

网络出版时间: 2021-11-25 7:08 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20211124.1046.015.html>

调控 ABCG2 对胃癌细胞迁移的机制研究

于超 王亦高 杨天徐 龙张震

摘要 目的 探究 ATP 结合盒转运蛋白亚家族 G2 (ABCG2) 基因对人胃癌细胞的影响,并探讨其可能的机制。方法 收集表皮生长因子 2 (HER2) 阳性的病理标本 84 例,免疫组化检测 ABCG2 蛋白表达,并分析其临床病理特征。慢病毒转染 HER2 阳性的胃癌细胞株 NCI-N87 和 MKN-7 构建稳转细胞株模型; RT-PCR、Western blot 和免疫荧光检测转染效率和 ABCG2 的表达;划痕实验观察 ABCG2 对细胞迁移能力的影响; Western blot 检测 HER2、PI3K/Akt 信号通路蛋白表达。结果 在 84 例病理标本中,ABCG2 阳性 60 例 (71.4%) 阴性 24 例 (28.6%), HER2 与 ABCG2 双阳性对胃癌的分化程度和后期治疗有密切关系;与 Cell 组和 LV5NC 组相比, LV5-homo 组 ABCG2 的 mRNA 和蛋白表达水平升高 ($P < 0.01$)。与 Cell 组和 LV5NC 组相比, LV5-homo 组信号通路中 HER2、PI3K 和 Akt 磷酸化 (P-Akt) 表达水平升高 ($P < 0.05$)。与 Cell 组和 LV5NC 组相比, LV5-homo 组 ABCG2 表达增加促进胃癌细胞的迁移 ($P < 0.05$)。结论 ABCG2 广泛表达于 HER2 阳性的胃癌细胞中,且与胃癌的转移、分化程度及 TNM 分期密切相关; ABCG2 通过向上调节 HER2-PI3K/Akt 通路,促进胃癌细胞的迁移,影响通路中关键蛋白的表达,为胃癌耐药机制研究提出了新思路。

关键词 胃癌; ABCG2; HER2-PI3K/Akt; 迁移; 耐药

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)12-1925-07
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.12.015

ATP 结合盒转运蛋白亚家族 G2 (ABCG2) 是编码人类肿瘤多药耐药的 ABC 运输超家族成员之一, ABCG2 蛋白最初是在乳腺癌耐药细胞系中发现的,故又称为乳腺癌耐药蛋白, ABCG2 自发现以来,一直是研究的热点,最新研究^[1-2]表明 ABCG2 蛋白与多种肿瘤包括胃癌的耐药性相关。研究^[3]表明 ABCG2 的表达上调可以使药物外排增加导致细胞耐药。尽管 Wang et al^[4] 研究表明,在多发性骨髓瘤中, PI3K/Akt 信号通路可以调控 ABCG2 活性,但具

体机制不明。PI3K/Akt 信号通路在促进癌细胞的生长、增殖、迁移等周期方面具有重要作用,也对细胞多药耐药产生影响^[5-6]。人类表皮生长因子 2 (HER2) 作为转录调控的重要因子,在信号转导中扮演重要角色,调节细胞的增殖、分化、侵袭和转移等功能^[7-8]。前期研究^[9]表明干扰胃癌细胞 HER2 表达后,可以增加胃癌对一线化疗药物奥沙利铂的敏感性,干扰 HER2 后, PI3K、Akt 和 ABCG2 表达下降。该研究旨在探讨是否存在 HER2-PI3K/Akt-ABCG2 信号通路,调节 ABCG2 的表达,对胃癌细胞产生影响,进而为下一步对胃癌细胞的耐药机制的研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集该院普外科八病区 2018 年 1 月—2019 年 12 月行胃癌根治手术并经免疫组化病理证实 HER2 阳性及未在术前使用化疗药物的组织样本 84 例。从医院病历系统检索临床资料,回顾性分析,所有患者都经过电话随访,均知情同意,且该研究已经通过医院伦理委员会的许可。

1.2 主要试剂 人胃癌细胞株 NCI-N87 和 MKN-7 细胞(武汉普诺赛公司),胎牛血清(美国 Gibco 公司), RPMI 1640 培养基(美国 HyClone 公司),慢病毒(上海吉玛公司), ABCG2 抗体(美国 Abcam 公司), PV6000 免疫组化试剂盒、DAB 染色试剂盒(北京中杉金桥公司), TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司), PCR 逆转录试剂盒(大连 Takara 公司)。

1.3 主要仪器 无菌细胞操作台(苏州安泰公司),细胞培养箱、低温离心机、酶标仪 1510(美国 Thermo Scientific 公司),低速离心机(湖南湘仪公司),电泳仪(北京六一仪器厂),倒置、正置荧光显微镜(型号: DM3000B、DM4000,德国 Leica 公司),全自动数码凝胶成像系统(型号: ChemiQ4600,上海欧翔公司)。

1.4 方法

1.4.1 免疫组织化学 石蜡包埋标本 4 μ m 连续切片,具体步骤根据试剂盒说明操作。显微镜下观察 HER2 阳性胃癌组织中 ABCG2 蛋白表达情况。

2021-10-06 接收

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(编号: KJ2017A204)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院普外科,合肥 230022

作者简介: 于超,男,硕士研究生;

张震,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhzh36@sina.com

1.4.2 细胞培养 NCI-N87 和 MKN-7 细胞用含 15% 的胎牛血清、100 U/ml 青霉素链霉素的 RPMI 1640 培养基于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。在细胞生长约 80% 融合度时,进行相关实验。

1.4.3 慢病毒设计包装 根据人 ABCG2 基因编码序列,遵循设计原则,设计过表达和干扰慢病毒及相关阴性对照。

1.4.4 细胞转染及免疫荧光测定 选取对数生长期的 NCI-N87 和 MKN-7 细胞,胰酶消化,分别种于 6 孔板中,贴壁后参照慢病毒包装手册进行操作,以感染复数(MOI)等于 10 的指数转染 6 孔板中细胞,培养 24 h 后,加入 2 μl 终浓度为 5 μg/ml 的 polybrene 筛选 1~2 周,37 °C 培养 8~12 h 根据细胞状态换液 1 次。转染 72~96 h 后,通过 GFP 荧光计数法在荧光显微镜下观察 GFP 荧光的表达强度和时间的转染情况。将转染成功各组细胞转移至细胞瓶中继续培养,得到稳定的细胞。细胞分组为:未处理的细胞组为 Cell 组;过表达阴性对照组为 LV5NC 组;过表达组为 LV5-homo 组;干扰阴性对照组为 LV3NC 组,3 种干扰组为 LV3-609 组、LV3-1158 组、LV3-1988 组。

1.4.5 RT-PCR 检测 ABCG2 的表达情况 按试剂盒说明提取转染后各组细胞的总 RNA,将 RNA 逆转录成 cDNA。设计引物序列,将含有扩增序列的 cDNA 为模板进行 PCR 反应。反应结束后记录各组结果,以 GAPDH 作为内参,比较分析各组 ABCG2 的表达,见表 1。

表 1 引物序列

基因	序列(5'-3')
ABCG2	F: ACGAACGGATTAACAGGGTCA R: CTCCAGACACACCACGGAT
GAPDH	F: AATCCCATCACCATCTTC R: AGGCTGTTGTCATACTTC

1.4.6 Western blot 法检测蛋白表达 上述方法分组处理好的细胞,细胞裂解液冰上裂解转染好的 NCI-N87 和 MKN-7 细胞,细胞刮刮取细胞,提取细胞总蛋白,Bradford 蛋白浓度测定。依次选用 12% 的浓缩胶和分离胶分离蛋白,转膜,封闭,一抗摇床孵育过夜,TBST 清洗,相应二抗摇床孵育 2 h,TBST 和 TBS 洗膜,ECL 发光显色对蛋白进行显色处理,分析结果。

1.4.7 细胞划痕实验检测胃癌细胞迁移能力 通过划痕实验来评价 ABCG2 对细胞迁移的影响。将 NCI-N87 细胞和 MKN-7 细胞胰酶消化平铺于 6 孔

板中,加入完全培养基,培养至 80%~90% 状态。用 100 μl 无菌枪头在孔板细胞中央划痕(划痕呈十字型),再用 PBS 洗去悬浮细胞,加入 5% FBS 完全培养基。划痕后分别于 0、24、48、72 h,在相同位置用倒置显微镜拍照,评价细胞迁移速度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析。所有实验重复 3 次,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料用 % 表示,采用 χ^2 检验;多组数据比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

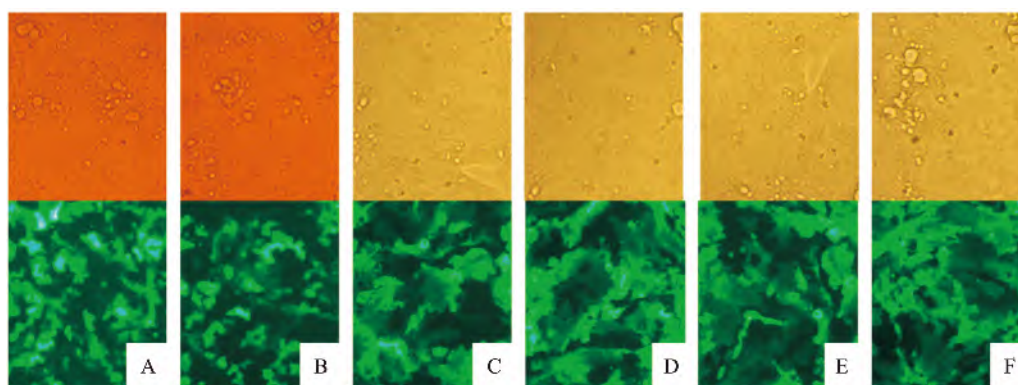
2.1 免疫组化检测胃癌细胞中 ABCG2 的表达情况 通过对临床标本免疫组化检测表明,在 HER2 阳性的 84 例病理标本中,ABCG2 阳性表达有 60 例(棕色),主要在细胞质中表达。

2.2 ABCG2 的表达与胃癌临床病理特征的关系 收集 HER2 阳性的 84 例临床患者的病理结果,经 χ^2 检验 ABCG2 表达与患者临床病理特征的关系,结果显示,ABCG2 阳性与年龄性别不相关,差异无统计学意义;ABCG2 在胃癌组织中的差异表达与分化程度、淋巴结转移数和 TNM 分期存在相关性,差异有统计学意义,见表 2。

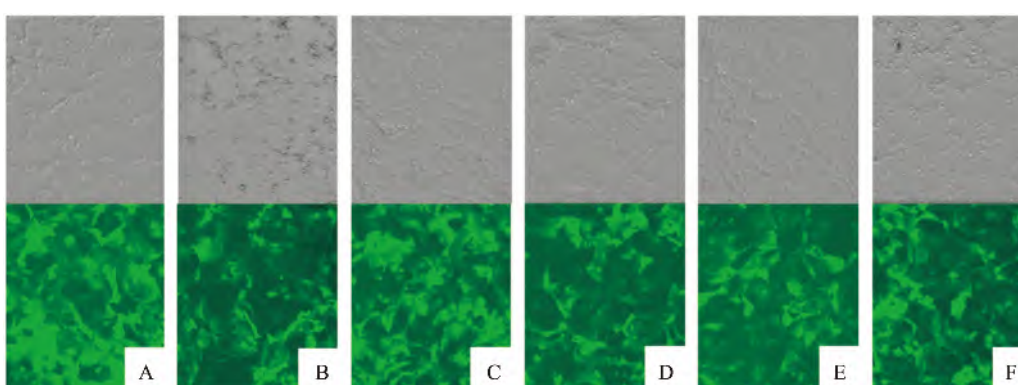
表 2 ABCG2 表达与胃癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

项目	ABCG2		χ^2 值	P 值
	+	-		
年龄(岁)			0.960	0.327
<65	33(55.0)	16(66.7)		
≥65	27(45.0)	8(33.3)		
性别			1.396	0.237
男	36(60.0)	11(45.8)		
女	24(40.0)	13(54.2)		
分化程度			7.056	0.029
低未分化	25(41.7)	4(16.7)		
中低分化	21(35.0)	8(33.3)		
中分化	14(23.3)	12(50.0)		
淋巴结转移数(个)			12.787	0.020
0	8(13.3)	12(50.0)		
1~6	32(53.3)	8(33.3)		
≥6	20(33.3)	4(16.7)		
TNM 分期			8.540	0.014
I	0(0.0)	3(12.5)		
II	14(23.3)	7(29.2)		
III	46(76.7)	14(58.3)		

2.3 细胞转染效率 经荧光显微镜观察慢病毒转染的 NCI-N87 细胞(图 1)和 MKN-7 细胞(图 2)内可见绿色荧光。各组慢病毒转染后转染效率均达

图1 荧光显微镜观察 NCI-N87 细胞各组转染效果 $\times 100$

A: LV5NC 组; B: LV5-homo 组; C: LV3NC 组; D: LV3-609 组; E: LV3-1158 组; F: LV3-1988 组

图2 荧光显微镜观察 MKN-7 细胞各组转染效果 $\times 100$

A: LV5NC 组; B: LV5-homo 组; C: LV3NC 组; D: LV3-609 组; E: LV3-1158 组; F: LV3-1988 组

80% 以上, 后以嘌呤霉素筛选稳定转染单克隆细胞系。

2.4 RT-PCR 检测稳定细胞株中 ABCG2 的表达情况 该研究采用 RT-PCR 实验观察慢病毒转染后的胃癌 NCI-N87 和 MKN-7 细胞株中 ABCG2 mRNA 表达水平变化情况, 结果显示: LV5-homo 组 ABCG2 mRNA 表达水平明显提高, 差异有统计学意义 ($F = 64.390, 142.812, P < 0.01$); LV3-609、LV3-1158、LV3-1988 干扰组中 ABCG2 mRNA 表达水平明显降低, 差异有统计学意义 ($F = 130.916, 58.467, P < 0.05$), 其中 LV3-1988 干扰效果最明显 ($P < 0.01$), 效率最高, 见图 3、4。

2.5 Western blot 检测 ABCG2 蛋白的表达情况

该研究采用 Western blot 实验观察慢病毒转染后的胃癌 NCI-N87 和 MKN-7 细胞株中 ABCG2 蛋白表达水平变化情况, 结果显示: LV5-homo 组中 ABCG2 蛋白表达明显增高, 差异有统计学意义 ($F = 137.137, 164.394; P < 0.01$); LV3-609、LV3-1158、LV3-1988 干扰组中 ABCG2 蛋白表达明显降低, 差异有统计学

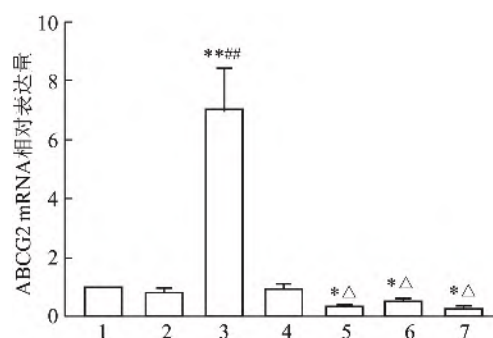


图3 NCI-N87 细胞转染后 ABCG2 mRNA 的表达量

1: Cell 组; 2: LV5NC 组; 3: LV5-homo 组; 4: LV3NC 组; 5: LV3-609 组; 6: LV3-1158 组; 7: LV3-1988 组; 与 Cell 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 LV5NC 组比较: ## $P < 0.01$; 与 LV3NC 组比较: $\Delta P < 0.05$

意义 ($F = 122.657, 555.982; P < 0.01$), 其中 LV3-1988 组干扰效率最高, 见图 5、6。

2.6 调控 ABCG2 对 HER2-PI3K/Akt 信号通路的影响 该研究采用 Western blot 实验观察慢病毒转染后的胃癌 NCI-N87 和 MKN-7 细胞株中的

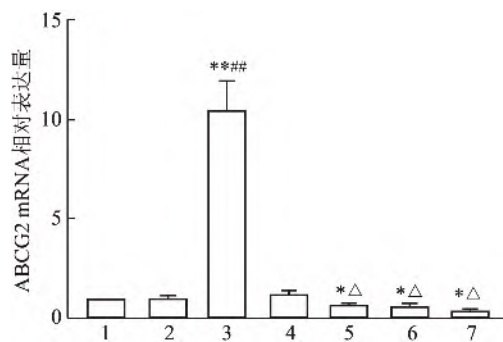


图4 MKN-7 细胞转染后 ABCG2 mRNA 的表达量

1: Cell 组; 2: LV5NC 组; 3: LV5-homo 组; 4: LV3NC 组; 5: LV3-609 组; 6: LV3-1158 组; 7: LV3-1988 组; 与 Cell 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 LV5NC 组比较: ## $P < 0.01$; 与 LV3NC 组比较: $\Delta P < 0.05$

HER2 和 PI3K/Akt 信号通路中关键蛋白表达水平的变化情况。结果显示: LV5-homo 组中 HER2、PI3K 和 P-Akt 蛋白表达明显增高, 差异有统计学意义 ($F = 144.618, 351.626, 284.821$, $P < 0.05$); LV3-1988 组中 HER2、PI3K 和 P-Akt 蛋白表达明显降低, 差异有统计学意义 ($F = 426.022, 153.050, 339.490$, $P < 0.05$) (见图 7、8)。

2.7 调控 ABCG2 对细胞迁移能力的影响 该研究经划痕实验对慢病毒转染胃癌细胞株后调控 ABCG2 表达水平对胃癌细胞的迁移能力的影响, 结果显示: LV5-homo 组在培养 24、48 和 72 h 后迁移能力明显增强, 与 LV5NC 组、Cell 组和 LV3-1988 组的差异有统计学意义 [$F = (2.649 \text{ vs } 42.402)$], (2.938

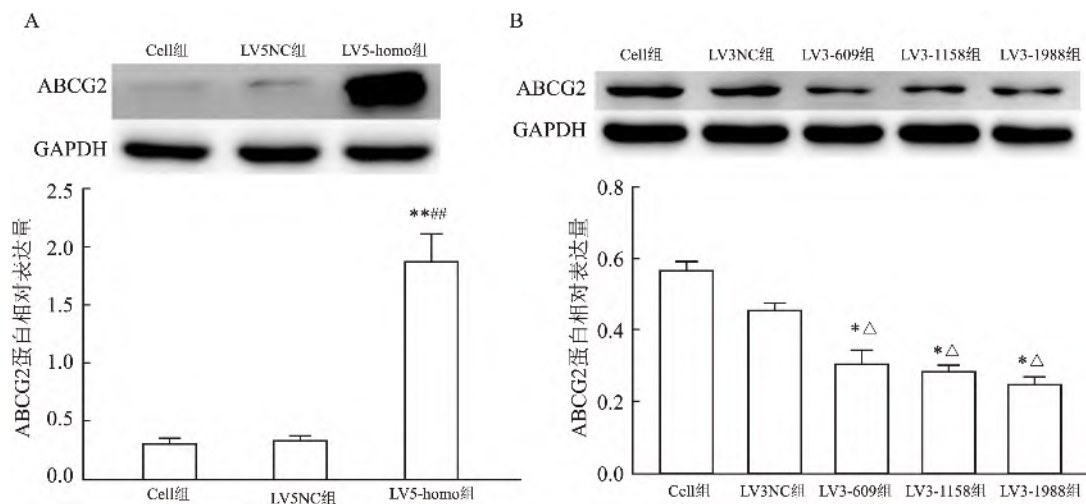


图5 Western blot 检测人胃癌 NCI-N87 细胞转染后 ABCG2 蛋白表达

A: 过表达慢病毒转染细胞后 ABCG2 蛋白的相对灰度值; B: 干扰慢病毒转染细胞后 ABCG2 蛋白的相对灰度值; 与 Cell 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 LV5NC 组比较: ## $P < 0.01$; 与 LV3NC 组比较: $\Delta P < 0.05$

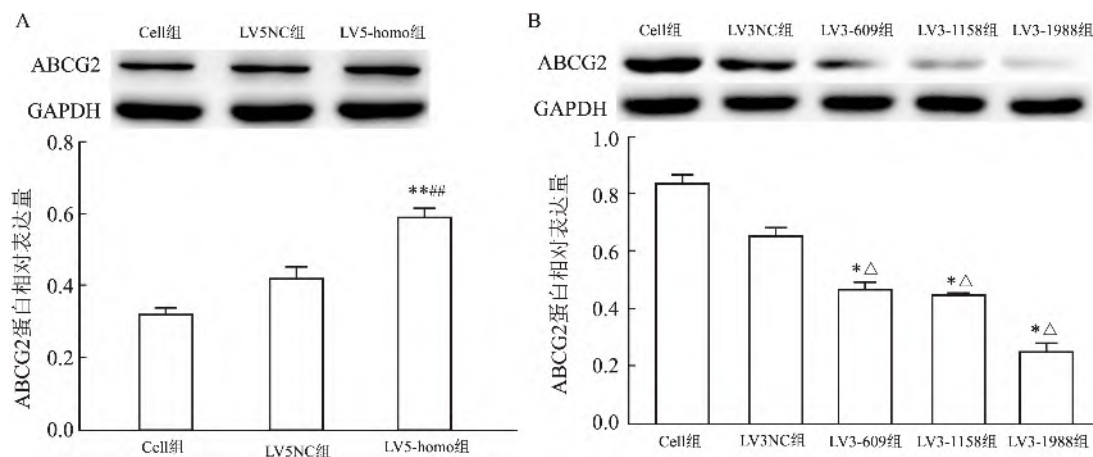


图6 Western blot 检测人胃癌 MKN-7 细胞转染后 ABCG2 蛋白表达

A: 过表达慢病毒转染细胞后 ABCG2 蛋白的相对灰度值; B: 干扰慢病毒转染细胞后 ABCG2 蛋白的相对灰度值; 与 Cell 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 LV5NC 组比较: ## $P < 0.01$; 与 LV3NC 组比较: $\Delta P < 0.05$

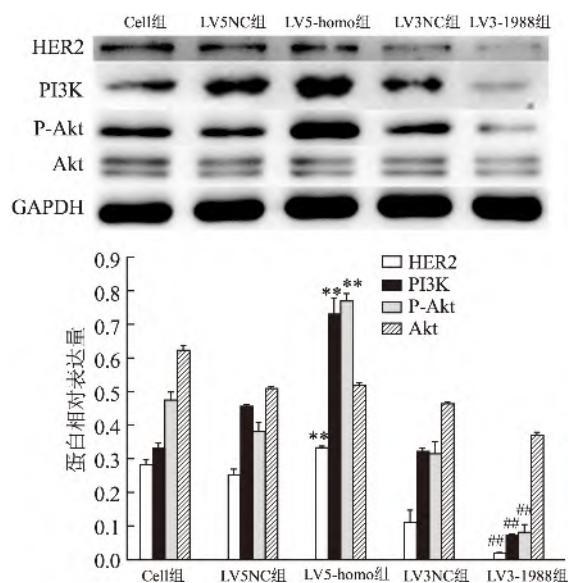


图7 Western blot 检测人胃癌 NCI-N87

细胞转染后通路蛋白表达

与 LV5NC 组和 Cell 组比较: ** $P < 0.01$; 与 LV3NC 组和 Cell 组比较: ## $P < 0.01$

vs 56.217) 、(33.420 vs 29.886) , $P < 0.05$] 表明增强 ABCG2 基因的表达后 ,能明显促进胃癌细胞的迁

移 ,见图 9、10 和表 3、4。

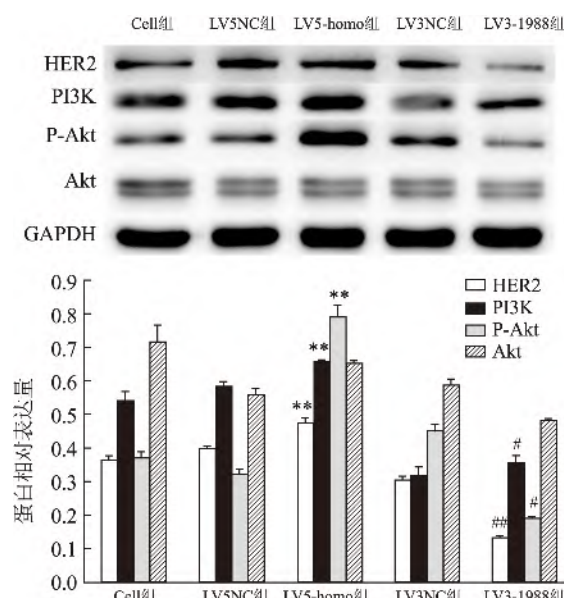


图8 Western blot 检测人胃癌 MKN-7

细胞转染后通路蛋白表达

与 LV5NC 组和 Cell 组比较: ** $P < 0.01$; 与 LV3NC 组和 Cell 组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

表3 NCI-N87 各组细胞迁移距离的比较($n = 5$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Cell 组	LV5NC 组	LV5-homo 组	LV3NC 组	LV3-1988 组	F 值	P 值
24 h	4.50 ± 3.64	4.88 ± 1.95	11.01 ± 3.65	6.32 ± 3.38	5.19 ± 2.60	2.649	0.057
48 h	10.20 ± 2.28	14.49 ± 0.66	16.47 ± 4.48	14.76 ± 2.87	8.49 ± 0.96	2.938	0.040
72 h	15.21 ± 1.13	30.69 ± 4.20	39.61 ± 4.56	23.50 ± 5.73	11.94 ± 4.38	33.420	<0.001

表4 MKN-7 各组细胞迁移距离的比较($n = 5$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Cell 组	LV5NC 组	LV5-homo 组	LV3NC 组	LV3-1988 组	F 值	P 值
24 h	28.53 ± 2.52	8.93 ± 1.33	28.53 ± 2.52	21.19 ± 5.45	13.69 ± 2.85	42.402	<0.01
48 h	46.43 ± 5.54	21.93 ± 4.94	52.76 ± 2.99	40.54 ± 5.78	23.71 ± 1.77	56.217	<0.01
72 h	57.09 ± 2.34	41.25 ± 11.70	64.01 ± 1.10	55.17 ± 4.72	32.02 ± 1.73	29.889	<0.01

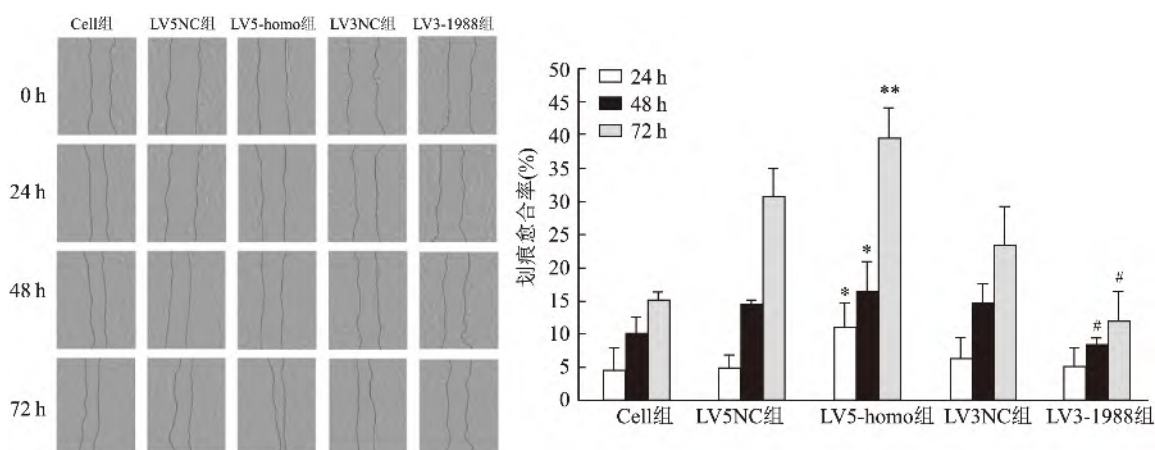


图9 ABCG2 表达对胃癌 NCI-N87 细胞迁移的影响 ×100

与 Cell 组、LV5NC 组和 LV3-1988 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 Cell 组和 LV3NC 组比较: # $P < 0.05$

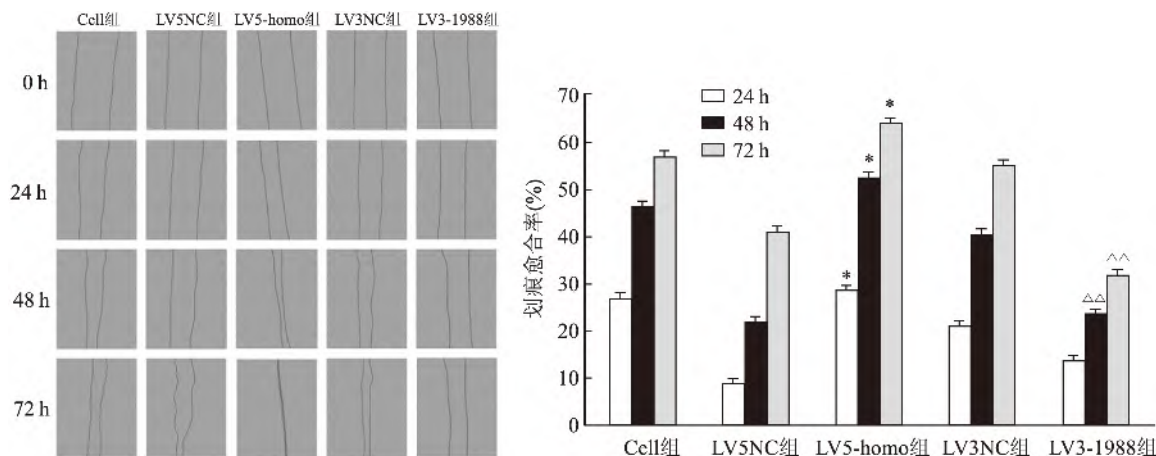


图10 ABCG2表达对胃癌 MKN-7 细胞迁移的影响 ×100

与 Cell 组、LV5NC 组和 LV3-1988 组比较: * $P < 0.05$; 与 Cell 组、LV3NC 组和 LV5-homo 组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一^[10]。根据全国肿瘤登记中心发布的《2015 中国肿瘤登记年报》^[11]显示,胃癌发病率与病死率居所有癌症前三。胃癌的治疗方案是以手术为主,结合放化疗的综合治疗。许多患者虽然接受了胃癌根治性切除术和规范的术后治疗,但仍出现肿瘤耐药和复发转移^[12]。

ABCG2 是一种结合盒式运输机,其主要通过水解 ATP 产生运输功能。典型的 ABCG2 由两个高度保守的 ATP 绑定域和两个跨膜域组成,并能识别多种抗癌药物,其自身也是生物体内自我保护机制的重要组成部分^[13]。有研究^[14]表明,在多种类型的细胞中,ABCG2 对细胞自噬产生重要作用,在表达 ABCG2 的细胞中,观察到更高的自噬率。研究^[15]表明通过下调 ABCG2 基因的表达,有抑制胃癌细胞增殖的作用,同时也存在防止凋亡的作用。

该研究表明在 HER2 阳性的胃癌细胞中 ABCG2 高表达,ABCG2 与胃癌的分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期呈正相关。课题组前期发现 HER2 可以间接调控 ABCG2,产生耐药作用。为了明确 ABCG2 对胃癌的影响,该研究通过慢病毒转染胃癌 NCI-N87 和 MKN-7 细胞,调控 ABCG2 以探究对胃癌细胞的影响。通过转染后 PCR 和 Western blot 检测验证转染是成功的,细胞划痕实验表明调控 ABCG2 基因表达后,在 ABCG2 过表达的胃癌细胞中迁移明显增快,结果显示 ABCG2 参与调控胃癌细胞的迁移活动。另外 PI3K/Akt 信号通路可以调控 ABCG2 活性,而干扰 HER2 后,PI3K、P-Akt 和 ABCG2

表达下降,所以该研究进一步通过 Western blot 分析 HER2 和 PI3K/Akt 通路蛋白表达情况,结果显示 ABCG2 与 HER2、PI3K、Akt 和 P-Akt 呈现正反馈联系。综上所述,ABCG2 可能对胃癌细胞迁移、分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期等产生重要作用,且通过向上调节 PI3K/Akt 通路,在 HER2 阳性的胃癌细胞中产生重要影响,这可能作为胃癌耐药机制研究的一个新思路。

参考文献

- [1] Taylor N M I, Manolaridis I, Jackson S M, et al. Structure of the human multidrug transporter ABCG2 [J]. Nature, 2017, 546 (7659): 504-9.
- [2] Horsey A J, Cox M H, Sarwat S, et al. The multidrug transporter ABCG2: still more questions than answers [J]. Biochem Soc Trans, 2016, 44(3): 824-30.
- [3] Gupta S K, Singh P, Ali V, et al. Role of membrane-embedded drug efflux ABC transporters in the cancer chemotherapy [J]. Oncol Rev, 2020, 14(2): 448.
- [4] Wang L, Lin N, Li Y. The PI3K/AKT signaling pathway regulates ABCG2 expression and confers resistance to chemotherapy in human multiple myeloma [J]. Oncol Rep, 2019, 41(3): 1678-90.
- [5] Hu C F, Huang Y Y, Wang Y J, et al. Upregulation of ABCG2 via the PI3K-Akt pathway contributes to acidic microenvironment-induced cisplatin resistance in A549 and LTP-a-2 lung cancer cells [J]. Oncol Rep, 2016, 36(1): 455-61.
- [6] Liu R, Chen Y, Liu G, et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(9): 797.
- [7] Luo X, He Y, Tang H, et al. Effects of HER2 on the invasion and migration of gastric cancer [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(12): 7604-13.

- [8] Yun T, Wang S, Jiang B, et al. Significance of detection of the HER2 Gene and PD-1/PD-L1 in gastric Cancer [J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 8678945.
- [9] Sun L F, Yang K, Wang Y G, et al. The role of HER2 in self-renewal, invasion, and tumorigenicity of gastric cancer stem cells [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1608.
- [10] 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): 209–49.
- [11] Feng R M, Zong Y N, Cao S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 global cancer statistics [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1): 22.
- [12] Smyth E C, Nilsson M, Grabsch H I, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635–48.
- [13] Orlando B J, Liao M. ABCG2 transports anticancer drugs *via* a closed-to-open switch [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2264.
- [14] Ding R, Jin S, Pabon K, et al. A role for ABCG2 beyond drug transport: regulation of autophagy [J]. *Autophagy*, 2016, 12(5): 737–51.
- [15] Wang J Q, Zhou Y Y, Wang L, et al. ABCG2 confers promotion in gastric cancer through modulating downstream CRKL *in vitro* combining with biostatistics mining [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 5256–67.

Study on mechanism of regulating ABCG2 on gastric cancer cell migration

Yu Chao, Wang Yigao, Yang Tian, et al

(Dept of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the effect of ATP-binding cassette transporter subfamily G2 (ABCG2) gene on human gastric cancer cells and explore its possible mechanism. **Methods** 84 pathological specimens that are positive for epidermal growth factor 2 (HER2) were collected. ABCG2 protein expression was detected by immunohistochemistry, and their clinicopathological characteristics was analyzed. Lentivirus was transfected into HER2-positive gastric cancer cell lines NCI-N87 and MKN-7 to construct a stable cell line model; RT-PCR, Western blot and immunofluorescence were used to detect transfection efficiency and ABCG2 expression; Scratch experiment was used to observe the influence of ABCG2 on cell migration; Western blot was used to detect the protein expression of HER2, PI3K/Akt signaling pathway. **Results** Among 84 pathological specimens, 60 cases were ABCG2 positive (71.4%) while 24 cases were negative (28.6%). The double positive of HER2 and ABCG2 was closely related to the differentiation degree of gastric cancer and the later treatment; compared with the Cell group and the LV5NC group, the mRNA and protein expression levels of ABCG2 in the LV5-homo group increased ($P < 0.01$). Compared with the Cell group and the LV5NC group, the expression levels of HER2, PI3K and Akt phosphorylation (P-Akt) in the signaling pathway of the LV5-homo group increased ($P < 0.05$). Compared with the Cell group and the LV5NC group, the expression of ABCG2 in the LV5-homo group increased and promoted the migration of gastric cancer cells ($P < 0.05$). **Conclusion** ABCG2 is widely expressed in HER2-positive gastric cancer cells and is closely related to the metastasis, differentiation and TNM staging of gastric cancer; ABCG2 up-regulates the HER2-PI3K/Akt pathway, promotes the migration of gastric cancer cells, and affects the expression of key proteins in the pathway, which provides a new idea for the study of drug resistance mechanisms in gastric cancer.

Key words gastric cancer; ABCG2; HER2-PI3K/Akt; migration; drug-resistance