

DOI: 10.13376/j.cbls/20240109

文章编号: 1004-0374(2024)08-1079-10

斯钙素家族在消化系统恶性肿瘤中的病理意义

陈昱豪¹, 姚添², 高琳娜¹, 韩竞翔¹, 高辉阳¹, 张鑫¹, 黄河^{1,2*}

(1 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2 山西医科大学第一医院胃肠外科, 太原 030001)

摘要: 斯钙素家族 (stannocalcins, STCs) 包括斯钙素 -1 (STC1) 和斯钙素 -2 (STC2)。斯钙素家族成员在抗炎、抗氧化、细胞保护和血管新生等方面发挥了重要作用。在消化系统恶性肿瘤中, STCs 受到多方面的调控, 通过多种方式促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、免疫逃逸和化疗抵抗, 与肿瘤患者的不良预后密切相关。本文就 STCs 的生物学功能及其在消化系统恶性肿瘤中的表达和调控机制以及临床重要性进行综述, 并探讨其作为生物标志物和治疗靶点的潜力。

关键词: 斯钙素; STC1; STC2; 炎症; 细胞保护; 消化系统恶性肿瘤

中图分类号: {Q28}; R735 **文献标志码:** A

Pathological significance of stannocalcins in malignant tumors of digestive system

CHEN Yu-Hao¹, YAO Tian², GAO Lin-Na¹, HAN Jing-Xiang¹, GAO Hui-Yang¹, ZHANG Xin¹, HUANG He^{1,2*}

(1 The First Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2 Department of Gastrointestinal Surgery, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Stannocalcins (STCs) include stannocalcin 1 (STC1) and stannocalcin 2 (STC2). STCs play an important role in anti-inflammation, anti-oxidation, cytoprotection, angiogenesis, etc. In digestive system malignant tumors, STCs promote tumor cell proliferation, invasion, metastasis, immune escape and chemoradiotherapy resistance through a variety of ways, and are closely related to the poor prognosis of patients with tumors. In this review, the physiological functions of STCs and their expression, regulatory mechanisms and clinical importance in digestive system malignancies are summarized. The potential of STCs as biomarkers and therapeutic targets will be explored.

Key words: stannocalcin; STC1; STC2; inflammation; cytoprotection; malignant tumors of the digestive system

消化系统恶性肿瘤严重影响人类生命健康, 2022 年全球癌症统计数据^[1]显示: 在 2022 年新发癌症病例中, 结直肠癌、胃癌、肝癌、食管癌、胰腺癌分别排在了第 3、5、6、11、12 位, 其中结直肠癌占新发病例的 9.6%, 胃癌占 4.9%, 肝癌占 4.3%, 食管癌和胰腺癌各占 2.6%。在排名前十的癌症死亡病例中, 消化系统恶性肿瘤占五位。因此, 迫切需要发现消化系统恶性肿瘤可能的发病机制, 寻找消化系统恶性肿瘤的特异性标志物, 以及针对目标靶点寻找特定的治疗方法。

STCs 不仅参与钙磷调节, 更重要的是 STCs 在炎症反应、缺血再灌注损伤、细胞保护和血管新生等多方面起到了不可或缺的作用。在消化系

统中, STCs 参与了消化系统恶性肿瘤的发生发展, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、免疫逃逸以及化疗抵抗等, 但 STC1 和 STC2 的作用方式并不相同。本文以消化系统恶性肿瘤为切入点, 分析 STCs 在消化系统恶性肿瘤中的表达模式、调节机制及病理意义。

1 STCs 的概况

STC 是一种糖蛋白, 首次在鱼类的斯坦尼斯小

收稿日期: 2024-03-26; 修回日期: 2024-06-01

基金项目: 山西省基础研究计划项目(202303021211202)

*通信作者: E-mail: hh93003@163.com

体中发现, 用来调节鱼体内的钙磷平衡^[2]。人 STC1 和 STC2 分别在 1996 和 1998 年被发现, 人 STC1 基因定位于染色体 8p21-p11.2 位点, 编码含有 247 个氨基酸残基的蛋白质, STC2 基因定位于染色体 5q33 或 5q35 位点, 编码含有 302 个氨基酸残基的蛋白质^[3]。

2 STCs的生理功能

2.1 STCs与炎症及氧化应激

炎症是一种复杂的生物反应, 其核心病理特征包括变质、渗出和增生。STC1 是一种多功能糖蛋白, 在多种炎症性疾病中具有抗氧化和抗炎的作用。研究揭示在急性呼吸窘迫综合征的炎症风暴中, STC1 能够通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路增强肺泡巨噬细胞分泌抗炎细胞因子 IL-10, 从而减轻炎症反应^[4]。在伴有气道炎症和气道高反应性的哮喘中, 应用外源性 STC1 可以减轻哮喘小鼠模型的气道高反应性和炎症程度, 其机制可能涉及调节气道平滑肌中的钙离子浓度, 从而改善气道平滑肌的收缩功能^[5]。相比之下, STC2 在 PM2.5 诱导的哮喘中表达升高, 细胞间连接蛋白表达降低, 从而减弱上皮屏障, 加剧气道炎症和黏液分泌^[6]。纤维化作为慢性炎症的最终结果, 研究显示 STC1 可通过解耦联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 上调 Smad7 的表达来抑制肺纤维化信号通路 TGF- β /Smad 的激活, 显示出抗纤维化作用^[7]。此外, STC1 还通过 AMPK/UCP2 信号通路减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 从而减轻肾小管上皮细胞的纤维化^[8]。然而, 在乙型肝炎病毒引起的肝纤维化中, STC1 则表现为促进纤维化过程^[9], 提示 STC1 在不同炎症性疾病中可能发挥不同的作用。

2.2 STCs与细胞保护

过度的刺激可导致细胞死亡, STCs 可以通过抗炎及抗氧化在多个系统的多种病理过程中起到保护细胞的作用。

在阿尔茨海默病中, STC1 通过抑制 ERK1/2 信号途径减轻氧化应激引起的损伤, 起到神经保护作用, 降低神经炎症并改善认知功能^[10]; 在抑郁症中, STC1 的过表达通过抑制 ROS/NF- κ B 信号通路, 减轻了抑郁样行为大鼠的炎症反应, 从而保护神经元^[11]; 此外, STC1 还能抑制小胶质细胞的炎症反应, 减少海马体中炎性介质的产生, 保护海马体免受脓毒症相关脑病的影响^[12]。在视网膜病理中, STC1 的抗氧化和抗炎特性有助于改善视网膜的神经传导

功能, 并减少视网膜变性^[13]。STC1 还通过上调 AMP 活化蛋白激酶 α 1 来调节氧化还原稳态, 保护星形胶质细胞免受缺氧损伤^[14]。在心脏疾病中, STC1 通过抑制炎症反应和细胞凋亡来减轻心肌缺血再灌注损伤, 改善心脏功能和结构^[15], 减少急性心肌梗死后心肌细胞的凋亡^[16]。然而, 在非酒精性脂肪性肝病中, STC1 的表达受到 miR-155-5p 的抑制, 导致肝线粒体功能障碍和 ROS 水平升高, 促进非酒精性脂肪性肝病的发展^[17]。尽管 STC1 在多种病理状态下显示出治疗潜力, 但其在衰老细胞中的过表达可能导致细胞凋亡受阻, 影响身体机能^[18]。

STC2 在神经保护方面的作用表现在减轻轴突损伤后的内质网应激和钙离子释放^[19]。在慢性肾脏疾病中, STC2 通过细胞外钙感受体的调节, 抵抗高磷血症引起的血管平滑肌细胞凋亡^[20]。STC2 还能通过激活抗氧化应激相关蛋白如谷胱甘肽过氧化物酶 4 来抑制脂质 ROS 产生, 并刺激 mTORC1 信号转导途径, 增强与脂质合成相关的基因表达, 从而抑制细胞铁死亡^[21]。在肝脏疾病中, STC2 对肝细胞具有保护作用。STC2 激活 ERK1/2 信号通路, 从而保护肝细胞免受乙醇诱导的凋亡^[22], 在乙肝病毒引起的肝损伤中抑制细胞凋亡^[23]。STC2 还在卵巢颗粒细胞中过表达, 减轻细胞凋亡和自噬^[24]。

2.3 STCs与血管新生

近年研究发现, STC1 和 STC2 在血管新生过程中扮演着关键角色。

脂肪来源于干细胞分泌的外泌体富含 STC1, 这些外泌体能够被动脉内皮细胞摄取, 从而增强了内皮细胞的侧向迁移能力和管状形成能力, 表明 STC1 可能是血管损伤后修复的潜在靶点^[25]。Dalvin 等^[26]发现 STC1 能够通过调节血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平来影响血管新生。特别是在氧诱导的视网膜病变模型中, STC1 通过调节 VEGF 表达来影响病理性血管特征的发展。Bi 等^[27]研究也显示, STC1 能够通过增强 AKT/mTOR 信号通路的活性来增加 VEGFA 和 VEGFR2 的表达, 从而促进卒中后的血管新生并保护神经细胞。

STC2 也在血管新生中起着重要作用。研究发现 miR-190 通过靶向 STC2 来抑制乳腺癌细胞的血管新生。STC2 的高表达通过激活 AKT/ERK 信号通路来促进肿瘤的进展。过表达 miR-190 抑制了 STC2 的翻译, 并导致 AKT/ERK 信号通路的抑制, 从而抑制了乳腺癌细胞的血管新生^[28]。这些发现为

开发针对血管新生的治疗策略提供了新的分子靶点, 尤其是在癌症和缺血性疾病的临床治疗中具有潜在价值。

3 STCs与消化系统恶性肿瘤

3.1 STCs与食管癌

3.1.1 STC1与食管癌

食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 是我国食管癌常见的类型, 约占食管癌总数的 85.8%^[29]。研究表明, 与正常食管上皮相比, STC1 mRNA 在 ESCC 组织中显著升高^[30], 且 ESCC 患者外周血以及骨髓中 STC1 的 mRNA 水平远高于食管良性病患者^[31]。在食管癌中, STC1 的表达受到多种 miRNA 调控^[32]。研究显示, miR-652-5p 和 miR-21-5p 可能通过与 STC1 mRNA 的 3' 非翻译区配对, 抑制 STC1 的翻译^[33]。与之相反, 混合谱系白血病 2 (MLL2) 可以通过与细胞核中 RelA (又称 p65) 相互作用增强 STC1 的转录, 进而促进 ESCC 的转移^[34]。肿瘤细胞转移到外周血称为循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 或播散性肿瘤细胞 (disseminated tumor cells, DTCs), 成为复发和远处转移的重要初始步骤^[35]。Song 等^[31] 分析了外周血或骨髓中 STC1 mRNA 的水平与患者预后的关系, 发现在外周血或骨髓中的 STC1 mRNA 与 ESCC 患者的淋巴结转移、晚期阶段和不良的 2 年无进展生存期相关, 提示 STC1 mRNA 是检测 ESCC 患者外周血或骨髓中播散性肿瘤细胞的可靠标记物, 可以作为一种更方便的非侵入性的检测方法。DTC 状态可能是决定 ESCC 结局的关键因素, 早期应用包括新辅助治疗在内的各种治疗方案消除 DTCs 可能改善患者的生存率, 为 ESCC 患者治疗提供新思路。尽管 STC1 在 ESCC 中具有一定的辅助诊断和预后评估价值, 但 STC1 在 ESCC 中具体的作用机制还未完全阐明。食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 属于炎症继发的恶性肿瘤, 发生率远低于 ESCC。目前认为 EAC 的发生与 ROS 相关, STC1 可以通过诱导 UCP2 产生而减少 ROS 含量来影响 EAC 的发生发展^[36], 但具体的机制仍需进一步探讨。

3.1.2 STC2与食管癌

研究发现 ESCC 中 STC2 表达水平升高^[37-40]。高表达的 STC2 不仅促进肿瘤细胞增殖和侵袭, 还具有促进癌细胞放射抗性的作用^[40]。放疗主要是通过射线的电离辐射损伤癌细胞中的 DNA 双链从而达到杀死癌细胞的作用^[41]。作为肿瘤治疗的重要手

段, 放疗在食管癌治疗中起着重要作用。对于晚期 ESCC 患者, 标准治疗是新辅助化疗或放化疗, 随后进行根治性手术。研究发现 STC2 可以通过两种方式使癌细胞对放疗产生抗性。首先, STC2 与精氨酸甲基转移酶-5 (protein arginine methyltransferase 5, PRMT5) 结合并激活 PRMT5, 通过促进 DNA 损伤修复的两种途径即同源重组和非同源末端连接促进 ESCC 的放疗抵抗^[40]。其次, 由于放疗可以导致食管癌细胞发生铁死亡, 而 STC2 可以与 PRMT5 相互作用激活转录激活因子 4 (ATF4), 进一步提高溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 的水平, 进而保护肿瘤细胞抵抗铁死亡^[42]。因为 STC2 对 ESCC 的影响, 所以 STC2 的表达与 ESCC 患者的不良病理特征相关。研究显示, STC2 mRNA 的表达水平与淋巴结转移和远处转移显著相关, 且高 STC2 mRNA 组患者的预后更差, 其 5 年生存率低于 STC2 低表达患者^[37]。这提示 STC2 可能是 ESCC 的一种新的预后标志物。2021 年, Liu 等^[39] 构建了免疫相关 ESCC 预后风险评估模型, 证明 STC2 作为免疫相关基因对预测 ESCC 患者总生存期有一定的作用。这些研究都表明, STC2 在 ESCC 的发生发展和治疗, 以及预后方面都有重要的作用。

3.2 STCs与胃癌

3.2.1 STC1与胃癌

胃癌中常见的病理类型是腺癌, 约占胃癌病例的 90%。研究显示 STC1 蛋白在胃癌患者血清及组织中高表达^[43], 可能与 miR-30c-5p 的表达显著下调有关^[44]。高表达的 STC1 可以通过 PKC β II 和 ERK1/2 通路促进 VEGF 的表达, VEGF 随后增强肿瘤血管新生从而促进肿瘤的生长^[45]。而在缺氧的胃癌细胞中, STC1 可以上调 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达^[46]。Bcl-2 作为经典的凋亡级联反应上游的关键蛋白, 一方面可以抑制细胞色素 C、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9 (caspase-9) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (caspase-3) 的表达或激活, 从而抑制胃癌细胞的凋亡以及促进胃癌细胞对顺铂耐药; 另一方面 Bcl-2 抑制 E-钙黏蛋白 (E-Cadherin) 的表达, 同时增加 N-钙黏蛋白 (N-Cadherin) 和基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 的水平, 促进肿瘤细胞转移和侵袭^[46]。肿瘤微环境中除了肿瘤细胞外, 还包括其他细胞类型。骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 在肿瘤的发生发展中起到了不可忽视的作用。研究显示, 胃癌细胞来源细胞外囊泡中的

CD44 可以诱导 BM-MSCs 通过激活 ERK/PPAR γ /CPT1A 信号转导途径增强 BM-MSCs 中的脂肪酸氧化活性导致 ATP 水平上升, 进而激活 STAT3 和 NF- κ B 信号通路, 导致 IL-8 和 STC1 分泌, 促进胃癌的淋巴结转移^[47]。基于上述原因, STC1 的高表达与胃癌患者的预后不良相关^[43,46]。研究显示, STC1 蛋白高/中表达与淋巴结转移、临床分期和较差的 3 年无进展生存期显著相关。此外, 血清中 STC1 的水平在术后显著下降, 这表明血清 STC1 对检测胃癌的进展和复发有重要意义, 且其表现优于常规的血 CEA 及 CA199^[43]。已经有包括 STC1 在内的糖脂代谢预后模型^[48-49]和免疫预后模型^[50]来预测胃癌患者的预后, 但这些基于生物信息学的模型需要多中心、大规模的队列去验证。

3.2.2 STC2与胃癌

STC2 高表达于胃癌患者的组织和外周血^[43,51-52]。已经证明有多种 miRNA 参与了胃癌中 STC2 的调控。首先, miR-206 通过靶向 STC2 及其他相关基因, 可能在胃癌中起到抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的作用^[53]。其次, miR-1-3p 的下调可以促进 STC2 在胃癌中的表达, 高表达的 STC2 可以促进胃癌细胞的增殖和侵袭^[54], 进而影响胃癌患者的预后。多组数据显示, STC2 的表达与胃癌患者的各项临床病理特征相关。Yokobori 等^[55]分析了 108 例胃癌组织中 STC2 的表达及其临床意义, 发现高表达组较低表达组有更多的进展性淋巴结转移和静脉侵犯。Arigami 等^[56]分析了 STC2 表达与胃癌患者临床病理特征和预后之间的关系, 发现 STC2 的高表达与患者不良的临床病理特征正相关, 如患者年龄、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、静脉浸润及肿瘤分期等。与 STC2 低表达的患者相比, STC2 高表达患者的 5 年生存率显著降低。Qiu 等^[52]运用病例对照的方法证明血清 STC2 的高表达与肿瘤分化程度相关。Wang 等^[51]则证明 STC2 的高表达可能是胃癌患者术后复发的不良预后因素。除此之外, 研究表明手术切除肿瘤组织后, 胃癌患者的血清 STC2 水平下降^[43]。这表明 STC2 可以作为术后判断患者复发的重要肿瘤标志物。

3.3 STCs与结直肠癌

3.3.1 STC1与结直肠癌

肿瘤的发生是一个慢性过程, 慢性炎症刺激可能引起细胞癌变^[57]。研究证明, STC1 可以加重克罗恩病的炎症^[58], 也可以促进溃疡性结肠炎向结肠癌的发展^[59]。而且与正常组织相比, STC1 高表达

于结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 组织^[60-61]。STC1 的表达受到多方面的调控。在转录水平上, 细胞实验显示组蛋白超乙酰化和募集活化的 NF- κ B 可以刺激 STC1 基因表达^[62]。相反, 特异性蛋白 1 (specificity protein 1, Sp1) 可以结合到 STC1 的启动子区域来抑制 STC1 的表达^[63]。其次, MIAT/miR-532-3p/STC1 轴也可以影响 STC1 的表达水平^[64]。在 STC1 的翻译后修饰中, A20 蛋白通过抑制 STC1 的泛素化降解来间接提高 STC1 的水平引起结肠癌细胞免疫逃逸。肿瘤免疫逃逸是指肿瘤细胞通过多种机制避开宿主免疫系统的攻击, 从而能够生存、增殖和发展的过程。研究显示, 肿瘤 STC1 与钙网蛋白 (calreticulin, CRT) (一种“吃我”信号) 相互作用, 使 CRT 膜暴露最小化, 能消除抗原呈递细胞的膜 CRT 指导的吞噬作用, 进而削弱抗原呈递细胞的抗原提呈和 T 细胞活化能力。因此, 肿瘤 STC1 抑制抗原呈递细胞的吞噬作用, 并有助于肿瘤免疫逃逸和免疫治疗抵抗^[65]。在结肠癌中, A20 可以抑制糖原合成酶激酶 -3 β (GSK-3 β) 在 Thr 86 位点磷酸化 STC1, 减缓 STC1 蛋白的泛素化降解从而上调 STC1 的表达, 促使 STC1 和线粒体中 CRT 结合增多, 减少 CRT 信号在细胞膜上的暴露, 从而消除巨噬细胞的抗原提呈作用, 进一步导致肿瘤细胞免疫逃逸^[66]。此外, STC1 表达水平升高可以促进结肠癌细胞的侵袭^[67]; 而有的研究显示 STC1 在结肠癌中是一种促凋亡因子, NF- κ B 参与了各种病理生理过程, 包括促进细胞凋亡^[68]; 乙酰化 NF- κ B p65 可以结合到 STC1 基因的启动子区域, 增强 STC1 的表达从而促进结肠癌细胞的凋亡^[62]。STC1 的表达与 CRC 患者的临床病理特征的关系也存在争议, 有研究表明 STC1 的表达与患者术后较差的生存率相关^[60], 也有分析表明 STC1 的表达与患者的临床病理特征无显著相关性^[61]。生物信息学分析也提示, STC1 参与构成结肠癌患者预后模型的免疫相关分子^[69]。以上研究表明 STC1 可以通过免疫途径影响 CRC 的发生发展。

3.3.2 STC2与结直肠癌

不论是在 CRC 组织, 还是血液样本中都可以发现 STC2 的高表达^[70-73]。STC2 的表达受到多种分子调节, LncRNA SNHG17 可以通过 LncRNA SNHG17/miR-361-3p/STC2 轴来调控 STC2 的表达^[74]。有趣的是, 尽管在宏观上 STC2 高表达于 CRC 组织, 在微观上来说, CRC 细胞中 STC2 启动子存在 CpG 超甲基化, 随之产生的影响则是 STC2 的低表达^[75]。

STC2 在宏观和微观层面上不一致的原因之一可能在于 STC2 的表达受到 HIF-1 α 的调控, HIF-1 α 可以与 STC2 的启动子结合去调节 STC2 的表达^[75]。除了 HIF-1 α 外, Sp1 也可以结合到 STC2 的启动子区域正向调节 STC2 的表达^[73]。高表达的 STC2 通过激活 ERK/MEK 和 PI3K/AKT 信号通路促进结肠癌发生和上皮间充质转化 (EMT) 过程^[72]。而且在结肠癌中, STC2 高表达组相对于 STC2 低表达组有较少的 CD8⁺ T 细胞定植和较高的 PD-L1 表达^[76], 而高 PD-L1 的表达意味着对免疫检查点抑制剂不敏感, 提示 STC2 可能促进结肠癌细胞的免疫逃逸。因此, 在 CRC 中, STC2 的表达与患者预后密切相关。临床研究表明, STC2 高表达相比于低表达的肿瘤患者有更差的临床病理特征, 如淋巴结转移、肿瘤浸润深度、较大的肿瘤体积以及较晚病理分期, STC2 高表达患者的总生存率也明显低于 STC2 低表达患者^[70,72]。已经有包含 STC2 在内的多种预后模型来预测 CRC 患者的预后, 其中主要是与免疫相关预后模型^[77-78] 和缺氧及糖酵解等代谢相关的预后模型^[76,79-83]。免疫相关预后模型及实验证明, 在 CRC 中, STC2 的高表达与促炎免疫细胞的浸润较少和抗炎免疫细胞的浸润较多相关^[76]。由于缺氧的肿瘤微环境以及肿瘤细胞有氧糖酵解的特性, 也存在代谢相关预后模型, 但与所有的生物信息学分析一样, 预后模型仍然需要进一步验证。

3.4 STCs与肝癌

3.4.1 STC1与肝癌

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的肝癌类型, 约占总病例数的 90%, HCC 发生主要是由于慢性炎症, 被认为是一种炎性癌症, 大多数的 HCC 都是从慢性肝病发展来的, 其中乙型肝炎病毒导致的慢性肝病占很大比例。STC1 在这个慢性发展过程中的各个阶段都起到了重要作用。STC1 水平与肝纤维化程度呈正相关, 且随着肝纤维化程度的加重而呈阶梯性升高^[9]。随着肝病的进展, 肝炎、肝纤维化的最终结局是肝硬化或者肝癌。与正常组织相比, STC1 高表达于肝癌组织中^[84-85]。Yeung 等^[84] 使用 216 例肝癌患者的临床病理数据分析 STC1 的表达水平, 结果显示, STC1 在肿瘤组织中表达上调。但 STC1 的表达水平与肿瘤体积呈负相关, STC1 对肿瘤生长起抑制作用, 与总体生存率无相关性。随后的分析显示肝癌细胞中的 STC1 抑制 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K)/磷酸化核糖体 S6 蛋白 (p-rpS6) 通路, 继而导致细

胞内 ATP 水平的降低, 由于肿瘤细胞对能量的需求更大, 因此 STC1 可以通过抑制 p70S6K/p-rpS6 信号转导而降低肿瘤生长^[86]。与之相反, Chan 等^[9] 发现 STC1 在肿瘤组织中上调, 较高的血清 STC1 水平与较差的 5 年无病生存率相关。以上研究表明, 肝癌组织中 STC1 蛋白可能不是完全由肝癌细胞本身分泌的。在随后的研究中, 研究者利用单细胞测序技术发现在肝癌中 STC1 主要由肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) 分泌, 随着肝病的进展, CAFs 逐渐增多, STC1 的表达也随之增多^[87]。另有研究表明, 人重组 STC1 可以通过 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路增强肝癌细胞的转移潜能^[85]。由于 CAFs 是肝癌中 STC1 的主要来源^[87], 因此可以进行推测, CAFs 来源的 STC1 通过 JNK 通路增强肝癌细胞的转移能力。此外, CAFs 来源的 STC1 还能结合肝癌细胞表面 Notch1 受体激活 Notch 信号, 而 Notch 信号下游的靶基因正好是 STC1, 以此形成基质 - 肿瘤放大信号促进了肝癌细胞的侵袭、迁移和耐药^[87]。由于肝纤维化到肝硬化最终发展为肝癌的过程是不可逆的, 因此早期发现、及时治疗延缓疾病的进展对于肝病患者具有重要意义。与传统肝纤维化血清生物标志物如天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和血小板比率指数与 FIB-4 指数相比, STC1 用于检测显著纤维化和肝硬化表现出更好的特异性和阳性预测值^[9], 且在肝癌的不同阶段 STC1 的血清表达水平也不同^[87], 表明 STC1 可以作为一个潜在的预后相关血清学生物标志物。

3.4.2 STC2与肝癌

STC2 在肝癌组织中高表达^[88-90]。STC2 的表达水平受到多种分子的调控。首先, 甲磺酸盐及紫外线敏感性 81 号基因作为一个关键的 DNA 修复基因可以增强 STC2 的表达, 促进肿瘤的增殖^[91]。其次, STC2 作为下游分子受到 miR-485-5p 的负调控^[92], 以及 Circ_0011385/miR-361-3p/STC2mRNA 通路的影响^[93]。此外, 高迁移率族蛋白 A2 (HMGA2) 也可以通过促进 STC2 蛋白的表达, 抑制肝癌细胞凋亡, 促进肿瘤细胞生长^[23]。在肝癌细胞中, STC2 可以通过调节细胞复制周期来影响癌细胞的增殖, 细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 是一种与细胞复制有关的原癌基因, 可以推动细胞周期由 G₁ 期进入到 S 期, 其过表达可使细胞增殖失控^[94]。STC2 可以调节 cyclin D1 的表达, 激活 ERK1/2 从而促进肝癌细胞的增殖^[88]。此外, STC2 可以通过诱导 P-糖蛋

白和 Bcl-2 表达促进肝癌细胞对紫杉醇耐药^[95], P-糖蛋白是一种跨膜单向外流泵, 可以通过将药物泵出细胞来降低其疗效, 从而产生耐药性^[96]。研究显示 STC2 还可以促进肝癌细胞对索拉非尼耐药^[97]。高表达的 STC2 与肝癌患者临床病理密切相关, STC2 mRNA 和蛋白的高表达与较大的肿瘤直径、较晚的分期、肿瘤转移、门静脉癌栓及更低的肿瘤细胞分化程度相关, 且 STC2 高表达的肝癌患者中位生存期较短, 多因素分析显示 STC2 表达是肝癌患者总生存期的独立预后因素^[89-90]。此外, 已经有多种基于生物信息学分析的预后模型来预测肝癌患者的预后, 如包括 STC2 在内的免疫相关预后模型^[98-99]、缺氧和糖酵解相关预后模型等^[100-101]。然而, 这些预后模型的可靠性及稳定性仍需要实验和大型队列去验证。

3.5 STCs与胰腺癌

3.5.1 STC1与胰腺癌

胰腺癌因其恶性程度极高被称为癌中之王, 其组织类型中最常见的是胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)。研究表明 STC1 在 PDAC 中高表达, 且与癌细胞对吉西他滨的耐药相关^[102]。在吉西他滨的刺激下, HIF-1 α 上调, 刺激胰腺癌细胞中 STC1 的表达及分泌, 通过 HIF-1 α /STC1/PI3K-AKT 轴介导 PDAC 的吉西他滨耐药, 这是患者预后不良的原因之一, STC1 的高表达与患者较低的生存期相关^[102]。

3.5.2 STC2与胰腺癌

胰腺癌组织的 STC2 水平显著上调, 研究表明 STC2 可以参与到细胞的 EMT 过程, 胰腺癌细胞中 STC2 的高表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移呈正相关, 与胰腺癌患者 5 年生存率呈负相关^[103]。总的来说, STCs 在胰腺癌中的研究较少, 也没有关于血清 STCs 与患者预后相关性的研究, 这可能与胰腺癌患者生存期较短有关。

3.6 STCs与胆囊癌及胆管癌

胆囊癌和胆管癌是侵袭性很强的上皮恶性肿瘤, 不易发现, 对治疗不敏感, 预后较差, 绝大多数胆囊癌和胆管癌是腺癌, 但也有一些罕见的胆囊癌亚型, 如鳞状细胞癌和腺鳞癌。研究显示, 在这些罕见亚型中, 肿瘤体积大、TNM 分期高、有淋巴结转移的患者 STC2 的阳性表达率明显高于对照组, STC2 的阴性表达与患者手术治愈性及术后生存率显著相关^[104]。同样, 免疫组化结果显示: 在胆管癌中, STC2 的表达阳性率显著高于对照组,

且 STC2 蛋白在淋巴结转移、邻近组织浸润、TNM 分期较高且无法切除的患者中表达水平显著升高。STC2 阳性表达患者的总生存率显著低于 STC2 阴性表达患者。STC2 阳性表达是影响胆管癌患者预后的独立因素, 与胆管癌的进展和不良临床结局相关。这提示 STC2 可能是胆囊癌和胆管癌潜在的生物标志物^[105], 但更多作用机制还需要进一步探究。

4 总结与展望

STCs 在多种炎症性疾病中发挥抗氧化和抗炎作用, 能有效抑制炎症介质的释放, 调节免疫反应, 从而减轻炎症反应的程度, 降低细胞损伤和组织损伤的风险。此外, STCs 在细胞保护和修复过程中扮演着关键角色, 通过促进细胞存活和增加细胞的抵抗力, 有助于维持细胞的稳态和功能。在血管新生方面, STCs 也能够促进血管新生, 改善血液循环, 为受损组织提供充足的营养和氧气, 从而促进组织的修复和再生, 有助于恢复机体内环境的稳定性和血管系统的正常功能。

在消化系统恶性肿瘤中, STCs 的表达受到多个层面、多种信号通路的调控, 能够促进肿瘤细胞的增殖、侵袭以及对治疗的抗性 (图 1)。STCs 具有生物标志物的潜力, 辅助疾病的诊断和预后评估, 以及作为潜在的治疗靶点受到重视。STCs 在肿瘤微环境中的交互作用及其在免疫应答中的角色, 为肿瘤免疫治疗的发展提供了新的视角。针对 STCs 的治疗干预可能为解决肿瘤治疗中的耐药性问题提供新的策略。未来的研究应聚焦于 STCs 更多的生物学功能和分子调控网络, 以及其在肿瘤微环境中的作用, 这将有助于对消化系统恶性肿瘤的精准诊治。

致谢: 感谢 Figdraw 科研绘图平台提供的在线绘图工具 (<https://www.figdraw.com/#/>)

[参 考 文 献]

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74: 229-63
- [2] Li S, Li H, Wang Z, et al. Stanniocalcin 1a regulates organismal calcium balance and survival by suppressing Trpv6 expression and inhibiting IGF signaling in zebrafish. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1276348
- [3] Chen F, Zhang Z, Pu F. Role of stanniocalcin-1 in breast cancer. *Oncol Lett*, 2019, 18: 3946-53

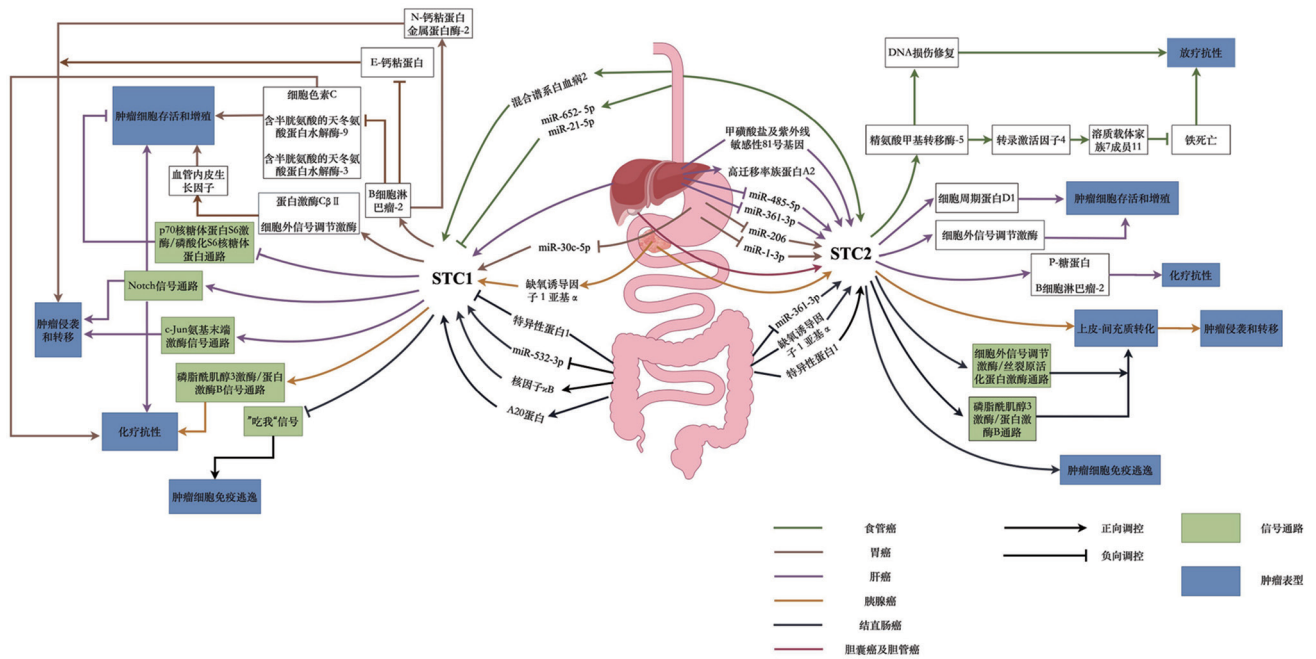


图1 STCs在不同肿瘤中的调节网络

[4] Xia TT, Hu R, Shao CJ, et al. Stanniocalcin-1 secreted by human umbilical mesenchymal stem cells regulates interleukin-10 expression via the PI3K/AKT/mTOR pathway in alveolar macrophages. *Cytokine*, 2023, 162: 156114

[5] Xu J, Meng Y, Jia M, et al. Epithelial expression and role of secreted STC1 on asthma airway hyperresponsiveness through calcium channel modulation. *Allergy*, 2021, 76: 2475-87

[6] Zhang L, He X, Xiong Y, et al. Transcriptome-wide profiling discover: PM2.5 aggravates airway dysfunction through epithelial barrier damage regulated by Stanniocalcin 2 in an OVA-induced model. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 220: 112408

[7] Ohkouchi S, Kanehira M, Saigusa D, et al. Metabolic and epigenetic regulation of SMAD7 by STC1 ameliorates lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 67: 320-33

[8] Yang EM, Park JS, Joo SY, et al. Stanniocalcin-1 suppresses TGF-β-induced mitochondrial dysfunction and cellular fibrosis in human renal proximal tubular cells. *Int J Mol Med*, 2022, 50: 107

[9] Chan KKS, Hon TC, Au KY, et al. Stanniocalcin 1 is a serum biomarker and potential therapeutic target for HBV-associated liver fibrosis. *J Pathol*, 2022, 257: 227-38

[10] Wang P, Li XL, Cao ZH. STC1 ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation of Alzheimer's disease mice via inhibition of ERK1/2 pathway. *Immunobiology*, 2021, 226: 152092

[11] Chao B, Zhang L, Pan J, et al. Stanniocalcin-1 overexpression prevents depression-like behaviors through inhibition of the ROS/NF-κB signaling pathway. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 644383

[12] Bonfante S, Joaquim L, Fileti ME, et al. Stanniocalcin 1 inhibits the inflammatory response in microglia and protects against sepsis-associated encephalopathy. *Neurotox Res*, 2021, 39: 119-32

[13] Rosa RH, Xie W, Zhao M, et al. Intravitreal administration of stanniocalcin-1 rescues photoreceptor degeneration with reduced oxidative stress and inflammation in a porcine model of retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol*, 2022, 239: 230-43

[14] Sun B, He S, Liu B, et al. Stanniocalcin-1 protected astrocytes from hypoxic damage through the AMPK pathway. *Neurochem Res*, 2021, 46: 2948-57

[15] Jiang X, Zhao D, Bao LJ. Stanniocalcin 1 alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through inhibiting inflammation and apoptosis of myocardial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26: 4309-17

[16] Zhang L, Zhu H, Teng X, et al. Modulation of miR-382-5p reduces apoptosis of myocardial cells after acute myocardial infarction. *Autoimmunity*, 2021, 54: 195-203

[17] Shen M, Pan H, Ke J, et al. NF-κB-upregulated miR-155-5p promotes hepatocyte mitochondrial dysfunction to accelerate the development of nonalcoholic fatty liver disease through downregulation of STC1. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36: e23025

[18] Zhao R, Kou H, Jiang D, et al. Exploring the anti-aging effects of fisetin in telomerase-deficient progeria mouse model. *PeerJ*, 2023, 11: e16463

[19] Jeon Y, Shin JE, Kwon M, et al. *In vivo* gene delivery of STC2 promotes axon regeneration in sciatic nerves. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 750-60

[20] Liu FF, Zhang AH, Huang HD, et al. Stanniocalcin 2 is upregulated by calcium-sensing receptor and protects human vascular smooth muscle cells from high-

- phosphate-induced apoptosis. *Cardiorenal Med*, 2022, 12: 214-28
- [21] Li R, Geng H, Tan X, et al. Stanniocalcin 2 regulates autophagy and ferroptosis in mammary epithelial cells of dairy cows through the mechanistic target of rapamycin complex 1 pathway. *J Nutr*, 2024, 154: 1790-802
- [22] Patil NY, Rus I, Joshi AD. Role of ERK1/2 signaling in cinnabarinic acid-driven stanniocalcin 2-mediated protection against alcohol-induced apoptosis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2023, 387: 111-20
- [23] Huang FY, Wong DKH, Mak LY, et al. Hepatitis B virus X protein promotes hepatocarcinogenesis via the activation of HMGA2/STC2 signaling to counteract oxidative stress-induced cell death. *Carcinogenesis*, 2022, 43: 671-81
- [24] Liu YX, Ke Y, Qiu P, et al. LncRNA NEAT1 inhibits apoptosis and autophagy of ovarian granulosa cells through miR-654/STC2-mediated MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2023, 424: 113473
- [25] Liu K, Shi H, Peng Z, et al. Exosomes from adipose mesenchymal stem cells overexpressing stanniocalcin-1 promote reendothelialization after carotid endarterium mechanical injury. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18: 1041-53
- [26] Dalvin LA, Hartnett ME, Bretz CA, et al. Stanniocalcin-1 is a modifier of oxygen-induced retinopathy severity. *Curr Eye Res*, 2020, 45: 46-51
- [27] Bi SJ, Dong XY, Wang ZY, et al. Salvianolic acid B alleviates neurological injury by upregulating stanniocalcin 1 expression. *Ann Transl Med*, 2022, 10: 739
- [28] Sun G, Liu M, Han H. Overexpression of microRNA-190 inhibits migration, invasion, epithelial-mesenchymal transition, and angiogenesis through suppression of protein kinase B-extracellular signal-regulated kinase signaling pathway via binding to stanniocalcin 2 in breast cancer. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 17824-38
- [29] Chen R, Zheng R, Zhang S, et al. Patterns and trends in esophageal cancer incidence and mortality in China: an analysis based on cancer registry data. *J Natl Cancer Cent*, 2023, 3: 21-7
- [30] Shirakawa M, Fujiwara Y, Sugita Y, et al. Assessment of stanniocalcin-1 as a prognostic marker in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 2012, 27: 940-6
- [31] Song H, Xu B, Yi J. Clinical significance of stanniocalcin-1 detected in peripheral blood and bone marrow of esophageal squamous cell carcinoma patients. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 35
- [32] Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1723
- [33] Lu M, Song Y, Fu W, et al. MicroRNA and target mRNA selection through invasion and cytotoxicity cell modeling and bioinformatics approaches in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 2017, 38: 1181-9
- [34] Li H, Li Q, Lian J, et al. MLL2 promotes cancer cell lymph node metastasis by interacting with RelA and facilitating STC1 transcription. *Cell Signal*, 2020, 65: 109457
- [35] Zhan Q, Liu B, Situ X, et al. New insights into the correlations between circulating tumor cells and target organ metastasis. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 465
- [36] Hu Y, Ye X, Wang R, et al. Current research progress in the role of reactive oxygen species-in esophageal adenocarcinoma. *Transl Cancer Res*, 2021, 10: 1568-77
- [37] Kita Y, Mimori K, Iwatsuki M, et al. STC2: a predictive marker for lymph node metastasis in esophageal squamous-cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 261-72
- [38] Kashyap MK, Pawar HA, Keerthikumar S, et al. Evaluation of protein expression pattern of stanniocalcin 2, insulin-like growth factor-binding protein 7, inhibin β A and four and a half LIM domains 1 in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biomark*, 2012, 12: 1-9
- [39] Liu HR, Jiang GZ, Xin D, et al. [Establishment and validation of prognostic risk score model for esophageal squamous cell carcinoma based on immune related genes]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2021, 43: 666-73
- [40] Jiang K, Yin X, Zhang Q, et al. STC2 activates PRMT5 to induce radioresistance through DNA damage repair and ferroptosis pathways in esophageal squamous cell carcinoma. *Redox Biol*, 2023, 60: 102626
- [41] Jain SM, Nagainallur Ravichandran S, Murali Kumar M, et al. Understanding the molecular mechanism responsible for developing therapeutic radiation-induced radioresistance of rectal cancer and improving the clinical outcomes of radiotherapy - a review. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25: 2317999
- [42] Zhang R, Kang R, Tang D. Ferroptosis in gastrointestinal cancer: from mechanisms to implications. *Cancer Lett*, 2023, 561: 216147
- [43] Fang Z, Tian Z, Luo K, et al. Clinical significance of stanniocalcin expression in tissue and serum of gastric cancer patients. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*, 2014, 26: 602-10
- [44] Hu S, Liu H, Zhang J, et al. Effects and prognostic values of miR-30c-5p target genes in gastric cancer via a comprehensive analysis using bioinformatics. *Sci Rep*, 2021, 11: 20584
- [45] He L, Wang T, Gao Q, et al. Stanniocalcin-1 promotes tumor angiogenesis through up-regulation of VEGF in gastric cancer cells. *J Biomed Sci*, 2011, 18: 39
- [46] Wang Y, Qi Z, Zhou M, et al. Stanniocalcin-1 promotes cell proliferation, chemoresistance and metastasis in hypoxic gastric cancer cells via Bcl-2. *Oncol Rep*, 2019, 41: 1998-2008
- [47] Huang J, Wang X, Wen J, et al. Gastric cancer cell-originated small extracellular vesicle induces metabolic reprogramming of BM-MSCs through ERK-PPAR γ -CPT1A signaling to potentiate lymphatic metastasis. *Cancer Cell Int*, 2023, 23: 87
- [48] Yu S, Hu C, Cai L, et al. Seven-gene signature based on glycolysis is closely related to the prognosis and tumor immune infiltration of patients with gastric cancer. *Front Oncol*, 2020, 10: 1778

- [49] Yang Y, Chen Z, Zhou L, et al. *In silico* development and validation of a novel glucose and lipid metabolism-related gene signature in gastric cancer. *Transl Cancer Res*, 2022, 11: 1977-93
- [50] Pang T, Tang Q, Wei J, et al. Construction of a novel immune-related prognostic-predicting model of gastric cancer. *Gene*, 2023, 852: 147032
- [51] Wang YY, Li L, Zhao ZS, et al. Clinical utility of measuring expression levels of KAP1, TIMP1 and STC2 in peripheral blood of patients with gastric cancer. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 81
- [52] Qiu J, Chen X, Zheng Z. Evaluating STC2 gene RNA in peripheral blood serum of gastric cancer patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69: 72-5
- [53] Ren J, Huang HJ, Gong Y, et al. MicroRNA-206 suppresses gastric cancer cell growth and metastasis. *Cell Biosci*, 2014, 4: 26
- [54] Ke J, Zhang BH, Li YY, et al. MiR-1-3p suppresses cell proliferation and invasion and targets STC2 in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 8870-7
- [55] Yokobori T, Mimori K, Ishii H, et al. Clinical significance of stanniocalcin 2 as a prognostic marker in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17: 2601-7
- [56] Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, et al. Clinical significance of stanniocalcin 2 expression as a predictor of tumor progression in gastric cancer. *Oncol Rep*, 2013, 30: 2838-44
- [57] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, 2019, 51: 27-41
- [58] Zhu L, Xie Z, Yang G, et al. Stanniocalcin-1 promotes PARP1-dependent cell death via JNK activation in colitis. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11: e2304123
- [59] Sun D, Gong L, Wang X, et al. Pro-inflammatory cytokines promote the occurrence and development of colitis-associated colorectal cancer by inhibiting miR-615-5p. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29: 1854-64
- [60] Tamura S, Oshima T, Yoshihara K, et al. Clinical significance of STC1 gene expression in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2011, 31: 325-9
- [61] Rezapour S, Bahrami T, Hashemzadeh S, et al. STC1 and NF- κ B P65 (Rel A) is constitutively activated in colorectal cancer. *Clin Lab*, 2016, 62: 463-9
- [62] Law AYS, Lai KP, Lui WC, et al. Histone deacetylase inhibitor-induced cellular apoptosis involves stanniocalcin-1 activation. *Exp Cell Res*, 2008, 314: 2975-84
- [63] Law AYS, Yeung BHY, Ching LY, et al. Sp1 is a transcription repressor to stanniocalcin-1 expression in TSA-treated human colon cancer cells, HT29. *J Cell Biochem*, 2011, 112: 2089-96
- [64] Tong Y, Peng M, Li J, et al. Comprehensive analyses of stromal-immune score-related competing endogenous RNA networks in colon adenocarcinoma. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4235305
- [65] Lin H, Kryczek I, Li S, et al. Stanniocalcin 1 is a phagocytosis checkpoint driving tumor immune resistance. *Cancer Cell*, 2021, 39: 480-93.e6
- [66] Luo M, Wang X, Wu S, et al. A20 promotes colorectal cancer immune evasion by upregulating STC1 expression to block "eat-me" signal. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 312
- [67] Liu HT, Chen SY, Peng LL, et al. Spatially resolved transcriptomics revealed local invasion-related genes in colorectal cancer. *Front Oncol*, 2023, 13: 1089090
- [68] Zhang T, Ma C, Zhang Z, et al. NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *MedComm (2020)*, 2021, 2: 618-53
- [69] Chen S, Cao GD, Wei W, et al. Prediction and identification of immune genes related to the prognosis of patients with colon adenocarcinoma and its mechanisms. *World J Surg Oncol*, 2020, 18: 146
- [70] Ieta K, Tanaka F, Yokobori T, et al. Clinicopathological significance of stanniocalcin 2 gene expression in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 2009, 125: 926-31
- [71] Miyazaki S, Kikuchi H, Iino I, et al. Anti-VEGF antibody therapy induces tumor hypoxia and stanniocalcin 2 expression and potentiates growth of human colon cancer xenografts. *Int J Cancer*, 2014, 135: 295-307
- [72] Chen B, Zeng X, He Y, et al. STC2 promotes the epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells through AKT-ERK signaling pathways. *Oncotarget*, 2016, 7: 71400-16
- [73] Li JB, Liu ZX, Zhang R, et al. Sp1 contributes to overexpression of stanniocalcin 2 through regulation of promoter activity in colon adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 2019, 25: 2776-87
- [74] Huang F, Li H, Qin Z, et al. SNHG17 serves as an oncogenic lncRNA by regulating the miR-361-3p/STC2 axis in rectal cancer. *Front Genet*, 2021, 12: 654686
- [75] Law AYS, Lai KP, Ip CKM, et al. Epigenetic and HIF-1 regulation of stanniocalcin-2 expression in human cancer cells. *Exp Cell Res*, 2008, 314: 1823-30
- [76] Xu Y, Cao C, Zhu Z, et al. Novel hypoxia-associated gene signature depicts tumor immune microenvironment and predicts prognosis of colon cancer patients. *Front Genet*, 2022, 13: 901734
- [77] Sun YL, Zhang Y, Guo YC, et al. A prognostic model based on the immune-related genes in colon adenocarcinoma. *Int J Med Sci*, 2020, 17: 1879-96
- [78] Jiang Z, Xu J, Zhang S, et al. A pairwise immune gene model for predicting overall survival and stratifying subtypes of colon adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149: 10813-29
- [79] Chen S, Cao G, Wu W, et al. Mining novel cell glycolysis related gene markers that can predict the survival of colon adenocarcinoma patients. *Biosci Rep*, 2020, 40: BSR20201427
- [80] Cui Z, Sun G, Bhandari R, et al. Comprehensive analysis of glycolysis-related genes for prognosis, immune features, and candidate drug development in colon cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 684322
- [81] Mao G, Wu J, Cui H, et al. A novel glycolysis and hypoxia combined gene signature predicts the prognosis and affects immune infiltration of patients with colon cancer. *Int J*

- Gen Med, 2022, 15: 1413-27
- [82] Yi K, Wu J, Tang X, et al. Identification of a novel glycolysis-related gene signature for predicting the survival of patients with colon adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol*, 2022, 57: 214-21
- [83] Liu Z, Liu Z, Zhou X, et al. A glycolysis-related two-gene risk model that can effectively predict the prognosis of patients with rectal cancer. *Hum Genomics*, 2022, 16: 5
- [84] Yeung BHY, Shek FH, Lee NP, et al. Stanniocalcin-1 reduces tumor size in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2015, 10: e0139977
- [85] Chan KKS, Leung CON, Wong CCL, et al. Secretory stanniocalcin 1 promotes metastasis of hepatocellular carcinoma through activation of JNK signaling pathway. *Cancer Lett*, 2017, 403: 330-8
- [86] Leung CC, Wong CK. Effects of STC1 overexpression on tumorigenicity and metabolism of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2018, 9: 6852-61
- [87] Bai S, Zhao Y, Chen W, et al. The stromal-tumor amplifying STC1-Notch1 feedforward signal promotes the stemness of hepatocellular carcinoma. *J Transl Med*, 2023, 21: 236
- [88] Wang H, Wu K, Sun Y, et al. STC2 is upregulated in hepatocellular carcinoma and promotes cell proliferation and migration *in vitro*. *BMB Rep*, 2012, 45: 629-34
- [89] Zhang ZH, Wu YG, Qin CK, et al. Stanniocalcin 2 expression predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2014, 8: 2160-4
- [90] Wang Y, Wu J, Xu J, et al. Clinical significance of high expression of stanniocalcin-2 in hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep*, 2019, 39: BSR20182057
- [91] Wu F, Li TY, Su SC, et al. STC2 as a novel mediator for Mus81-dependent proliferation and survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2017, 388: 177-86
- [92] Guo GX, Li QY, Ma WL, et al. MicroRNA-485-5p suppresses cell proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting stanniocalcin 2. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 12292-9
- [93] Ni C, Yang S, Ji Y, et al. Hsa_circ_0011385 knockdown represses cell proliferation in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 270
- [94] Knudsen ES, Witkiewicz AK, Rubin SM. Cancer takes many paths through G1/S. *Trends Cell Biol*, 2023: 4, 34: 636-45
- [95] 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. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 83: 210-7
- [96] Ahmed Juvale II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, et al. P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. *Heliyon*, 2022, 8: e09777
- [97] Zhou S, Xu H, Wei T. Inhibition of stress proteins TRIB3 and STC2 potentiates sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma. *Heliyon*, 2023, 9: e17295
- [98] Long M, Zhou Z, Wei X, et al. A novel risk score based on immune-related genes for hepatocellular carcinoma as a reliable prognostic biomarker and correlated with immune infiltration. *Front Immunol*, 2022, 13: 1023349
- [99] Sun Y, He S, Tang M, et al. Combining WGCNA and machine learning to construct immune-related EMT patterns to predict HCC prognosis and immune microenvironment. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15: 7146-60
- [100] Wang J, Jin Z, Wu G, et al. Construction of a 3-mRNA hypoxia prognostic model to evaluate immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101: e30589
- [101] Kong J, Yu G, Si W, et al. Identification of a glycolysis-related gene signature for predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 2022, 22: 142
- [102] Zhao F, Yang G, Qiu J, et al. HIF-1 α -regulated stanniocalcin-1 mediates gemcitabine resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma via PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Carcinog*, 2022, 61: 839-50
- [103] Lin C, Sun L, Huang S, et al. STC2 is a potential prognostic biomarker for pancreatic cancer and promotes migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition. *BioMed Res Int*, 2019, 2019: 8042489
- [104] Yuan Y, Yang ZL, Zou Q, et al. Comparative study of clinicopathological significance, BIRC7, and STC2 expression between squamous cell/adenosquamous carcinomas and adenocarcinoma of gallbladder. *Neoplasma*, 2013, 60: 698-705
- [105] Li J, Yang Z, Huang S, et al. BIRC7 and STC2 expression are associated with tumorigenesis and poor outcome in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820971676