

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.025

氨基酸转运载体 ASCT2 和 LAT1 在胃癌组织的表达及其临床价值 *

陆 健 朱颖炜[△] 龚 镭 王小云 张丽莉

(南京医科大学附属无锡市第二人民医院消化内科 江苏 无锡 214000)

摘要 目的:研究 ASC 型氨基酸转运体 2(ASCT2)和 L 型氨基酸转运体 1(LAT1)在胃癌组织中的表达情况,并探讨其临床价值。**方法:**收集 70 例进展期胃癌组织以及相对应的肿瘤旁组织,采用免疫组化方法检测 ASCT2 和 LAT1 在相应组织中的表达水平,并研究其表达与患者临床病理参数和预后的相关性。**结果:**与癌旁组织相比,胃癌组织中 ASCT2 或 LAT1 的高表达率均有统计学差异,但其各自的表达率与癌旁组织相比无明显差异。LAT1 和 ASCT2 在胃癌组织中的共表达率与癌旁组织相比有明显统计学差异。胃癌组织中 ASCT2 高表达与肿瘤体积、T 分期、N 分期、TNM 分期和 Ki-67 指数显著相关;LAT1 的高表达与肿瘤体积、N 分期和 TNM 分期相关。胃癌组织中 ASCT2 与 LAT1 共表达与肿瘤体积、T 分期、N 分期、TNM 分期和 Ki-67 指数显著相关。胃癌组织中 ASCT2 和 LAT1 的高表达呈正相关。胃癌组织中 ASCT2 高表达、LAT1 高表达及 ASCT2 与 LAT1 共表达与患者不良预后有关。**结论:**胃癌组织中 ASCT2 高表达、LAT1 高表达以及 ASCT2 与 LAT1 共表达提示患者预后不良,有一定临床价值。

关键词:胃癌;ASCT2;LAT1;诊断;预后

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)23-4515-07

The Clinical Value of Amino Acid Transporters ASCT2 and LAT1 in Gastric Cancer*

LU Jian, ZHU Ying-wei[△], GONG Lei, WANG Xiao-yun, ZHANG Li-li

(Department of Gastroenterology, The Affiliated Wuxi No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University,
Wuxi, Jiangsu, 214000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the expression of ASCT2 and LAT1 protein in gastric cancer tissues and analyze its clinical value. **Methods:** The expression of ASCT2 and LAT1 in 70 cases of advanced gastric cancer tissues and its adjacent tissues were detected by immunohistochemistry, and the relationship between the expression and the clinical characteristics and prognosis of patients with gastric cancer was analyzed. **Results:** Compared with the paracancerous tissues, the high expression rates of ASCT2 or LAT1 in gastric cancer tissues were statistically different, but there was no significant difference in their respective expression rates in gastric cancer tissues compared with the paracancerous tissues. The coexpression rate of LAT1 and ASCT2 in gastric cancer tissues was significantly different from that in adjacent tissues. The high expression of ASCT2 was significantly correlated with tumor size, depth of invasion, lymph node metastasis, TNM stage and Ki-67 index, while the high expression of LAT1 was only correlated with tumor size, lymph node metastasis and TNM stage. The coexpression of ASCT2 and LAT1 was significantly correlated with tumor size, depth of invasion, lymph node metastasis, TNM stage and Ki-67 index. The high expression of ASCT2 in gastric cancer tissues was significantly correlated with the high expression of LAT1 in gastric cancer tissues. The high expression of ASCT2 or LAT1 in gastric cancer tissues and the coexpression of ASCT2 and LAT1 in gastric cancer tissues were related to the poor prognosis. **Conclusion:** The high expression of ASCT2 or LAT1 and the coexpression of ASCT2 and LAT1 in gastric cancer tissues were associated with poor prognosis in patients with gastric cancer, which has some practical value.

Key words: Gastric cancer; ASCT2; LAT1; Diagnosis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)23-4515-07

前言

胃癌是一种预后较差的恶性侵袭性疾病。在世界范围内,

胃癌是导致癌症相关死亡的主要原因,在我国,胃癌的发病率排在所有恶性肿瘤的第二位^[1,2]。恶性肿瘤由于生长迅速,比非恶性肿瘤需要更多的营养。氨基酸是细胞必需的营养素,是肿

* 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81500467);省六大人才高峰项目(WSN-220);无锡市卫生计生科研面上项目(MS201720);

无锡市重点学科(DXK002);无锡市院士工作站(CYR1705)

作者简介:陆健(1980-),男,博士,副主任医师,主要研究方向:肿瘤能量代谢,E-mail:ljhaimen@163.com

[△] 通讯作者:朱颖炜(1975-),男,博士,硕士研究生导师,副主任医师,副教授,主要研究方向:消化道早期癌症诊疗,

E-mail:13961862526@163.com,电话:13961862526

(收稿日期:2020-02-06 接受日期:2020-03-06)

瘤快速生长的重要能量来源之一^[3-5]。细胞外的氨基酸需要通过细胞膜上相应的氨基酸转运载体才能进入细胞内,所以氨基酸转运载体与肿瘤细胞的快速增殖和转移关系密切^[6,7]。

在这些氨基酸转运载体中,ASC 型氨基酸转运体 2(System alanine-serine-cysteine amino acid transporter-2,ASCT2)和 L 型氨基酸转运体 1(L-amino acid transporter 1,LAT1)被证明在恶性肿瘤的生长、存活中起到重要作用,两者有协同效应^[8]。ASCT2 是一种 Na⁺ 依赖性转运蛋白,主要负责转运多种小分子中性氨基酸,如谷氨酰胺、亮氨酸和异亮氨酸。其在多种肿瘤中高表达,如乳腺癌、结肠癌、肺癌、黑色素瘤、前列腺癌、胰腺癌、肝癌及食管鳞癌^[9-17]。LAT1 是一种 L 型氨基酸转运体,负责转运多种必需氨基酸,包括亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、蛋氨酸和组氨酸等。LAT1 在多种恶性肿瘤组织及细胞中高表达^[18-20]。不少研究表明,ASCT2 和 LAT1 为肿瘤生长提供必需的氨基酸,并协同作用激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路促进肿瘤增殖^[21]。ASCT2 和 LAT1 在多种恶性肿瘤的生长转移中起到关键作用^[22-24]。

有一些研究发现 ASCT2 及 LAT1 在胃癌组织和胃癌细胞系中表达上调^[25,26],但是这两种蛋白在胃癌组织的表达情况与临床特征及预后的关系尚不十分明确,目前还没有研究探讨两者在胃癌组织中共表达的临床价值。本研究探讨了 ASCT2 和 LAT1 在胃癌组织中的表达情况,分析了两者的各自的高表达及两者共表达与患者临床特征及预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 患者资料

我们分析了 70 例接受进展期胃癌切除术患者的肿瘤组织及癌旁组织标本。标本由南京鼓楼医院病理科提供,患者住院时间为 2012.12-2013.07。入组患者在手术前无放疗和化疗史。组织标本采集方法为:选取胃癌切除标本边缘处作为肿瘤组织,选取距离肿瘤组织边界至少 5 cm 处作为癌旁组织。患者由 48 位男性及 22 位女性组成,年龄从 32 岁到 82 岁,平均数为 61.2 岁。肿瘤临床特征符合世界卫生组织(WHO)分类标准^[27],病理分期参照国际癌症控制联盟 TNM 指南,第 7 版版本^[28]。术后临床数据来源于住院病历。手术日期作为术后生存率计算的第一天。随访时间从 13 个月 60 个月,中位随访时间为 35 个月。

1.2 免疫组化染色

试剂采用兔抗人 ASCT2 抗体(ab84903),兔抗人 LAT1 抗体(ab85226):Abcam 公司;SP 检测试剂盒:北京中杉金桥生物技术有限公司。将 70 例肿瘤组织及癌旁组织石蜡蜡块切片,应用免疫组化 SP 法,其中将兔抗人 ASCT2 抗体 1:300 稀释,兔抗人 LAT1 抗体 1:100 稀释后分别用于检测 ASCT2 及 LAT1。免疫组化染色具体步骤参照相关文献^[29]。染色结果由病理科医师判定,在显微镜下对免疫组化结果分级。分级标准^[30]参考细胞显色强度及阳性细胞比例,分为 4 个等级:"-"为完全无细胞染色;"+"为小于 30%的细胞弱、中等染色;"++"为 30%以上细胞强染色或 30%-60%细胞中等程度染色;"+++"大于 60%的细胞强染色。 "-" 和 "+" 定义为低表达组,"++"和 "+++" 定义为高表达组。

1.3 统计分析

采用 Chi-square test 检验两个分类变量之间的关系。应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。总生存期(Overall survival, OS)定义为从肿瘤切除到任何原因引起死亡的时间。无进展生存期(Progression-free survival,PFS)定义为从肿瘤切除到肿瘤发展或死亡时间。采用 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 ASCT2 和 LAT1 在进展期胃癌组织和癌旁组织中的表达情况

对 70 例胃癌组织行免疫组化分析,ASCT2 及 LAT1 主要在细胞膜上表达。在 70 个样本中,ASCT2 表达率为 77.1%(54/70),在这 54 个病人中 ASCT2 高表达的为 66.7%(36/54),低表达的为 33.3%(18/54);LAT1 表达率为 74.2%(52/70),在这 52 个病人中 LAT1 高表达的为 51.9%(27/52),低表达的为 48.1%(25/52)。LAT1 和 ASCT2 共表达率为 58.6%(41/70)。图 1 显示 ASCT2 与 LAT1 在胃癌组织与癌旁组织中的免疫组化染色情况。统计分析显示胃癌组织中 ASCT2 高表达率与癌旁组织相比有统计学差异($P<0.0001$)(图 2A),但其表达率与癌旁组织相比无明显差异($P=0.0963$)(图 2B)。同样,LAT1 在胃癌组织中的高表达率与癌旁组织相比有统计学差异($P<0.0001$)(图 2C),其表达率与癌旁组织相比无明显差异($P=0.0730$)(图 2D)。但是,LAT1 和 ASCT2 在胃癌组织中的共表达率与癌旁组织相比有明显统计学差异($P=0.0001$)(图 2E、F)。

2.2 胃癌组织中 ASCT2 和 LAT1 的表达与患者临床病理参数的关系

胃癌组织中 ASCT2 高表达与患者的年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤分化程度均无显著相关性($P>0.05$),与肿瘤体积($P<0.05$)、T 分期 ($P<0.05$)、N 分期 ($P<0.05$)、TNM 分期 ($P<0.05$)和 Ki-67 指数($P<0.01$)显著相关。LAT1 的高表达与患者年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤分化程度、T 分期及 Ki-67 指数无显著相关性($P>0.05$),与肿瘤体积($P<0.01$)、N 分期($P<0.05$)和 TNM 分期 ($P<0.05$)有相关性。胃癌组织中 ASCT2 与 LAT1 共表达与患者的年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤分化程度均无显著相关性($P>0.05$),与肿瘤体积($P<0.01$)、T 分期($P<0.01$)、N 分期($P<0.0001$)、TNM 分期($P<0.001$)和 Ki-67 指数($P<0.05$)显著相关。见表 1。我们进一步分析了胃癌组织中 ASCT2 高表达和 LAT1 高表达的相关性,表 2 结果显示:两者呈正相关($P<0.001$)。

2.3 ASCT2 和 LAT1 表达情况与患者预后的关系

所有患者随访 13~60 个月,中位数 35 个月,失访 6 例,失访率 8.6%。Kaplan-Meier 法生存分析结果显示 ASCT2 高表达导致胃癌患者预后不良,可降低胃癌患者总生存率($P=0.0291$)(图 3A),同时降低患者无进展生存率($P=0.0206$)(图 3B)。同样,LAT1 高表达也导致胃癌患者预后不良,可降低患者总生存率($P=0.0245$)(图 3C)及无进展生存率($P=0.0235$)(图 3D)。接下来,我们分析了 ASCT2 和 LAT1 共表达与胃癌患者生存期的关系。图 4 显示了 ASCT2 和 LAT1 双阳性表达患者及非双阳性表达患者的 Kaplan-Meier 生存曲线,结果显示:ASCT2 和 LAT1 双阳性表达的患者与对照组患者相比,总生存率($P=0.0216$)及无进展生存率($P=0.0341$)降低。

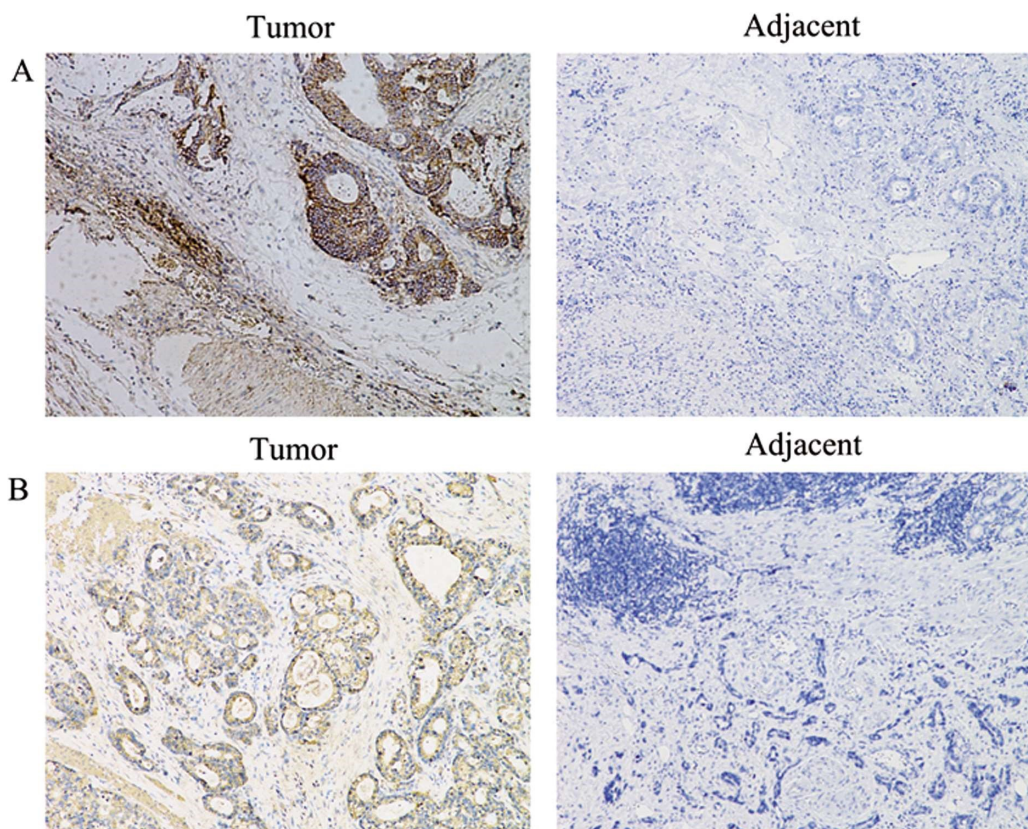


图1 免疫组化染色显示了ASCT2和LAT1在组织中的表达情况(100×)
(A)ASCT2和(B)LAT1在胃癌组织和癌旁组织中的免疫组化染色情况

Fig. 1 Immunohistochemical staining showed ASCT2 and LAT1 expression in tissues in a 100 × magnification.

Immunohistochemical staining of ASCT2(A) and LAT1 (B) in gastric cancer tissues and adjacent tissues

3 讨论

快速生长的恶性肿瘤需要摄取更多的能量,活跃的氨基酸代谢是恶性肿瘤的重要特点之一。氨基酸及其代谢过程中的中间产物可以促进恶性肿瘤增殖、侵袭及血管生成^[31-34]。因此,在氨基酸代谢中担任重要角色的氨基酸转运载体在多种恶性肿瘤组织和细胞中表达上调。

大多数氨基酸转运载体分布在细胞膜上,主要负责转运营养、神经递质、跨细胞膜的激素、药物和毒素。目前已经报道了400多种氨基酸转运载体,这些转运载体主要参与小分子的吸收,例如细胞吸收营养和代谢产物,吸收及清除神经递质,以及药物在体内的分布和排泄。由于氨基酸转运载体在许多恶性肿瘤中出现适应性上调,因此,部分氨基酸转运载体可以作为临床诊断和判断预后的标志物,并且可能成为潜在的治疗靶点。

在这些氨基酸转运载体中,ASCT2和LAT1的高表达水平与肿瘤生长、血管生成和转移相关。许多研究结果显示ASCT2在不同恶性肿瘤中表达上调。Ze Zhang^[35]等应用免疫组化法发现ASCT2在头颈部鳞状细胞癌组织中表达上调,其表达程度越高,细胞分化越差,淋巴结转移率越高。同时,高表达ASCT2还导致患者预后不佳,可降低患者的总体生存率和无进展生存率。HUIMING GUO等^[36]通过免疫组化的方法检测了104例卵巢上皮癌组织和癌旁组织中ASCT2的表达情况,结果发现59.62%(62/104)的卵巢细胞癌组织中高表达ASCT2,

并且其高表达与血清CA125及肿瘤分期有关,同时,其高表达还与ki67指数及CD34指数呈正相关,提示ASCT2高表达可加速肿瘤细胞增殖及促进血管生成。同样,也有许多研究表明LAT1在多种肿瘤中高表达。Maihulan Maimaiti等^[20]检测了膀胱癌组织中LAT1的表达情况,结果发现肿瘤组织中LAT1表达较癌旁组织明显上调,并且其高表达与肿瘤浸润深度及肿瘤分期有关。生存分析研究表明LAT1高表达可降低患者总体生存率及无进展生存率。单变量分析也提示LAT1表达上调导致膀胱癌患者预后不良。Kosuke Higuchi等^[37]分析了92例肾细胞癌组织及正常肾脏组织中LAT1的表达情况,结果表明LAT1在97.8%(90/92)的肿瘤组织中出现表达,作者进一步将这92例分为LAT1高表达组(34例)和低表达组(56例),统计分析表明LAT1高表达可促进肿瘤血管生成,并与肿瘤浸润深度有关。Kaplan-Meier生存分析表明LAT1高表达可缩短患者总体生存期及无进展生存期。进一步的单因素分析表明LAT1高表达与患者预后不良有关,同时多因素分析证实LAT1可以作为肾细胞癌患者总生存期及无进展生存期的独立预后指标。

研究表明,谷氨酰胺主要通过ASCT2从细胞外进入细胞内,细胞内高浓度的谷氨酰胺再通过LAT1与细胞外的必须氨基酸进行交换,进入细胞内的必须氨基酸可活化mTOR信号通路,调节肿瘤细胞的能量代谢,促进其增殖^[38]。ASCT2和LAT1这种协同作用在恶性肿瘤的生长中起到重要作用。有不少研究表明ASCT2和LAT1在恶性肿瘤组织及细胞中共表

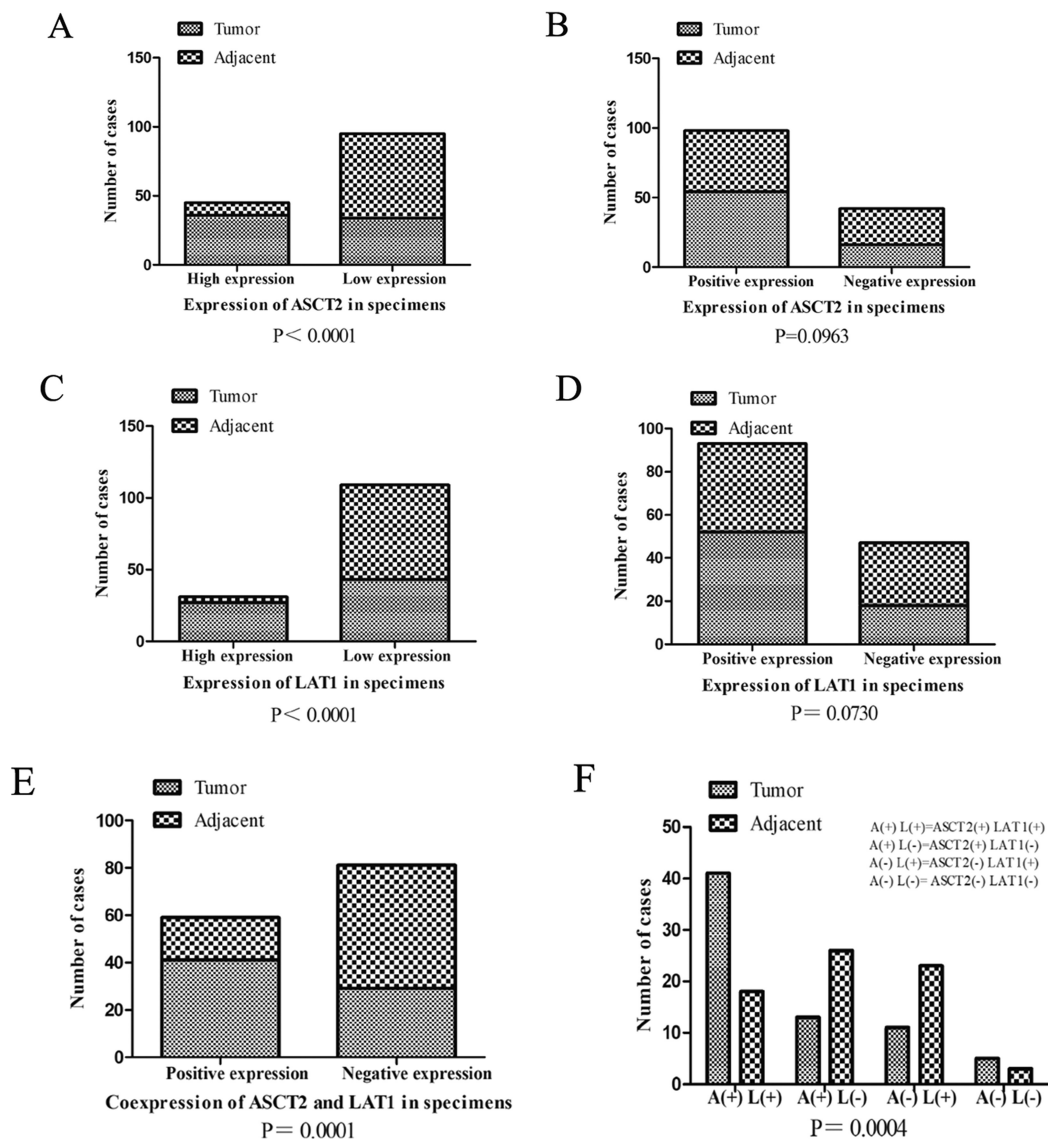


图2 ASCT2和LAT1在肿瘤组织和癌旁组织中的表达差异情况。ASCT2(A)和LAT1(C)在胃癌组织中高表达,与癌旁组织相比有统计学差异; ASCT2(B)和LAT1(D)在胃癌组织中的阳性表达情况与癌旁组织相比无统计学差异。

图E、F: ASCT2和LAT1在胃癌组织中双阳性表达情况与癌旁组织相比有统计学差异。

Fig. 2 The difference of ASCT2 and LAT1 expression in tumor tissues and paracancerous tissues. The expression of ASCT2 (A) and LAT1 (C) in gastric cancer tissues was higher than that in adjacent tissues; There was no significant difference in the positive expression of ASCT2(B) and LAT1(D) between gastric cancer tissues and adjacent tissues. E,F: The co expression of ASCT2 and LAT1 in gastric cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues.

达,且其高表达呈正相关。HIROAKI HONJO 等^[17]通过免疫组化的方法分析了157例食管鳞状细胞癌组织及癌旁正常组织中ASCT2和LAT1的表达情况。结果显示ASCT2和LAT1的共表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、血管浸润、肿瘤分期和CD98表达显著相关。ASCT2和LAT1双阳性表达组与非双阳性表达组相比预后更差,总体生存期及无进展生存期均缩短。这些结果表明ASCT2和LAT1的共表达可能与肿瘤增殖、转移及不良预后有关。Tomohiro Yazawa 等^[19]也运用免疫组化的方法研究了222例肺腺癌组织及癌旁正常组织中ASCT2和LAT1的表达情况。结果表明ASCT2和LAT1在肿瘤组织中的表达呈正相关,且其共表达与T分期、N分期、血管浸润、肿瘤分期、Ki67表达和CD98表达明显相关。生存分析结果显示:ASCT2和LAT1双阳性表达组与ASCT2单阳性组、LAT1单

阳性组及双阴性组相比预后显著变差,总体生存期及无进展生存期明显缩短。这些结果表明ASCT2和LAT1的合作可能导致癌症早期的扩散、侵袭和不良预后。作者更进一步应用多因素分析,证实ASCT2和LAT1共表达可作为肺腺癌患者不良预后的独立预测指标。

本研究中通过免疫组化的方法研究了胃癌组织和癌旁组织中ASCT2和LAT1的表达情况。结果表明ASCT2和LAT1在胃癌组织中的表达均上调。我们根据ASCT2在组织中的表达情况,将其分为高表达组与低表达组。统计结果表明:胃癌组织中ASCT2高表达率与癌旁组织相比有显著差异。但是如果根据ASCT2的表达情况单纯将其分为表达阳性组及表达阴性组,胃癌组织中ASCT2的表达率和癌旁组织相比无统计学差异。LAT1在组织中的表达情况也是如此。我们进一步将患者分

表 1 胃癌组织中 ASCT2 和 LAT1 表达情况与患者临床病理特征的关系
Table 1 Relationship between ASCT2 and LAT1 expression and clinicopathological features of gastric cancer

Variables	ASCT2		P*	LAT1		P*	ASCT2 + LAT1		P*
	High (n = 36)	Low(n = 34)		High (n = 27)	Low(n= 43)		Positive (n = 41)	Negative(n = 29)	
Age (years)									
≤ 60	13	10	0.6162	10	13	0.6072	16	7	0.2100
>60	23	24		17	30		25	22	
Gender									
Male	28	20	0.1230	18	30	0.7973	25	23	0.1235
Female	8	14		9	13		16	6	
Diameter (cm)									
≤ 5	14	22	0.0352	7	29	0.0012	15	21	0.0039
>5	22	12		20	14		26	8	
Location									
Distal third	30	25	0.3888	20	35	0.5541	29	26	0.0779
Middle or proximal third	6	9		7	8		12	3	
Differentiation									
Middle/well differential	6	10	0.2599	5	11	0.5692	10	6	0.7795
Poorly differential	30	24		22	32		31	23	
Location invasion									
T1, T2	10	20	0.0151	9	21	0.2252	11	19	0.0016
T3, T4	26	14		18	22		30	10	
Lymph node metastasis									
No	8	24	0.0224	7	25	0.0132	8	24	<0.0001
Yes	28	20		20	18		33	5	
TNM stage									
I, II	7	15	0.0390	4	18	0.0197	6	16	0.0005
III, IV	29	19		23	25		35	13	
Ki-67									
Low	9	20	0.0071	10	19	0.6234	12	17	0.0258
High	27	14		17	24		29	12	

Note: The statistical method is Chi-square test.

为 ASCT2 和 LAT1 双阳性共表达组与非双阳性表达组,结果显示两者在胃癌组织中的共表达率较癌旁组织有明显升高,有统计学差异。通过分析 ASCT2 和 LAT1 的表达与患者临床病理参数的关系,我们发现:ASCT2 高表达和 ASCT2/LAT1 共表达与患者的年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤分化程度无显著相关,与肿瘤体积、T 分期、N 分期、TNM 分期和 Ki-67 指数显著相关。而 LAT1 的高表达仅与肿瘤体积、N 分期和 TNM 分期有相关性。我们进一步分析了 ASCT2 和 LAT1 的相关性,结果表明二者在胃癌组织中的高表达水平呈正相关。这些结果和 ASCT2/LAT1 在其他肿瘤中的表达情况相类似,提示 ASCT2/LAT1 的

表达具有相关性,其共表达与单纯 ASCT2 或 LAT1 高表达有相同的临床价值。我们分别对 ASCT2 高表达和 LAT1 高表达进行累积生存时间分析,结果表明两者在胃癌组织中的高表达均与患者的不良预后有关,可同时缩短患者的总生存期和无进展生存期。我们进一步分析了 ASCT2 和 LAT1 共表达与胃癌患者生存期的关系。结果也显示 ASCT2 和 LAT1 双阳性共表达组及非双阳性表达组相比,预后更差,其总生存率和无进展生存率均降低。这些表明 ASCT2/LAT1 共表达具有和单纯 ASCT2 或 LAT1 高表达相同的预后判断价值。

综上所述,ASCT2 和 LAT1 在胃癌的生长转移中起到一定

表 2 胃癌组织中 ASCT2 高表达和 LAT1 高表达的相关性

Table 2 Correlation between high expression of ASCT2 and LAT1 in gastric cancer tissues

		ASCT2		P
LAT1		High	Low	
High	21	6	27	<0.001
Low	15	28	43	
Total	36	34	70	

Note: The statistical method is Chi-square test.

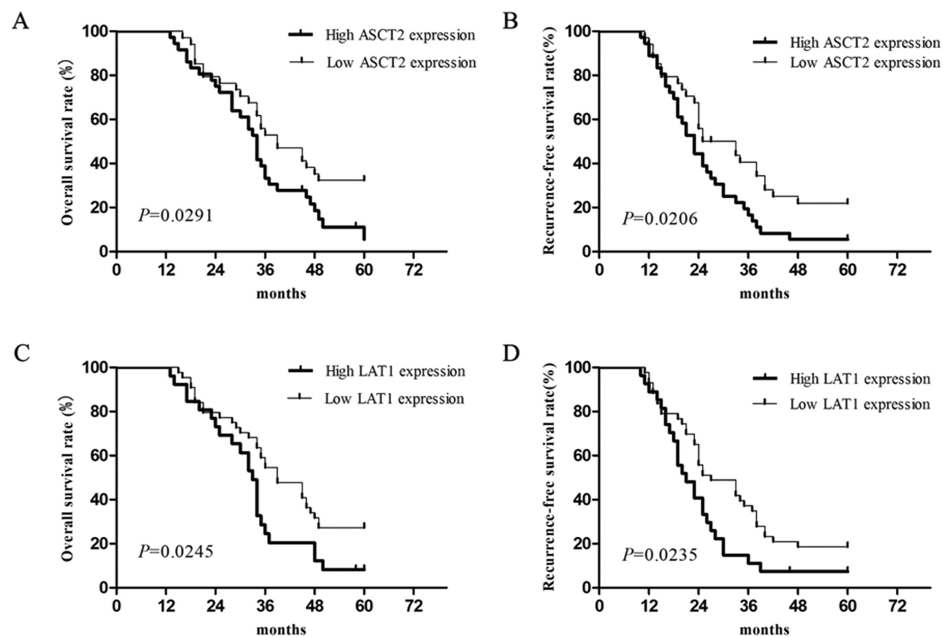


图 3 胃癌组织中 ASCT2 和 LAT1 表达强度与患者预后的关系。ASCT2 高表达导致患者总生存期(A)及无进展生存期(B)缩短;

LAT1 高表达导致患者总生存期(C)及无进展生存期(D)缩短

Fig. 3 The relationship between the expression level of ASCT2 and LAT1 in gastric cancer tissues and the prognosis of patients. High expression of ASCT2 is associated with a shorter overall survival time (A) and lower recurrence-free survival time (B) High expression of LAT1 is associated with a shorter overall survival time (C) and lower recurrence-free survival time (D)

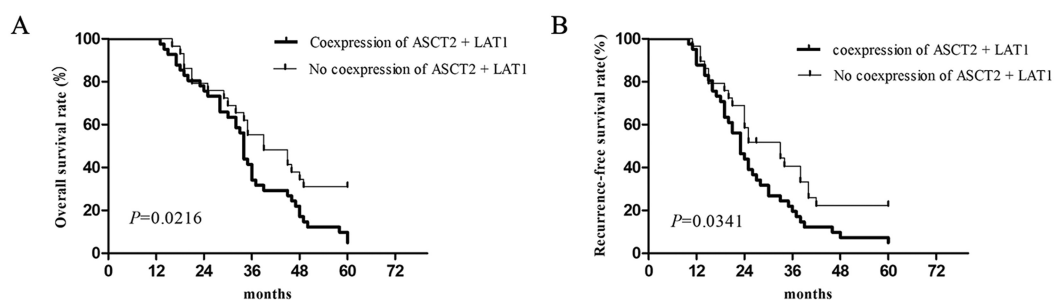


图 4 胃癌组织中 ASCT2 和 LAT1 共表达与患者预后的关系。ASCT2 和 LAT1 共表达可导致患者总生存期(A)及无进展生存期(B)缩短

Fig. 4 The relationship between the co expression of ASCT2 and LAT1 in gastric cancer tissues and the prognosis of patients.

The co expression of ASCT2 and LAT1 is associated with a shorter overall survival time (A) and lower recurrence-free survival time (B)

作用,其各自独立的高表达或两者共表达均与胃癌患者不良预后有关。因此,ASCT2 和 LAT1 可能成为进展期胃癌诊断和预后的分子标志物以及潜在的治疗靶点,有一定临床价值。

参考文献(References)

- [1] Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 7-30
- [2] Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, et al. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 239-248
- [3] Altman BJ, ZE Stine, et al. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(11): 749
- [4] Pavlova NN, CB. Thompson. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 27-4
- [5] Hensley CT, AT Wasti, R.J. DeBerardinis. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities[J]. J Clin Invest, 2013, 123(9): 3678-3684

- [6] Hayase S, Kumamoto K, Saito K, et al. L-type amino acid transporter 1 expression is upregulated and associated with cellular proliferation in colorectal cancer[J]. *Oncol. Lett*, 2017, 14: 7410-7416
- [7] Cormerais Y, Massard PA, Vucetic M, et al. The glutamine transporter ASCT2 (SLC1A5) promotes tumor growth independently of the amino acid transporter LAT1 (SLC7A5) [J]. *J. Biol. Chem*, 2018, 293: 2877-2887
- [8] Fuchs BC, Bode BP. Amino acid transporters ASCT2 and LAT1 in cancer: partners in crime?[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 15: 254-266
- [9] Timmerman LA, Holton T, Yuneva M, et al. Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(4): 450-65
- [10] van Geldermalsen M, Wang Q, Nagarajah R, et al. ASCT2/SLC1A5 controls glutamine uptake and tumour growth in triple-negative basal-like breast cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(24): 3201-8
- [11] Huang F, Zhao Y, Zhao J, et al. Upregulated SLC1A5 promotes cell growth and survival in colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 6006-14
- [12] Hassanein M, Qian J, Hoeksema MD, et al. Targeting SLC1a5-mediated glutamine dependence in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(7): 1587-97
- [13] Wang Q, Beaumont KA, Otte NJ, et al. Targeting glutamine transport to suppress melanoma cell growth[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(5): 1060-1071
- [14] Wang Q, Hardie RA, Hoy AJ, et al. Targeting ASCT2-mediated glutamine uptake blocks prostate cancer growth and tumour development[J]. *J Pathol*, 2015, 236(3): 278-89
- [15] Kaira K, Sunose Y, Arakawa K, et al. Clinicopathological significance of ASC amino acid transporter-2 expression in pancreatic ductal carcinoma[J]. *Histopathology*, 2015, 66(2): 234-43
- [16] Sun HW, Yu XJ, Wu WC, et al. GLUT1 and ASCT2 as Predictors for Prognosis of Hepatocellular Carcinoma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168907
- [17] Honjo H, Kaira K, Miyazaki T, et al. Clinicopathological significance of LAT1 and ASCT2 in patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(4): 381-9
- [18] Cormerais Y, Giuliano S, LeFloch R, et al. Genetic Disruption of the Multifunctional CD98/LAT1 Complex Demonstrates the Key Role of Essential Amino Acid Transport in the Control of mTORC1 and Tumor Growth[J]. *Cancer Res*, 2016, 76: 4481-4492
- [19] Kaira K, Kawashima O, Endoh H, et al. Expression of amino acid transporter (LAT1 and 4F2hc) in pulmonary pleomorphic carcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2018, 09: 020
- [20] Maimaiti M, Sakamoto S, Yamada Y, et al. Expression of L-type amino acid transporter 1 as a molecular target for prognostic and therapeutic indicators in bladder carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 1292
- [21] Kandasamy P, Gyimesi G, Kanai Y. Amino acid transporters revisited: New views in health and disease [J]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43: 752-789
- [22] El-Ansari R, Craze ML, Alfarsi L, et al. The combined expression of solute carriers is associated with a poor prognosis in highly proliferative ER+ breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175: 27-38
- [23] Honjo H, Kaira K, Miyazaki T, et al. Clinicopathological significance of LAT1 and ASCT2 in patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113: 381-389
- [24] Nikkuni O, Kaira K, Toyoda M, et al. Expression of Amino Acid Transporters (LAT1 and ASCT2) in Patients with Stage III/IV Laryngeal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21: 1175-1181
- [25] Ye J, Huang Q, Xu J, et al. Targeting of glutamine transporter ASCT2 and glutamine synthetase suppresses gastric cancer cell growth [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144: 821-833
- [26] Wang J, Fei X, Wu W, et al. SLC7A5 Functions as a Downstream Target Modulated by CRKL in Metastasis Process of Gastric Cancer SGC-7901 Cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0166147
- [27] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76: 182-188
- [28] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind. International Union against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours [M]. 7th edition, Wiley-Liss, New York, 2010, 73-76
- [29] Honjo H, Kaira K, Miyazaki T, et al. Clinicopathological significance of LAT1 and ASCT2 in patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113: 381-389
- [30] Lu J, Chen M, Tao Z, et al. Effects of Targeting SLC1A5 on inhibiting gastric cancer growth and tumor development in vitro and in vivo[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 76458-76467
- [31] Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 749
- [32] Pavlova NN, Thompson CB. Thompson, The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47
- [33] Li L, Meng Y, Li Z, et al. Discovery and development of small molecule modulators targeting glutamine metabolism [J]. *European journal of medicinal chemistry*, 2018, 163: 215-242
- [34] Wu C, Chen L, Jin S. Glutaminase inhibitors: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28: 823-835
- [35] Zhang Z, Liu R, Shuai Y, et al. ASCT2 (SLC1A5)-dependent glutamine uptake is involved in the progression of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122: 82-93
- [36] Guo H, Xu Y, Wang F, et al. Clinical associations between ASCT2 and p mTOR in the pathogenesis and prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40: 3725-3733
- [37] Higuchi K, Sakamoto S, Ando K, et al. Characterization of the expression of LAT1 as a prognostic indicator and a therapeutic target in renal cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 16776
- [38] Saarinen I, Jambor I, Kim M, et al. Correlation between F-1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (F-fluciclovine) uptake and expression of alanine-serine-cysteine-transporter 2 (ASCT2) and L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in primary prostate cancer[J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9: 50
- [39] Yazawa T, Shimizu K, Kaira K, et al. Clinical significance of coexpression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and ASC amino acid transporter 2 (ASCT2) in lung adenocarcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7: 1126-1139