 表达水平与胃癌患者 OS 之间的相关性; B. 胃癌患者 OS 的单因素预后分析; C. 胃癌患者 OS 的多因素预后分析; D. 胃癌患者总生存时间列线图。

图3 TCGA 数据库中胃癌患者预后单因素和多因素回归分析及预测列线图

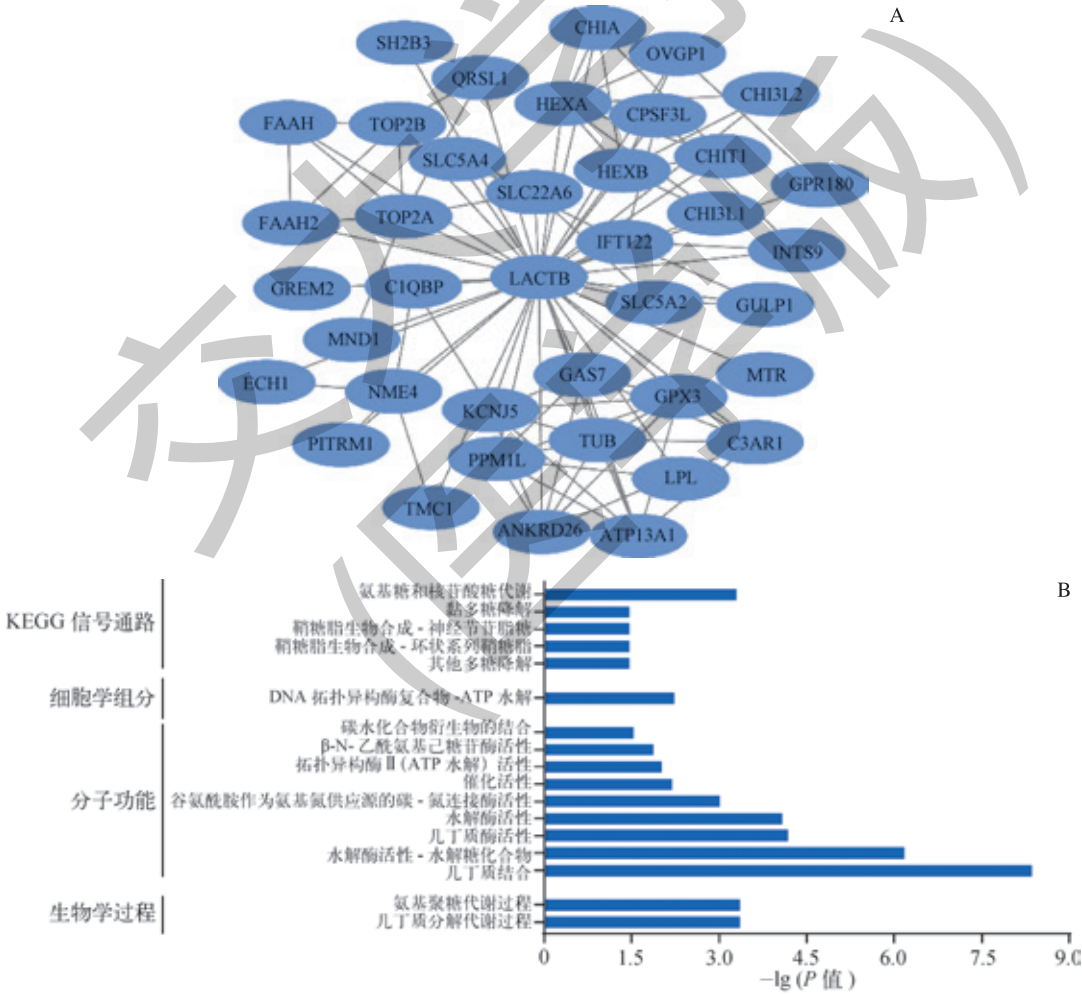
Fig 3 Univariate and multivariate analyses of factors associated with survival of gastric cancer patients as well as nomogram model for the prediction of prognosis in gastric cancer patients in TCGA database

表 1 *LACTB* 表达与临床病理特征关系
Tab 1 Relationship between *LACTB* expression and clinical pathological characteristics

| 临床病理因素 | <i>LACTB</i> | | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|-----------------|----------------------|---------------------|------------|------------|
| | 低表达 (<i>N</i> =296) | 高表达 (<i>N</i> =37) | | |
| 年龄 / <i>n</i> | | | 1.365 | 0.294 |
| <65 岁 | 130 | 20 | | |
| ≥ 65 岁 | 166 | 17 | | |
| 性别 / <i>n</i> | | | 1.466 | 0.277 |
| 男 | 186 | 27 | | |
| 女 | 110 | 10 | | |
| 肿瘤分级 / <i>n</i> | | | 62.128 | 0.000 |
| I | 25 | 20 | | |
| II | 98 | 11 | | |
| III | 139 | 6 | | |
| IV | 34 | 0 | | |

2.5 *LACTB* 相互作用蛋白分析和 GO 分析

用 STRING 10.5 数据库和 Cytoscape 3.5.1 软件进行分析, 列出与 *LACTB* 相互作用的蛋白及其相互作用网络, 其中共有 38 种蛋白与 *LACTB* 存在相互作用关系 (图 4A)。将 38 种蛋白和 *LACTB* 上传 DAVID 6.8 数据库进行 GO 分析, 结果显示: 39 种蛋白主要涉及的 KEGG 信号通路有氨基糖和核苷酸糖代谢、黏多糖降解、鞘糖脂生物合成 - 神经节苷脂糖、鞘糖脂生物合成 - 环状系列鞘糖脂和其他多糖降解; 细胞学组分有 DNA 拓扑异构酶复合物 -ATP 水解; 分子功能有碳水化合物衍生物的结合、β-N- 乙酰氨基己糖苷酶活性、拓扑异构酶 II 活性、催化活性、谷氨酰胺作为氨基氮供应源的碳 - 氮连接酶活性、水解酶活性、几丁质酶活性、水解酶活性 - 水解糖化合物和几丁质结合; 生物学过程有氨基聚糖代谢过程和几丁质分解代谢过程 (图 4B)。



注: A. 利用 STRING 软件预测出 38 种蛋白与 *LACTB* 存在相互作用关系; B. 使用 DAVID 数据库对 *LACTB* 及其相互作用的 38 种蛋白进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析。其中, 富集于“催化活性”分子功能的蛋白有 ATP13A1、C3AR1、CHI3L1、CHI3L2、CHIA、CHIT1、CPSF3L、ECHI、FAH2、GPX3、HEXA、HEXB、*LACTB*、LPL、MTR、NME4、OVGP1、PITRM1、PPM1L、QRS1、TOP2A、TOP2B; 富集于“水解酶活性”分子功能的蛋白有 ATP13A1、C3AR1、CHI3L1、CHI3L2、CHIA、CHIT1、CPSF3L、FAH2、HEXA、HEXB、*LACTB*、LPL、OVGP1、PITRM1、PPM1L、TOP2A、TOP2B。

图 4 *LACTB* 相互作用蛋白分析和 GO 分析
Fig 4 Analysis the proteins interacted with *LACTB* and GO analysis

3 讨论

本研究通过使用 Kaplan-Meier Plotter 软件作 Kaplan-Meier 生存曲线分析,并挖掘 TCGA 数据库作 Cox 生存风险比例模型分析,发现 *LACTB* 的低表达与胃癌患者不良预后有关。通过 *LACTB* 相互作用蛋白分析和 GO 分析,发现 *LACTB* 及其相互作用蛋白参与的生物学过程和信号通路主要涉及多糖类降解和脂类生物合成,参与的分子功能和细胞学组分与各类酶的作用活性有关。

LACTB 低表达预示患者不良预后的研究在乳腺癌、神经胶质瘤和肠癌中均有报道^[8-10]。其中机制研究^[10]发现, *LACTB* 可以直接结合到 p53 蛋白的 C 端,通过阻止 MDM2 (mouse double minute 2 homolog) 与 p53 的相互作用来抑制 p53 的降解,进而发挥抑制肠癌细胞增殖的功能。*LACTB* 还可通过磷脂酰丝氨酸脱羧酶 (phosphatidylserine decarboxylase, PISD)-溶血磷脂酰乙醇胺 (lysophosphatidylethanolamines, LPE) / 磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamines, PEPE) 信号轴抑制线粒体磷脂的生物合成过程,进而发挥抑制乳腺癌细胞增殖的作用^[18]。肿瘤细胞的快速生长不仅需要丰富的核苷酸来合成 DNA,还需要磷脂用于细胞膜结构的生物合成^[9]。

LACTB 是线粒体膜间隙蛋白,在所有脊椎动物体内广

泛分布^[19-20]。前期的研究^[21]已经报道了 *LACTB* 在线粒体膜的组织中的作用。Keckesova 等^[7]研究证实 *LACTB* 在实验组所有正常乳腺组织中均表达,而在 34% ~ 42% 的不同亚型乳腺癌组织中表达缺失;与处于有丝分裂阶段的肿瘤细胞相比, *LACTB* 在处于有丝分裂后期的肿瘤细胞中的表达水平更高;而且在多种肿瘤细胞中,过表达 *LACTB* 不仅可以抑制肿瘤细胞增殖和促进凋亡,还可以诱导肿瘤细胞出现高分化表皮细胞形态,其中,表皮分化标志物上皮钙黏素 (E-cadherin)、细胞角蛋白 8 (cytokeratin 8, CK8)、上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EPCAM) 和 CD24 表达升高,干细胞标志物 CD44 和间质细胞标志物波形蛋白 (vimentin) 和纤维连接蛋白 (fibronectin) 表达降低。LPE 被报道与细胞分化密切相关,而且 LPE 是具有诱导细胞分化作用的磷脂酶 D (phospholipase D, PLD) 的抑制剂; *LACTB* 低表达会促进 LPE 的表达上调,进而可能抑制 PLD 的细胞分化作用^[3]。

本研究揭示了 *LACTB* 低表达与胃癌患者不良预后的关系以及与肿瘤分级之间的相关性,为在临床应用中通过检测 *LACTB* 的表达量而分析胃癌患者的预后提供理论依据。后续还需进行深入的机制研究,探索 *LACTB* 的表达与胃癌细胞恶性表型之间的联系以及 *LACTB* 参与调控胃癌发生发展的分子机制。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36[J]. Nature, 2017, 541(7635): 41-45.
- [4] Enjoji M, Kohjima M, Ohtsu K, et al. Intracellular mechanisms underlying lipid accumulation (white opaque substance) in gastric epithelial neoplasms: a pilot study of expression profiles of lipid-metabolism-associated genes[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(4): 776-781.
- [5] Bandu R, Mok HJ, Kim KP. Phospholipids as cancer biomarkers: mass spectrometry-based analysis[J]. Mass Spectrom Rev, 2018, 37(2): 107-138.
- [6] Guo Y, Ren J, Li X, et al. Simultaneous quantification of serum multi-phospholipids as potential biomarkers for differentiating different pathophysiological states of lung, stomach, intestine, and pancreas[J]. J Cancer, 2017, 8(12): 2191-2204.
- [7] Keckesova Z, Donaher JL, de Cock J, et al. *LACTB* is a tumour suppressor that modulates lipid metabolism and cell state[J]. Nature, 2017, 543(7647): 681-686.
- [8] Zhang J, He Y, Yu Y, et al. Upregulation of miR-374a promotes tumor metastasis and progression by downregulating *LACTB* and predicts unfavorable prognosis in breast cancer[J]. Cancer Med, 2018. DOI: 10.1002/cam4.1576.
- [9] Li HT, Dong DY, Liu Q, et al. Overexpression of *LACTB*, a mitochondrial protein, that inhibits proliferation and invasion in glioma cells[J]. Oncol Res, 2017. DOI: 10.3727/09650417X15030178624579.
- [10] Zeng K, Chen X, Hu X, et al. *LACTB*, a novel epigenetic silenced tumor suppressor, inhibits colorectal cancer progression by attenuating MDM2-mediated p53 ubiquitination and degradation[J]. Oncogene, 2018. DOI: 10.3727/096504017X15030178624579.
- [11] The Broad Institute of MIT and Harvard. Cancer cell line encyclopedia (CCLE) [EB/OL]. [2018-09-16]. <https://portals.broadinstitute.org/ccle/about>.
- [12] American Type Culture Collection (ATCC). ATCC cell lines[EB/OL]. [2018-09-16]. <https://www.atcc.org/>.
- [13] Szasz AM, Lanczky A, Nagy A, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1 065 patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49322-49333.
- [14] National Human Genome Research Institute. The cancer genome atlas (TCGA) [EB/OL]. [2018-09-16]. <https://cancergenome.nih.gov/>.
- [15] Camp RL, Dolled-Filhart M, Rimm DL. X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21): 7252-7259.
- [16] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(Database issue): D447-D452.
- [17] Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57.
- [18] Eriksson O, Lalowski M, Lindholm D. Commentary: *LACTB* is a tumour suppressor that modulates lipid metabolism and cell state[J]. Front Physiol, 2017, 8: 396.
- [19] Peitsaro N, Polianskyte Z, Tuimala J, et al. Evolution of a family of metazoan active-site-serine enzymes from penicillin-binding proteins: a novel facet of the bacterial legacy[J]. BMC Evol Biol, 2008, 8: 26.
- [20] Smith TS, Southan C, Ellington K, et al. Identification, genomic organization, and mRNA expression of *LACTB*, encoding a serine β -lactamase-like protein with an amino-terminal transmembrane domain[J]. Genomics, 2001, 78(1/2): 12-14.
- [21] Polianskyte Z, Peitsaro N, Dapkunas A, et al. *LACTB* is a filament-forming protein localized in mitochondria[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(45): 18960-18965.

[收稿日期] 2018-02-09

[本文编辑] 崔黎明

