

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.02.003

❖ 基础研究 ❖

斯钙素 2 的表达与宫颈鳞状细胞癌的发生及预后不良相关

邓丽¹, 刘钧², 唐林红³

(1. 川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院病理科; 2. 川北医学院病理学教研室; 3. 南充市高坪区人民医院甲乳外科, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨斯钙素 2 (STC2) 在宫颈鳞状细胞癌 (SCC) 的表达, 并分析宫颈 SCC 组织中 STC2 与斯钙素 1 (STC1) 表达的相关性, 分析其与临床病理特征的关系, 宫颈 SCC 化疗前后表达的变化, 以及其表达与预后的关系。**方法:** 采用免疫组化法 (Envision 二步法) 检测 82 例宫颈 SCC (其中包括 42 例化疗处理前后对照, 40 例未进行任何治疗的根治性手术切除病例)、30 例高度上皮内病变 (HSIL)、30 例低度上皮内病变 (LSIL)、20 例慢性宫颈炎组织中 STC2 蛋白的表达水平, 检测宫颈 82 例 SCC (其中包括 42 例化疗处理前宫颈活检 SCC, 40 例未进行任何治疗的根治性手术切除病例) 组织中 STC1 和 STC2 的表达, 分析 STC2 的表达与临床病理特征的关系及 STC1 与 STC2 表达的相关性。**结果:** STC2 蛋白在宫颈 SCC、HSIL、LSIL、慢性宫颈炎阳性表达率依次降低, 阳性率分别为 89.02% (73/82)、86.67% (26/30)、63.33% (19/30)、15.00% (3/20), 宫颈 SCC 与 HSIL 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 其余指标比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。宫颈 SCC 组织中 STC2 阳性率高于 STC1 ($P < 0.05$), 且两者的表达正相关 ($r = 0.359, P < 0.05$)。STC2 的表达与淋巴结转移相关 ($P < 0.05$); 与患者年龄、分化程度、FIGO 分期、癌组织浸润深度均无关 ($P > 0.05$)。同一宫颈 SCC 患病群体化疗后 STC2 的表达降低 ($P < 0.05$), STC2 在有化疗反应的宫颈 SCC 组织中的表达均低于无化疗反应 ($P < 0.05$)。STC2 表达水平与生存率负相关 ($P < 0.05$)。**结论:** STC2 在宫颈 SCC 组织中高表达, 其表达与淋巴结转移、化疗耐受以及预后相关, 有望成为宫颈 SCC 新的治疗靶点。

【关键词】 宫颈鳞状细胞癌; 斯钙素 2; 斯钙素 1; 化疗; 预后

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

Expression of STC2 is associated with the occurrence and poor prognosis of cervical squamous cell carcinoma

DENG Li¹, LIU Jun², TANG Lin-hong³

(1. Department of Pathology, Nanchong Central Hospital, the Second Affiliated Medical College of North Sichuan Medical College; 2. Department of Pathology, North Sichuan Medical College; 3. Surgery of Thyroid Gland and Breast, People's Hospital of Gaoping District, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of stanniocalcin 2 (STC2) in cervical squamous cell carcinoma (SCC) and analyze the correlation between stanniocalcin 1 (STC1) and STC2 in cervical SCC. The relationship between STC2 and clinicopathological features, the change of STC2 expression before and after cervical SCC chemotherapy, and the relationship between STC2 expression and prognosis were analyzed. **Methods:** Immunohistochemical method (Envision two-step method) was used to detect the expression levels of STC2 in 82 cases of cervical SCC (including 42 cases of cervical SCC before and after chemotherapy, and 40 cases of radical surgical resection without any treatment), 30 cases of high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), 30 cases of low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and 20 cases of chronic cervicitis. The expression of STC1 and STC2 was detected in 82 cases of cervical SCC (including 42 cases of cervical biopsy SCC before chemotherapy, and 40 cases of radical surgical resection without any treatment), and the relationship between STC2 expression and clinicopathological features as well as the correlation between STC1 and STC2 expression was analyzed. **Results:** The positive expression rates of STC2 protein in cervical SCC, HSIL, LSIL and chronic cervicitis decreased successively, and the positive rates were 89.02% (73/82), 86.67% (26/30), 63.33% (19/30) and 15.00% (3/20), respectively. There was no significant difference in the expression of SCC and HSIL ($P > 0.05$), and the other differences were statistical-

基金项目: 四川省南充市应用技术与开发专项 (22JCYJPT0033)

作者简介: 邓丽 (1993 -), 女, 硕士, 住院医师。E-mail: 442779067@qq.com

通讯作者: 刘钧。E-mail: 236646471@qq.com

ly significant ($P < 0.05$). The positive rate of STC2 in cervical SCC tissue was higher than that of STC1 ($P < 0.05$), and the expression of STC2 and STC1 was positively correlated ($r = 0.359, P < 0.05$). The expression of STC2 was correlated with lymph node metastasis ($P < 0.05$). There was no significant correlation with age, degree of differentiation, FIGO stage and depth of tumor tissue invasion ($P > 0.05$). The expression of STC2 in the same cervical SCC patients decreased after chemotherapy ($P < 0.05$), and the expression of STC2 in the cervical SCC tissues with chemotherapy response was lower than that without chemotherapy response ($P < 0.05$). The expression of STC2 was negatively correlated with survival ($P < 0.05$). **Conclusion:** STC2 is highly expressed in cervical SCC tissues, and its expression is correlated with lymph node metastasis, chemotherapy tolerance and prognosis, which is expected to become a new therapeutic target for cervical SCC.

【Key words】 Cervical squamous cell carcinoma; STC2; STC1; Chemotherapy; Prognosis

宫颈癌居全球女性高发恶性肿瘤的第 4 位, 疾病负担严重, 发病率和死亡率居高不下^[1]。宫颈癌的发生、发展、转归过程涉及多种基因的异常表达^[2], 早发现、早诊断及早治疗需要更准确、更敏感的肿瘤标志物。斯钙素 (stanniocalcin, STC) 是一种糖蛋白激素, 最早在硬骨鱼中发现, 由鱼类独有的内分泌腺斯坦尼小体所分泌, 是鱼类的钙磷代谢调节因子。STC 广泛表达于人类和其他哺乳动物的各种组织中^[3], 目前包括 STC1 和 STC2 两个亚型。STC1 基因位于染色体 8p11.2-p21 上, 包含 4 个外显子, 可编码 247 个氨基酸^[4], 主要见于肌肉、肝脏、肾脏、前列腺、甲状腺、胰腺、神经、卵巢等组织中。STC2 基因位于染色体 5q35 上, 含有 302 个氨基酸残基^[5], 主要在肾脏、心脏、胰腺和脾脏表达。STC 多以自分泌和/或旁分泌的形式参与机体钙磷代谢、骨发育、氧化应激、抗炎、血管生成、妊娠、哺乳、神经保护等一系列过程, 且与多种肿瘤的发生、发展及预后相关。

STC1 以及 STC2 在肿瘤中的表达不一致, 多数在肿瘤中表达上调, 少数在肿瘤中表达降低, STC 在乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌等肿瘤中的作用还有争议^[6-7]。目前 STC1 和 STC2 联合检测鲜见报道, 与化疗的关系报道则更少。本研究拟探讨两者在宫颈 SCC 的联合检测, 探索宫颈 SCC 新的生物标志物以及治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 8 月至 2017 年 10 月川北医学院附属医院收集的 82 例根治性手术切除后经病理确诊的宫颈 SCC 病例, 患者未同时存在其他原发性肿瘤, 其中 42 例是术前活检证实宫颈 SCC, 经化疗治疗后再手术切除并有癌组织残存的病例 (化疗前后对照), 另外 40 例术前术后均未经任何处理。60 例宫颈上皮内病变组织, 其中高度鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、低度鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 各 30 例; 20 例因子宫肌瘤切除全子

宫并诊断为慢性宫颈炎。所有病例苏木精-伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色后均由两位资深病理医师诊断。82 例宫颈 SCC 患者中, 年龄 (48.24 ± 8.31) 岁。以中位年龄 47 岁为界, 36 例 > 47 岁, 46 例 ≤ 47 岁; 病理组织学分型 (术前化疗的患者根据术前活检组织分型) 20 例角化型, 62 例非角化型; 根据宫颈癌 2018 年国际妇产联盟 (FIGO) 分期, 分 60 例早期 (\leq II a 期)、22 例晚期 (\geq II b 期); 35 例有淋巴结转移, 30 例无淋巴结转移; 浸润深度 < 5 mm 组 (30 例), ≥ 5 mm 组 (52 例)。根据住院病历所留的联系方式, 以电话对患者或其家属进行随访, 随访时间 12 ~ 86 个月, 主要询问患者是否存活, 死亡时间及死亡原因等, 排除意外死亡。本研究获得川北医学院附属医院伦理委员会批准。

1.2 免疫组化方法及判读标准

所有蜡块均切 4 μ m 厚切片 2 ~ 3 张, 分别进行 HE 染色、免疫组化染色。应用 Envision 二步法进行免疫组化, STC2 兔多克隆抗体 (美国 abcam 公司) 稀释浓度为 1:80, STC1 兔多克隆抗体 (美国 abcam 公司) 稀释浓度为 1:150, 染色步骤按试剂盒说明书严格操作。乳腺非特殊型浸润性癌组织设置为 STC2 阳性对照, 人肾组织设置为 STC1 阳性对照, 阴性对照用磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 代替一抗。

判读标准: STC1、STC2 蛋白以细胞浆和细胞膜出现淡黄、棕黄或棕褐色颗粒为阳性表达。免疫组化评分方法^[8-9]: (1) 阳性染色范围: 以阳性染色细胞的百分比划分, 0 分 (无任何细胞着色)、1 分 ($< 25\%$)、2 分 ($25 \sim 50\%$)、3 分 ($50 \sim 75\%$)、4 分 ($> 75\%$) (2) 着色强度: 0 分 (无着色)、1 分 (淡黄色)、2 分 (棕黄色)、3 分 (棕褐色)。结果将两者分数相乘。切片观察由两位资深病理医师进行评分, 最后取两者平均分, ≤ 4 分阴性, > 4 分阳性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。等级资料以频数表示, 组间比较使用 U 检验; 计数资料以 $[n (\%)]$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 相关性采用 Spearman 等级相关性分析, Kaplan-Meier 生存分析

采用 Log-rank 检验,影响因素采用 Cox 比例风险回归模型分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同宫颈组织中 STC2 的表达

STC2 蛋白阳性定位于细胞质和细胞膜中。STC2 蛋白在宫颈 SCC、HSIL、LSIL、慢性宫颈炎组织中阳性表达率依次降低,阳性率分别为 89.02% (73/82)、86.67% (26/30)、63.33% (19/30)、15.00% (3/20),宫颈 SCC 与 HSIL 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其余表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1 及表 1。

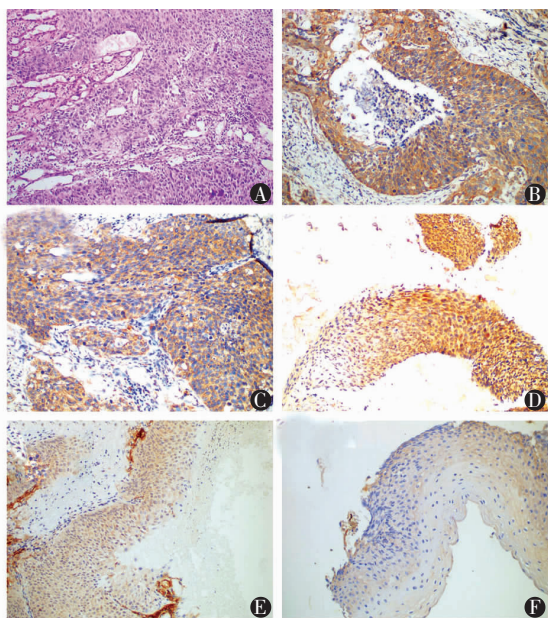


图 1 STC 蛋白在不同宫颈病变组织中的表达

A. 宫颈 SCC 组织 HE 染色 (200 \times); B. 宫颈 SCC 组织中 STC1 的表达 (200 \times); C. 宫颈 SCC 组织中 STC2 的表达 (200 \times); D. HSIL 组织中 STC2 的表达 (200 \times); E. LSIL 组织中 STC2 的表达 (200 \times); F. 慢性宫颈炎组织中 STC2 的表达 (200 \times)。

表 1 STC2 在不同宫颈病变组织中的表达 [n(%)]

病变类型	阳性率(%)	χ^2 值	P 值
宫颈 SCC (n=82)	73 (89.02)	0.000	0.991 ^a
HSIL (n=30)	26 (86.67)	9.883	0.002 ^b
LSIL (n=30)	19 (63.33)	46.388	<0.001 ^c
慢性宫颈炎 (n=20)	3 (15.00)	4.356	0.037 ^d
		25.301	<0.001 ^e
		11.377	0.001 ^f

a 为宫颈 SCC 与 HSIL 表达水平比较; b 为宫颈 SCC 与 LSIL 表达水平比较; c 为宫颈 SCC 与 LSIL 表达水平比较; d 为 HSIL 与 LSIL 表达水平比较; e 为 HSIL 与慢性宫颈炎表达水平比较; f 为 LSIL 与慢性宫颈炎表达水平比较。宫颈 SCC 组织为 42 例化疗前活检组织和 40 例未接受化疗的术后病例。

2.2 宫颈 SCC 组织中 STC1 与 STC2 表达的相关性

STC1 蛋白在宫颈 SCC 组织中阳性表达率为 61.0% (50/82), 宫颈 SCC 组织中 STC2 阳性率高于 STC1, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 17.203, P < 0.01$)。73 例 STC2 阳性的宫颈 SCC 组织中 49 例存在 STC1 阳性表达, Spearman 相关性分析得出, 在宫颈 SCC 组织中 STC1、STC2 表达正相关 ($r = 0.359, P < 0.01$), 差异有统计学意义。见图 1 及表 2。

表 2 宫颈 SCC 组织中 STC1、STC2 表达的相关性

STC1	STC2			r 值	P 值
	阳性	阴性	合计		
阳性	49	1	50	0.359	0.001
阴性	24	8	32		
合计	73	9	82		

2.3 宫颈 SCC 组织中 STC2 的表达与临床病理特征的关系

STC2 的表达与淋巴结的转移相关, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而与患者年龄、分化程度、FIGO 分期、癌组织浸润深度均无关 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 宫颈 SCC 组织中 STC2 的表达与临床病理特征的关系 [n(%)]

特征	例数	阳性率(%)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			1.216	0.270
≤47	46	43 (93.48)		
>47	36	30 (83.33)		
分化程度			0.000	1.000
角化型	20	18 (90.00)		
非角化型	62	55 (88.71)		
FIGO 分期			0.000	1.000
早期	60	53 (88.33)		
晚期	22	18 (81.82)		
淋巴结转移			5.696	0.017
有	35	35 (100.00)		
无	47	38 (80.85)		
浸润深度(mm)			0.338	0.561
<5	30	28 (93.33)		
≥5	52	45 (86.54)		

2.4 宫颈 SCC 组织化疗前后 STC2 的表达差异性变化

STC2 化疗后在宫颈 SCC 组织中的表达阳性率是 69.05% (29/42), 低于化疗前 85.71% (36/42), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。STC2 在有化疗反应(肿瘤胞质减少伴嗜酸性变及空泡化、胞核增大多形性明显、肿瘤细胞坏死、慢性炎细胞浸润、泡沫样组织细胞或异物巨细胞聚集、间质纤维化)的宫颈 SCC 组织中阳性率为 54.17% (13/24), 低于无化疗反应的阳性率 88.89% (16/18), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4 及表 5。

表 4 宫颈 SCC 组织化疗前后 STC2 的表达

化疗前	化疗后			P 值
	阳性	阴性	合计	
阳性	28	8	36	0.039
阴性	1	5	6	
合计	29	13	42	

表 5 STC2 的表达与宫颈 SCC 组织化疗反应的关系

化疗反应	STC2			χ^2 值	P 值
	阳性	阴性	合计		
有	13	11	24	5.802	0.016
无	16	2	18		
合计	29	13	42		

2.5 宫颈 SCC 组织中 STC2 的表达与患者生存率的关系

对宫颈 SCC 患者进行术后随访 12 ~ 86 个月,共获访 47 例宫颈 SCC 患者,其中 25 例术前术后未进行化疗(2011 年 9 月至 2015 年 10 月),总生存率 56.00% (14/25),生存时间(67.37 ± 3.73)个月。STC2 阳性表达生存率 54.55% (12/22),生存时间(63.28 ± 3.65)个月,阴性表达生存率 66.67% (2/3),生存时间(82.50 ± 1.77)个月。22 例术前进行化疗(2011 年 8 月至 2016 年 9 月),总生存率 59.09% (13/22),生存时间(71.00 ± 3.73)个月。STC2 阳性表达生存率 56.25% (9/16),生存(62.29 ± 3.18)个月,阴性表达生存率 66.67% (4/6),生存(82.00 ± 2.67)个月。Kaplan-Meier 生存曲线显示在术前未进行化疗和术前进行化疗的宫颈 SCC 组织中 STC2 的表达与患者的生存率均有相关性($P < 0.05$)。见表 6、图 2 及图 3。

表 6 STC2 与术后随访资料

STC2	术前无化疗			术前化疗		
	总人数	生存人数	生存率(%)	总人数	生存人数	生存率(%)
阳性	22	12	54.55	16	9	56.25
阴性	3	2	66.67	6	4	66.67
合计	25	14	56.00	22	13	59.09

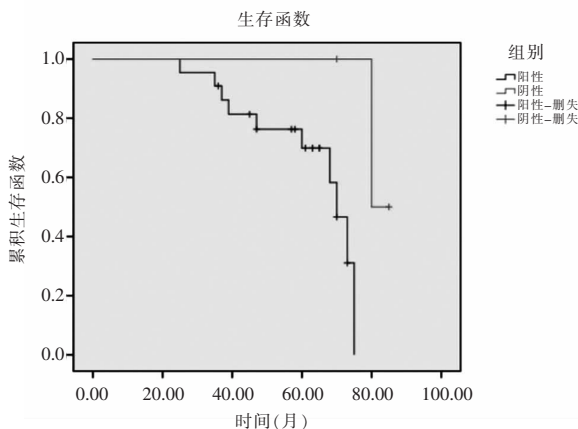


图 2 STC2 在术前无化疗宫颈 SCC 组织中的表达与患者生存率的关系 ($P=0.040$)

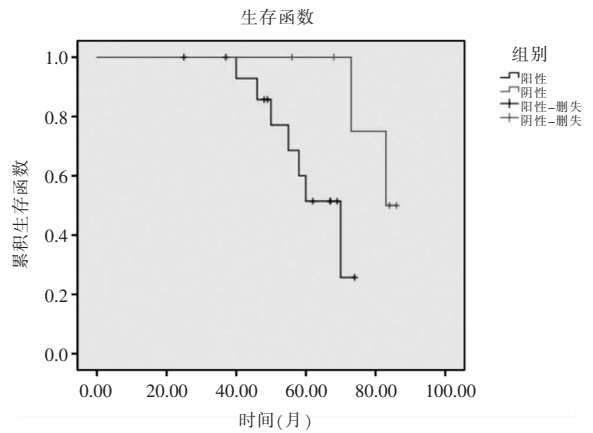


图 3 STC2 在术前化疗宫颈 SCC 组织中的表达与患者生存率的关系 ($P=0.045$)

3 讨论

我国宫颈癌的死亡率仍呈上升趋势^[10],因此仍需寻找更准确、更敏感的肿瘤标志物以指导临床诊疗及预后判断。STC 是一种糖蛋白激素,目前有两个亚型,STC1 和 STC2,多以自分泌和/或旁分泌的形式参与机体的多种代谢过程,并且其表达与人类多种恶性肿瘤具有相关性,与肿瘤的增殖、侵袭转移密切相关^[11]。

Yang 等^[12]通过体外和体内实验,发现 STC2 在头颈部鳞状细胞癌的过表达使细胞周期停滞在 G1/S 期,促进细胞增殖、侵袭和迁移;相反,沉默 STC2 可以抑制这些过程;并且 STC2 通过 PI3K/AKT/Snail 信号通路控制肿瘤的转移。肿瘤的侵袭和转移与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)密切相关。Law 等^[13]研究显示外源性 STC2 的稳定表达促进了 EMT 的发生, N-钙黏蛋白表达上调,而 E-钙黏蛋白的表达降低,细胞获得高度的侵袭性。STC2 通过激活 ERK/MEK 和 PI3K/AKT 信号通路,促进 EMT 进展,增加结直肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[14]。STC2 在恶性肿瘤中表达上调,且促进肿瘤的侵袭转移。本研究发现 STC2 从慢性宫颈炎 15.0% 阳性率到宫颈 SCC 89.0% 阳性率,符合慢性宫颈炎、上皮内病变进展为宫颈癌的演变过程,提示 STC2 可作为肿瘤标记物用于宫颈 SCC 的早期诊断。同时,本研究还显示 STC2 的表达与淋巴结转移相关,而与年龄、分化程度、FIGO 分期、浸润深度无相关性,与 Shen 等^[9]研究结果基本一致。究其原因可能为:受缺氧和炎性刺激,核因子 κB (nuclear factor kappa- β , NF- κB) 上调 STC 的表达,激活下游缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1)、ERK1/2 信号通路,增加肿瘤相关因子的转录活性[基质金属蛋白酶-2/9

(matrix metalloproteinase-2/9, MMP-2/9)、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、N-钙黏蛋白等], 促进肿瘤的发生发展^[11]。

本研究发现, STC1 蛋白在宫颈 SCC 组织中阳性表达率为 61.0%, 低于 STC2 阳性率, 推测 STC2 的敏感性优于 STC1, 但还需进一步研究证实这一推测, 目前有研究^[15]证实胃癌患者血清中 STC1、STC2 的敏感性优于 CEA 和 CA19-9, 但还未见 STC1、STC2 在肿瘤组织中敏感性方面两者的比较研究。STC1 和 STC2 虽是同构体, 但它们在染色体定位、结构、分子量、体内分布和功能等方面都有所不同, 但本实验进一步分析发现, 宫颈 SCC 组织中 STC1 与 STC2 的表达强度呈正相关, 与 Fang 等^[15]在胃癌的研究结果类似, 提示 STC1 与 STC2 在宫颈 SCC 的发展过程中可能受到相同的调控机制。肿瘤细胞生长迅速会导致内部血供不足而缺氧, 糖代谢途径由有氧化转变为糖酵解, 乳酸和丙酮酸增加, 从而刺激 HIF-1 的表达, HIF-1 直接与 STC1、STC2 的启动子结合, 促进表达^[16-17]。实体肿瘤的生长有赖于血管网的建立和形成, 而 STC1 和 STC2 均可通过 VEGF/VEGFR2 通路介导新生血管的形成, 促进肿瘤的生长^[18]。

本研究中对比同一患病群体化疗前后 STC2 的表达发现, 化疗可明显降低其表达。化疗反应疗效好的宫颈 SCC 组织 STC2 低表达, 反之, 化疗反应疗效差的宫颈 SCC 组 STC2 高表达, 提示 STC2 可能参与化疗耐受。Wang 等^[19]发现在顺铂耐药的宫颈癌细胞中, STC2 的表达水平明显升高, 且 STC2 通过调节 MAPK 信号通路活性改变顺铂的敏感性和耐药性; 另有研究^[20]发现 STC2 通过 PI3K/Akt 信号通路上调 p-糖蛋白诱导结直肠癌细胞对奥沙利铂的耐药; Cheng 等^[21]发现 STC2 诱导的 p-糖蛋白和 Bcl-2 蛋白表达水平升高, 导致了肝癌的化疗耐药, 而通过 PHB-PDMAEMA 阳离子聚酯可以克服 STC2 介导的耐药; STC2 的缺氧保护作用可能在实体肿瘤的放化疗耐受中发挥效应^[22]。STC2 参与多种恶性肿瘤的化疗耐药, 抑制 STC2 的表达可能为化疗耐受的患者带来新的治疗方向。

本研究结果显示宫颈 SCC 组织中 STC2 蛋白表达与术前有无化疗患者的生存率均有相关性, 提示 STC2 与宫颈 SCC 的预后有关, 可能是影响宫颈 SCC 的独立的预后因素。STC2 与多种恶性肿瘤患者的预后相关, 高表达提示患者预后较差, 多因素 Cox 回归分析显示, STC2 是结直肠癌患者总生存期 OS^[23]、子宫内膜癌患者无复发生存期 RFS^[24]、男性

乳腺癌患者无病生存期 DFS^[25] 的独立预后因素。Hu 等^[26]对实体肿瘤的 Meta 分析结果显示 STC2 表达升高提示肿瘤患者预后不良, 可作为一种新的肿瘤标志物监测肿瘤的发生发展。

综上, STC2 的表达促进宫颈 SCC 的发生发展, 参与宫颈 SCC 的化疗耐药, 与宫颈 SCC 的预后负相关, 可能成为宫颈 SCC 诊断的新的肿瘤标志物以及治疗的潜在的新靶点。

参考文献

- [1] 李道娟, 师金, 靳晶, 等. 宫颈癌的流行病学趋势[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(09): 912-916.
- [2] Elmajjaoui S, Ismaili N, El KH, et al. Epidemiology and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco[J]. BMC Womens Health, 2016, 16(1): 62.
- [3] Roch GJ, Sherwood NM. Stanniocalcin has deep evolutionary roots in eukaryotes [J]. Genome Biology and Evolution, 2011, 3: 284-294.
- [4] Ellard JP, McCudden CR, Tanega C, et al. The respiratory efforts of stanniocalcin (STC-1) on intact mitochondria and cells; STC-1 uncouples oxidative phosphorylation and its actions are modulated by nucleotide triphosphates [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2007, 264(3): 90-101.
- [5] Chang AC, Reddel RR. Identification of a second stanniocalcin cDNA in mouse and human; Stanniocalcin 2 [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 1998, 141(1-2): 95-99.
- [6] Zhao F, Yang G, Feng M, et al. Expression, function and clinical application of stanniocalcin-1 in cancer [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(14): 7686-7696.
- [7] Li S, Huang Q, Li D, et al. The significance of Stanniocalcin 2 in malignancies and mechanisms [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7276-7285.
- [8] 丁晶晶, 刘欣艳. STC-1 在宫颈癌中的表达及其在预后判断中的价值 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(9): 1850-1854.
- [9] Shen XJ, Gu K, Shi JP, et al. Increased expression of stanniocalcin 2 is associated with tumor progression after radiotherapy in patients with cervical carcinoma [J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 7(12): 8770-8776.
- [10] 程瑜, 胡长美, 高敏, 等. 宫颈癌术后患者生活质量及延续性护理的需求分析 [J]. 成都医学院学报, 2022, 17(2): 208-213.
- [11] Chu SJ, Zhang J, Zhang R, et al. Evolution and functions of stanniocalcins in cancer [J]. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2015, 28(1): 14-20.
- [12] Yang S, Ji Q, Chang B, et al. STC2 promotes head and neck squamous cell carcinoma metastasis through modulating the PI3K/AKT/Snail signaling [J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 5976-5991.
- [13] Law AY, Wong CK. Stanniocalcin-2 promotes epithelial-mesenchymal transition and invasiveness in hypoxic human ovarian cancer cells [J]. Experimental Cell Research, 2010, 316(20): 3425-3434.
- [14] Chen B, Zeng X, He Y, et al. STC2 promotes the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through AKT-ERK signaling pathways [J]. Oncotarget, 2016, 7(44): 71400-71416.

- [15] Fang Z, Tian Z, Luo K, *et al.* Clinical significance of stanniocalcin expression in tissue and serum of gastric cancer patients[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2014, 26(5): 602 – 610.
- [16] Law AY, Wong CK. Stanniocalcin-2 is a HIF-1 target gene that promotes cell proliferation in hypoxia [J]. Experimental Cell Research, 2010, 316(3): 466 – 476.
- [17] Yeung HY, Lai KP, Chan HY, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1-mediated activation of stanniocalcin-1 in human cancer cells[J]. Endocrinology, 2005, 146(11): 4951 – 4960.
- [18] Law AY, Wong CK. Stanniocalcin-1 and -2 promote angiogenic sprouting in HUVECs *via* VEGF/VEGFR2 and angiopoietin signaling pathways [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2013, 374(1–2): 73 – 81.
- [19] Wang Y, Gao Y, Cheng H, *et al.* Stanniocalcin 2 promotes cell proliferation and cisplatin resistance in cervical cancer[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 466(3): 362 – 368.
- [20] Yuan Q, Zhan L, Zhang L, *et al.* Stanniocalcin 2 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by upregulating P-glycoprotein [J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2016, 94(9): 929 – 935.
- [21] Cheng H, Wu Z, Wu C, *et al.* Overcoming STC2 mediated drug resistance through drug and gene co-delivery by PHB-PDMAEMA cationic polyester in liver cancer cells[J]. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications, 2018, 83: 210 – 217.
- [22] 沈小健. STC-2 在宫颈癌表达的功能研究及其临床意义[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [23] Zhang C, Chen S, Ma X, *et al.* Upregulation of STC2 in colorectal cancer and its clinicopathological significance [J]. Onco Targets and Therapy, 2019, 12: 1249 – 1258.
- [24] Aydin HA, Toptas T, Bozkurt S, *et al.* Stanniocalcin-2 may be a potentially valuable prognostic marker in endometrial cancer: A preliminary study[J]. Pathology & Oncology Research, 2019, 25(2): 751 – 757.
- [25] Coulson-Gilmer C, Humphries MP, Sundara RS, *et al.* Stanniocalcin 2 expression is associated with a favourable outcome in male breast cancer[J]. Journal of Pathology Clinical Research, 2018, 4(4): 241 – 249.
- [26] Hu L, Zha Y, Kong F, *et al.* Prognostic value of high stanniocalcin 2 expression in solid cancers: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(43): e17432.

(收稿日期: 2022-04-26)

修回日期: 2022-06-19)

(上接第 153 页)

- [8] Rogeri CD, Silveira HCS, Causin RL, *et al.* Methylation of the hsa-miR-124, SOX1, TERT, and LMX1A genes as biomarkers for precursor lesions in cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(3): 545 – 551.
- [9] Wang S, Wu G, Han Y, *et al.* miR-124 regulates STAT3-mediated cell proliferation, migration and apoptosis in bladder cancer [J]. Oncol Lett, 2018, 16(5): 5875 – 5881.
- [10] Cai WL, Huang WD, Li B, *et al.* microRNA-124 inhibits bone metastasis of breast cancer by repressing Interleukin-11 [J]. Mol Cancer. 2018, 17(1): 9.
- [11] Conte R, Valentino A, Di Cristo F, *et al.* Cationic Polymer Nanoparticles-Mediated Delivery of miR-124 Impairs Tumorigenicity of Prostate Cancer Cells [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 869.
- [12] Zou S, Tong Q, Liu B, *et al.* Targeting STAT3 in Cancer Immunotherapy [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 145.
- [13] Liu Y, Liao S, Bennett S, *et al.* STAT3 and its targeting inhibitors in osteosarcoma [J]. Cell Prolif, 2021, 54(2): e12974.
- [14] Timme S, Ihde S, Fichter CD, *et al.* STAT3 expression, activity and functional consequences of STAT3 inhibition in esophageal squamous cell carcinomas and Barrett's adenocarcinomas [J]. Oncogene, 2014, 33(25): 3256 – 3266.
- [15] Yoon HH, Shi Q, Sukov WR, *et al.* Association of HER2/ErbB2 expression and gene amplification with pathologic features and prognosis in esophageal adenocarcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(2): 546 – 554.
- [16] 王亦如, 杜二球. 宫颈癌组织中 miR-365、miR-135a-5p 及 STAT3 的表达水平及意义 [J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(8): 1065 – 1070.
- [17] Cao Q, Li YY, He WF, *et al.* Interplay between microRNAs and the STAT3 signaling pathway in human cancers [J]. Physiol Genomics, 2013, 45(24): 1206 – 1214.
- [18] Wang Z, Zhu S, Shen M, *et al.* STAT3 is involved in esophageal carcinogenesis through regulation of Oct-1 [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(3): 678 – 688.

(收稿日期: 2022-10-10)

修回日期: 2022-11-04)