



## STC2蛋白在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系

周蔚, 戴晓云, 王中海

引用本文:

周蔚,戴晓云,王中海. STC2蛋白在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(10): 1384–1386,1391.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.018>

---

### 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

#### Fhit基因在子宫内膜癌增殖、侵袭中的作用和临床意义

Role and clinical significance of Fhit gene in the proliferation and invasion of endometrial carcinoma

蚌埠医学院学报. 2020, 45(6): 720–724 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.06.006>

#### 人附睾分泌蛋白4、糖链多肽抗原125联合超声对绝经后子宫内膜癌的诊断价值

Prediction and diagnosis of postmenopausal endometrial cancer by the combination of human epididymal secretory protein 4, carbohydrate antigen 125 and ultrasound

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1348–1351 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.009>

#### 中期因子、p63 $\alpha$ 在宫颈鳞状细胞癌组织中的表达及其意义

Expression and significance of midkine and p63  $\alpha$  in cervical squamous cell carcinoma

蚌埠医学院学报. 2017, 42(11): 1465–1468 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.11.010>

#### 改进养膜方联合雌激素对肾虚血瘀型薄型子宫内膜病人子宫内膜容受性和子宫血流动力学的影响

Effect of the modified Yangmo decoction combined with estrogen on endometrial receptivity and uterine hemodynamics in patients with kidney deficiency and blood stasis type thin endometrium

蚌埠医学院学报. 2017, 42(11): 1517–1521 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.11.025>

#### 三阴性乳腺癌中CXCL13的表达与临床病理及预后的关系

Expression of CXCL13 in triple-negative breast cancer and its correlation with clinical pathology and prognosis

蚌埠医学院学报. 2018, 43(12): 1575–1577 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.12.010>

# STC2 蛋白在子宫内膜癌中的表达及其与预后的关系

周 蔚,戴晓云,王中海

**[摘要]** **目的:** 研究斯钙素 2(STC2) 蛋白在子宫内膜癌中的表达,探讨 STC2 表达水平与子宫内膜癌预后的关系。**方法:** 收集子宫内膜癌病人的手术标本 78 例,运用免疫组织化学法检测样本中 STC2 蛋白表达;分析 STC2 蛋白水平与病人临床特征的关系。比较 STC2 不同表达程度与无复发生存率的关系。**结果:** 对所有手术标本进行 STC2 免疫组织化学染色,发现有 STC2 阳性的肿瘤细胞的样本共 61 件,占有所有样本的 65.38%。根据 STC 染色结果评分标准,STC2 无表达 + 低表达组样本 35 件(44.87%),STC2 高表达组样本 43 件(55.13%)。2 组病人年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但高表达组的 FIGO 分期、侵犯淋巴血管、侵犯子宫肌层以及累及子宫颈较无表达 + 低表达组明显加重,差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。对所有病人术后随访 1~24 个月,随访期间共有 14 例(17.95%)病人出现肿瘤复发,其中无表达 + 低表达组 2 例(5.71%),高表达组 12 例(27.91%)。2 组病人随访期间的无复发生存率比较 STC2 高表达组低于无表达 + 低表达组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:** 大部分子宫内膜癌均表达有轻-中度的 STC2 蛋白,而 STC2 高表达与疾病的预后不良有很大的关系,其可能用以作为子宫内膜癌预后的预测指标。

**[关键词]** 子宫内膜肿瘤;斯钙素 2;预后

**[中图分类号]** R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.018

## Expression of STC2 protein in endometrial cancer and its relationship with prognosis

ZHOU Wei, DAI Xiao-yun, WANG Zhong-hai

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen Gaungdong 518052, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression levels of stanniocalcin-2 (STC2) protein in endometrial cancer and its relationship with prognosis. **Methods:** A total of 78 samples of endometrial cancer were collected. The expression level of STC2 protein in all cases were measured using immunohistochemistry, and the correlation of which with clinical characteristics was analyzed. The relationship between STC2 expression level and relapse-free survival rate was compared. **Results:** The results of immunohistochemistry showed that the tumor cells with positive STC2 staining in 61 samples were found, which accounted for 65.38%. Based on staining score system, the non- or low-expression of STC2 in 35 samples (44.87%) and high-expression of STC2 in 43 samples (55.13%) were identified. There was no statistical significance in the age between two groups ( $P > 0.05$ ), but the FIGO staging, lymphatic vascular invasion, myometrium invasion and cervical involvement in high-expression group significantly aggravated compared with the non-expression and low-expression group, and the difference of which was statistically significant ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ). All patients were followed up for 12 months. During the following-up, the tumor recurrence in 14 cases (17.95%) found, which included 2 cases (5.71%) in non- or low-expression group and 12 cases (27.91%) in high-expression group. The relapse-free survival rate in high-expression group was lower than that in non- or low-expression group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** There is light-moderate STC2 expression in most cases of endometrial cancer, and its high expression level is associated with the poor prognosis. STC2 may be a prediction marker for the prognosis of endometrial cancer.

**[Key words]** endometrial neoplasms; stanniocalcin-2; prognosis

子宫内膜癌是一种发病率较高的女性妇科恶性肿瘤,近年来该病的发病率和死亡率在不断上升<sup>[1]</sup>。子宫内膜癌病人术后复发的风险较高,寻找合适的预测指标识别高复发风险的病人是目前子宫内膜癌临床诊治过程中的难点<sup>[2]</sup>。斯钙素 2 (stanniocalcin-2, STC2) 是一种调控钙磷代谢的蛋白。近年来的研究<sup>[3-4]</sup>发现,STC2 的表达与很多恶

性肿瘤的疾病发展、预后都有很大的关系。但目前为止,国内外的报道对 STC2 在子宫内膜癌中的研究极少。因此,本次研究旨在探讨 STC2 在子宫内膜癌中的表达以及其与病人预后的关系。现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 1 月至 2017 年 10 月在我院接受治疗的子宫内膜癌病人的手术标本 78 例纳入本次研究,病人年龄 34~65 岁。纳入标准:

(1) 病人首次诊断为子宫内膜癌,并接受手术治疗;  
(2) 病人术前临床资料及术后随访资料完整。排除标准:(1) 病人术前接受过放疗、化疗等新辅助治疗;(2) 合并有其他器官、系统严重疾病者;(3) 既往有恶性肿瘤疾病史。78 例病人中行广泛子宫切除 + 双侧附件切除术 18 例,广泛子宫切除 + 双侧附件切除 + 盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫术 60 例;<sup>[4]</sup> 子宫颈累及 9 例;国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分级 I 级 41 例, II 级 16 例, III 级 21 例;病理分期 I 期 47 例, II 期 22 例, III 期 9 例;术后辅助治疗:放疗 17 例,盆腔外束放射治疗 + 近距离放疗 19 例,序贯放化疗 9 例。

1.2 方法 将标本置于 4% 福尔马林中固定,石蜡包埋后进行连续切片,组织切片厚度为 5  $\mu\text{m}$ 。将石蜡切片浸入二甲苯中脱蜡,乙醇复水。采用链霉亲和素-生物素酶复合物(Streptavidin-Peroxidase, SP) 法进行免疫组织化学染色,试剂盒采用由上海钰博生物科技有限公司提供的即用型 SP 免疫组织化学试剂盒以及 DAB 显色试剂盒;一抗采用兔抗人 STC2 抗体(1:50,上海科敏生物科技有限公司),实验中以 PBS 液作为一抗的空白对照。所有操作均遵循试剂盒内的操作手册。

1.3 STC2 染色结果评分<sup>[5]</sup> 所有染色组织切片由 2 位擅长妇科诊断的病理学主治医师进行评估和打分,医生在诊断前对病人的临床资料一无所知。强阳性定义为细胞膜或细胞质内有棕色染色信号;中度阳性为颜色呈黄褐色;弱阳性的定位为染色信号呈淡黄色。染色强度分级评分如下:0 分为无染色;1 分为弱阳性;2 分为中度阳性;3 分为强阳性。根据以下标准对肿瘤细胞染色百分率进行分级:0 分为没有染色;1 分为阳性肿瘤细胞  $\leq 10\%$ ;2 分阳性肿瘤细胞 11% ~ 50%;3 分为阳性肿瘤细胞 51% ~ 80%;4 分为阳性肿瘤细胞  $\geq 81\%$ 。STC2 染色结果根据染色强度和染色细胞百分率计算所得,分数范围为 0 ~ 7 分。0 分为无染色,或阳性肿瘤细胞  $< 10\%$ ;计算所得分数 0 分即为 0,1 ~ 3 分为 1+, 4 ~ 5 分为 2+, 6 ~ 7 分为 3+。根据所有样本的 STC2 染色得分进行样品 STC2 表达分级,将 0 和 1+ 的样品纳入无表达 + 低表达组;2+ 和 3+ 的样品纳入高表达组。

1.4 统计学方法 采用  $t$  检验、 $\chi^2$  检验、Kaplan-Meier 生存曲线法和 Cox 比例风险回归模型。

## 2 结果

2.1 STC2 在子宫内膜癌组织中的表达特征 对所有手术标本进行 STC2 免疫组织化学染色,发现有 STC2 阳性的肿瘤细胞的样本共 61 件,占有样本的 65.38%。根据 STC2 染色结果评分标准,STC2 无表达 + 低表达组样本 35 件(44.87%),STC2 高表达组样本 43 件(55.13%)(见表 1)。

表 1 STC2 在子宫内膜癌组织中的表达特征( $n = 78$ )

| 表达特征           | $n$ | 百分比/%  |
|----------------|-----|--------|
| 肿瘤细胞 STC2 染色阳性 | 61  | 65.38* |
| 染色强度           |     |        |
| 无染色            | 17  | 21.79  |
| 弱阳性            | 31  | 39.74  |
| 中度阳性           | 21  | 26.92  |
| 强阳性            | 9   | 11.54  |
| 染色细胞百分率        |     |        |
| 无染色            | 17  | 21.79  |
| $\leq 10\%$    | 8   | 10.26  |
| 11% ~ 50%      | 21  | 26.92  |
| 51% ~ 80%      | 24  | 30.77  |
| $\geq 81\%$    | 22  | 28.21  |
| 染色分数           |     |        |
| 0              | 23  | 29.49  |
| 1+             | 12  | 15.38  |
| 2+             | 21  | 26.92  |
| 3+             | 23  |        |
| 染色分组           |     |        |
| 无表达组           | 23  | 29.49  |
| 低表达组           | 12  | 15.38  |
| 高表达组           | 43  | 55.13  |

\* 示阳性率

2.2 STC2 表达与子宫内膜癌病人临床病理特征的关系 将无表达 + 低表达组与高表达组病人的临床特征进行比较,结果显示,2 组病人年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但高表达组的 FIGO 分期、侵犯淋巴血管、侵犯子宫肌层以及累及子宫颈情况较无表达 + 低表达组明显加重,差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )(见表 2)。

2.3 STC2 表达水平与病人预后的关系 对所有病人进行术后随访,术后随访时间为 1 ~ 24 个月,中位数为 15 个月。随访期间共有 14 例(17.95%)病人出现肿瘤复发,其中无表达 + 低表达组 2 例(5.71%),高表达组 12 例(27.91%)。2 组病人随

访期间的无复发生存率 STC2 高表达组低于无表达 + 低表达组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.45, P <$

0.05) (见图 1)。

表 2 STC2 表达与子宫内膜癌病人临床病理特征的关系 [n; 百分率 (%) ]

| 分组         | n  | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ )/岁 | FIGO 分期   |           | 侵犯淋巴血管    | 侵犯子宫肌层    | 累及子宫颈    |
|------------|----|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
|            |    |                             | 1 级       | 2~3 级     |           |           |          |
| 无表达 + 低表达组 | 35 | 48.96 ± 7.49                | 24(68.57) | 11(31.42) | 6(17.14)  | 9(25.71)  | 3(8.57)  |
| 高表达组       | 43 | 49.98 ± 6.91                | 16(37.21) | 27(62.79) | 16(37.21) | 15(34.88) | 8(18.60) |
| $\chi^2$   | —  | 0.62*                       | 7.60      |           | 3.15      | 2.32      | 1.97     |
| P          | —  | >0.05                       | <0.01     |           | <0.05     | <0.05     | <0.05    |

\* 示 t 值

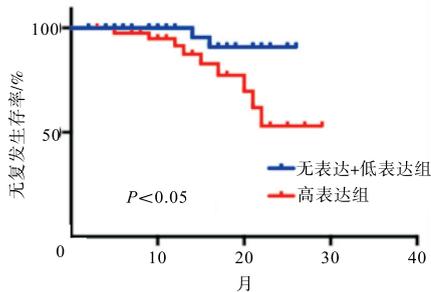


图 1 无表达+低表达组与高表达组病人随访期间无复发生存率比较

### 3 讨论

子宫内膜癌是一种发生于子宫内膜的上皮性恶性肿瘤, 多发于围绝经期和绝经后的妇女, 是仅次于卵巢癌和宫颈癌的第三大妇科恶性肿瘤<sup>[6]</sup>。肿瘤的组织类型、分期、分级、大小、淋巴血管累及情况、年龄等都是目前公认的影响肿瘤复发的常规危险因素<sup>[7-8]</sup>。但临床实践发现, 即使是临床特征相似的病人, 其预后亦存在很大区别; 研究<sup>[8]</sup>认为, 造成这一预后差异的原因是因为肿瘤侵袭转移的分子表型。近年来, 分子标志物的研究已经成为肿瘤研究领域的热点之一。STC2 是一种通过调控钙、磷代谢的蛋白, 其可以促进无机磷酸盐诱导的钙化并抵制异位钙化。近期的研究<sup>[9]</sup>报道指出 STC2 基因是低氧诱导因子 HIF-1 的靶基因, 能够在低氧状态下促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和上皮间质转化。STC2 在胃癌、肝癌等研究中被发现其表达与疾病的预后有一定的关系<sup>[10-11]</sup>。本次研究我们探讨了 STC2 表达在子宫内膜癌中的表达以及与疾病预后的关系。

本次研究结果显示子宫内膜癌病人中 STC2 阳性的比例较高, 为 65.38%, 但在 STC2 染色中, 大部分样品的染色强度为弱 - 中度 (66.66%); 该结果与既往的研究<sup>[5]</sup>结果基本相似。进一步比较不同 STC2 表达程度的样品的临床特征, 结果发现, STC2

高表达的样品其 FIGO 分期也较晚, 提示 STC2 高表达可能是子宫内膜癌预后不佳的潜在标志物。由于本次研究的随访时间较短, 因此我们比较了 STC2 无表达 + 低表达组和 STC2 高表达组的无复发生存率, 结果显示, STC2 高表达病人的无复发生存率显著低于 STC 低表达的病人。这一结果, 进一步证实了 STC2 是可以用于预测子宫内膜癌预后的分子标志物。

在其他类型癌症中, STC2 高表达也已经被证实与预后不良有极为密切的联系<sup>[12-13]</sup>。其他研究者显示宫颈癌组织中的 STC2 表达较正常组织显著增高, 且 STC2 表达与病人的总生存率及无复发生存率呈负相关<sup>[14]</sup>。而本次研究中我们并未发现子宫内膜癌组织中的 STC2 表达与年龄有关。因此, 将外周血中 STC2 水平应用对子宫内膜癌预后的预测, 还需更多的研究进一步确认。此外, STC2 作用于子宫内膜癌发生发展的分子机制还需要进一步研究, 有学者认为其可能与 PI3K/AKT 信号通路有关<sup>[15]</sup>, 但具体机制有待进一步挖掘。

综上所述, 大部分子宫内膜癌均表达有轻 - 中度的 STC2 蛋白, 而 STC2 高表达与疾病的预后不良有很大的关系, 其可能可以作为子宫内膜癌预后的预测指标。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 赵宏喜, 李艳红, 谢丽, 等. 子宫内膜癌的流行病学特点及其转移的危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(23): 3803.
- [2] 张坤, 郭红燕, 韩劲松. 22 例子宫内膜癌复发病例的临床特点分析[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(6): 495.
- [3] 李志鹏, 杨颖, 贾春丽, 等. STC2 在肝细胞癌组织中的表达及临床意义[J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 868.
- [4] 李连秀, 刘巍, 谭文华. STC2 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2019, 42(1): 80.
- [5] AYDIN HA, TOPTAS T, BOZKURT S, et al. Stanniocalcin-2 may be a potentially valuable prognostic marker in endometrial cancer: a preliminary study[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(2): 751.

(下转第 1391 页)

囊的病人术后恢复更好、更快。

在快速康复外科理念的指导下,2 组病人都采用术后早期肠内营养治疗,并不要求病人所需的能量完全由肠内营养提供,而是要尽快恢复肠道功能,并为肠道益生菌群的生长和繁殖提供营养环境。早期肠内营养并不会增加术后并发症的发生率,反而有利于伤口愈合。肠内营养有助于促进肠蠕动,维持正常的肠道结构和生理功能,保证肠黏膜的完整性,促进肠道微生态的恢复,减少细菌移位和肠源性细菌感染的发生率<sup>[9]</sup>。本研究中的大多数病人能够很好地耐受肠内营养。一些病人在应用早期出现腹胀或腹部绞痛。停止输注 6~12 h,并在恢复后继续输注。该实验采用的手术方式为腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术,相较于开腹手术,有着安全性高、创伤小、恢复快等优点<sup>[10]</sup>。

肠道微生态制剂已在腹部外科应用多年。目前,它常用于结直肠癌、胃癌、肝脏等手术围手术期及重症胰腺炎的治疗。一项纳入 962 例病人的 Meta 分析<sup>[11]</sup>指出,在普外科择期手术围手术期应用微生态制剂,可显著降低术后脓毒症的总体发生率。有研究<sup>[12]</sup>报道益生菌可改善结肠切除术后胃肠功能,可缩短首次排便时间,减少败血症等并发症的发生。李锦春等<sup>[13]</sup>用微生态制剂治疗急性重症胰腺炎病人,结果表明微生态制剂组可显著降低病人的全身炎症反应,减少致病菌移位,促进病人病情康复。

综上所述,应用双歧杆菌三联活菌胶囊治疗急性上消化道穿孔,能增强病人的免疫力,减少全身炎症反应,增强肠道屏障,促进病人快速恢复,值得临床应用。

#### [ 参 考 文 献 ]

[1] 沈通一,秦环龙.微生态制剂在结直肠外科围手术期的应用

[J/CD].中华结直肠疾病电子杂志,2017,6(2):98.

- [2] 赵晓志.X 线透视下置入鼻空肠重力管操作技巧探讨[J].河北医科大学学报,2015,36(1):95.
- [3] 任建安,崔乃强,傅强.急性弥漫性腹膜炎对全身免疫功能的影响[J].中国实用外科杂志,2009,29(6):520.
- [4] 张鑫,郭军.益生菌与肠道黏膜免疫研究进展[J].畜牧与饲料科学,2017,38(11):58.
- [5] LACHAR J,BAJAJ JS.Changes in the microbiome in cirrhosis and relationship to complications: Hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, and sepsis[J].Semin Liver Dis,2016,36(4):327.
- [6] BIESALSKI HK.Nutrition meets the microbiome: Micronutrients and the microbiota[J].Ann N Y Acad Sci,2016,1372(1):53.
- [7] GUO S,GILLINGHAM T, GUO Y, et al. Secretions of bifidobacterium infantis and Lactobacillus acidophilus protect intestinal epithelial barrier function[J].J Pediatr Gastroenterol Nutr,2017,64(3):404.
- [8] BHATTARAI Y,SCHMIDT BA,LINDEN DR, et al. Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT3 receptor expression via acetate production[J].Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2017,313(1):G80.
- [9] 李守付.胃十二指肠溃疡穿孔修补术后早期肠内营养的效果及安全性[J].山东医药,2015,55(45):52.
- [10] 张舒龙,朱勇.腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术临床疗效分析[J].蚌埠医学院学报,2014,39(1):83.
- [11] KINROSS JM,MARKAR S,KARTHIKESALINGAM A, et al. A meta-analysis of probiotic and synbiotic use in elective surgery: Does nutrition modulation of the gut microbiome improve clinical outcome? [J].J Parenter Enteral Nutr,2013,37(2):243.
- [12] YANG Y,XIA Y,CHEN H, et al. The effect of perioperative probiotics treatment for colorectal cancer: Short-term outcomes of a randomized controlled trial[J].Oncotarget,2016,7(7):8432.
- [13] 李锦春,钱传云,蔡乙明,等.微生态制剂联合肠内营养对急性重症胰腺炎患者全身炎症反应、细菌移位以及免疫功能的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(6):85.

( 本文编辑 赵素容 )

(上接第 1386 页)

- [6] 李小毛,叶辉霞,叶敏娟,等.广东省部分医院 10 081 例子宫内膜癌流行趋势分析[J].中国医师杂志,2018,20(3):367.
- [7] 王芳.子宫内膜癌复发的影响因素分析及相应治疗方案[J].实用癌症杂志,2017,32(5):820.
- [8] 钟睿,李慧,张爽,等.如何认识和处理肿瘤异质性[J].中国肺癌杂志,2018,21(9):712.
- [9] LAW AY,WONG CK. Stanniocalcin-2 is a HIF-1 target gene that promotes cell proliferation in hypoxia[J].Exp Cell Res,2010,316(3):466.
- [10] 于冰冰,曹丽群,曲保清.STC2 蛋白在胃癌组织和胃正常黏膜组织中的表达及与临床病理参数的关系[J].广东医学,2017,38(s1):35.
- [11] 刘荣强,林国楨,代天星,等.基于 Oncomine 数据库分析 STC2 在肝细胞癌中的表达及意义[J/CD].中华肝脏外科手术学

电子杂志,2019,8(1):76.

- [12] 曹蕾,李磊,胡明珠,等. STC2 促进人肝癌细胞 HepG2 增殖和 EMT 相关的迁移[J].中国病理生理杂志,2017,33(6):1000.
- [13] 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].Mater Sci Eng C Mater Biol Appl,2018,83:210.
- [14] 赵宏喜,潘珍妮,郭琳,等. STC2 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义[J].医学临床研究,2019,36(4):764.
- [15] 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.

( 本文编辑 周洋 )