

本文引文格式:刘王静,孙端阳,王兴枝子,等. CRM1 和 SOCS1 在胃癌发生发展中作用及与预后的关系[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(2): 313-318.

【论著与临床报道】

CRM1 和 SOCS1 在胃癌发生发展中作用及与预后的关系

刘王静¹, 孙端阳¹, 王兴枝子², 龙喜带², 赵志文², 黄炳臣²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院病理科, 广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨染色体区域稳定蛋白1(chromosomal region maintenance 1, CRM1)与细胞因子信号传导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)表达与胃癌演进、临床病理特征及预后的关系。方法 采用免疫组化检测低级别上皮内瘤变胃组织27例、高级别上皮内瘤变胃组织26例,以及进展期胃癌组织67例及对应癌旁组织67例中CRM1及SOCS1蛋白表达水平,分析两者在不同病变胃黏膜中的变化以及与胃癌临床病理特征的关系,通过在线分析工具Kaplan-Meier Plotter、单因素及多因素Cox分析影响胃癌患者预后的相关因素。结果 胃癌组织中CRM1表达高于癌旁组织,SOCS1表达低于癌旁组织及瘤变组织($P < 0.05$);CRM1在胃癌组织高表达与浸润深度及淋巴结转移有关($P < 0.05$);生存分析显示高表达CRM1提示预后不良($P < 0.05$),SOCS1表达水平与预后无关($P > 0.05$);在胃癌组织中,CRM1与SOCS1表达无显著相关性($R = -0.025, P = 0.842$)。结论 CRM1和SOCS1参与胃癌发生,CRM1高表达可能参与胃癌侵袭及转移等恶性进展。

关键词:胃肿瘤;染色体区域稳定蛋白1;细胞因子信号传导抑制因子1;免疫组化;生存分析

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)02-0313-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.025

Roles of CRM1 and SOCS1 in the development of gastric cancer and their relationship with prognosis

Liu Wangjing¹, Sun Duanyang¹, Wang Xingzhizi², Long Xidai², Zhao Zhiwen², Huang Bingchen²

(1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;

2. Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the expressions of chromosomal region maintenance 1 (CRM1) and suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and the progression, clinicopathological features and prognosis of gastric cancer. **Methods** Immunohistochemistry was used to detect the expressions of CRM1 and SOCS1 in 27 cases of low-grade intraepithelial neoplasia, 26 cases of high-grade intraepithelial neoplasia, 67 cases of advanced gastric cancer and in 67 cases of corresponding paracancer tissues. The expression changes of CRM1 and SOCS1 in different pathological gastric mucosa were analyzed as well as their relationship with clinicopathologic features of gastric cancer. Kaplan-Meier Plotter, univariate and multivariate Cox were used to analyze the related factors affecting the prognosis of patients with gastric cancer. **Results** The expression of CRM1 in gastric cancer tissues was higher than that in cancer-adjacent tissues, while the expression of SOCS1 was lower than that in cancer-adjacent tissues and neoplastic tissues ($P < 0.05$). The high expres-

基金项目:广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2020KY13010);百色分子病理学研究学术人才小高地[百人才办(2020)3号]

第一作者简介:刘王静(1995-),女,在读硕士研究生,研究方向:临床病理学,E-mail:18392081279@163.com

通讯作者简介:黄炳臣(1966-),男,本科,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:病理学教育与临床病理诊断,E-mail:hbc9928@163.com

sion of CRM1 in gastric cancer tissues was related to invasion depth and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Survival analysis showed that high expression of CRM1 suggested poor prognosis ($P < 0.05$), and the expression of SOCS1 was not correlated with prognosis ($P > 0.05$). In gastric cancer tissues, there was no significant correlation between the expressions of CRM1 and SOCS1 ($R = -0.025$, $P = 0.842$). **Conclusion** CRM1 and SOCS1 are involved in the development of gastric cancer, and high expression of CRM1 may be involved in malignant progression of gastric cancer such as invasion and metastasis.

Key words: gastric tumor; chromosomal region maintenance 1; suppressor of cytokine signaling 1; immunohistochemistry; survival analysis

胃癌是起源于黏膜上皮或腺上皮的具有高度异质性的消化道常见恶性肿瘤之一,在我国胃癌的发病率和死亡率仅次于肺癌^[1-2]。细胞信号转导通路的异常激活或抑制与胃癌细胞的恶性增殖密切相关。出核因子(chromosome maintenance region1, CRM1),也称输出蛋白 1(XPO1),是多种肿瘤抑制蛋白和致癌蛋白进行核输出载体蛋白,其异常可引起细胞失去正常功能并与肿瘤性转化相关。细胞因子信号传导抑制因子 1(SOCS1),参与 JAK/STAT 信号通路发挥抑制作用, JAK/STAT 信号通路可以被多种细胞因子、激素及生长因子刺激诱导,刺激 SOCS1 的表达,继而又对细胞因子信号转导进行反馈抑制, SOCS1 也可直接抑制 STAT 的受体与相应的结合位点结合,参与多种肿瘤的发生发展。本研究以免疫组织化学方法检测低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变、进展期胃癌及对应癌旁组织中 CRM1、SOCS1 的表达变化,分析其与患者临床病理特征的关系及预后。

1 资料与方法

1.1 病例 选择右江民族医学院附属医院 2019 年 4 月至 2020 年 8 月期间胃镜下活检取材低级别上皮内瘤变胃组织标本 27 例、高级别上皮内瘤变组织标本 26 例、胃癌组织标本 67 例及对应癌旁胃黏膜组织标本 67 例(距胃癌组织 ≥ 5 cm)。67 例胃癌患者中,男性 44 例,女性 23 例,年龄范围 29~79 岁,平均年龄(55.67 ± 11.92)岁, < 60 岁 44 例, ≥ 60 岁 23 例;肿瘤最大直径 ≥ 5 cm 有 40 例, < 5 cm 有 27 例;T 分期: T1 期 12 例, T2 期 14 例, T3 期 29 例, T4 期 12 例;淋巴结转移 51 例,无淋巴结转移 16 例;HP 感染阳性 12 例,阴性 55 例;Laurén 分型:肠型 22 例,弥漫型 40 例,混合型 5 例。所有病例术前均未接受放化疗、生物治疗或靶向治疗,不伴有其他严重内科疾病或恶性肿瘤,研究经伦理委员会审查。

1.2 随访 所有患者均通过电话进行术后总生存时间(overall survival, OS)随访,以月为单位并记录相应的生存时间。以胃癌确诊时间为起点,观察终止时间为患者死亡日期或肿瘤复发转移或失访,随访时间范围为 0.36~37.98 个月,中位生存 11.96 个月,失访患

者有 19 例, 11 例死亡, 37 例存活。

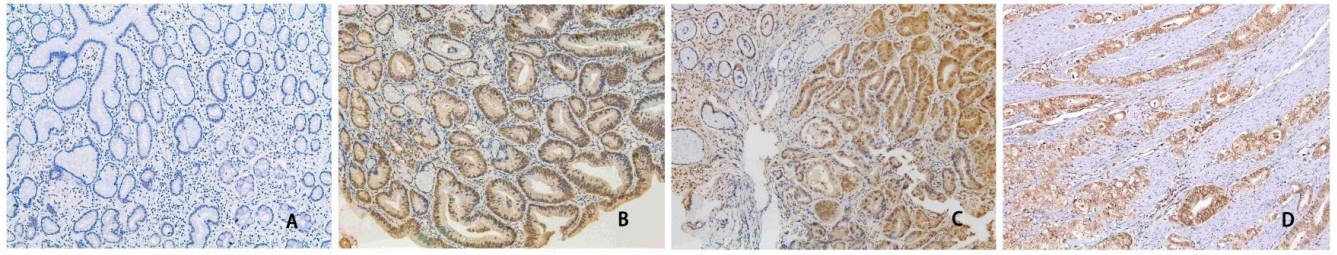
1.3 方法 内镜小活检标本离体 30 min 内经 10% 中性福尔马林固定 6~12 h,手术切除标本离体 30 min 内切开固定 24~36 h,常规石蜡包埋, $3 \mu\text{m}$ 连续切片, HE 染色后于镜下观察;免疫组织化学染色采用 EnVision 法,鼠抗人 CRM1 和 SOCS1 单克隆抗体、免疫组化显色试剂盒均购自福州迈新生物技术有限公司,具体操作均严格按照试剂盒说明书执行。

1.4 结果判读 CRM1 和 SOCS1 阳性为肿瘤细胞胞核和/或胞浆着色。以肿瘤细胞胞浆或胞核染色强度计分: 0 分不着色; 1 分淡黄色; 2 分棕黄色; 3 分棕褐色。任取 10 个高倍视野(HPF),按阳性表达的肿瘤细胞占所有肿瘤细胞百分比计分: 0 分为阴性; 1 分为阳性细胞数 $\leq 25\%$; 2 分为 $26\% \sim 50\%$; 3 分为 $51\% \sim 75\%$; 4 分为阳性肿瘤细胞 $\geq 76\%$ 。最后两项记分相乘得分 ≤ 3 分为低表达, > 3 分为高表达。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计分析软件对实验数据进行统计分析。癌组织与癌旁组织间 CRM1、SOCS1 表达情况的比较使用配对 χ^2 检验, CRM1、SOCS1 表达情况与临床病理特征的关系采用 χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier Plotter 绘制生存曲线图,多因素 Cox 分析胃癌 CRM1 及 SOCS1 表达与患者生存期之间的关系。

2 结果

2.1 CRM1 在癌旁组织、低级别瘤变、高级别瘤变和胃癌中的表达 细胞核和/或胞浆着色呈淡黄、棕黄及棕褐色为 CRM1 阳性表达,见图 1。CRM1 在癌旁组织、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变及胃癌组织中的高表达率分别为 7.46% (5/67)、62.96% (17/27)、73.08% (19/26) 和 64.18% (43/67), CRM1 在低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变及胃癌组织中的高表达率均明显高于癌旁组织,差异具有统计学意义(分别为 $\chi^2 = 33.068$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 42.118$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 46.874$, $P < 0.001$),而在低级别、高级别上皮内瘤变和癌组织中的高表达率组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。



注:A. CRM1 在癌旁组织中的上皮细胞核及胞浆未见表达;B. CRM1 在低级别上皮内瘤变细胞核及胞浆呈淡黄色表达;
C. CRM1 在高级别上皮内瘤变细胞核及胞浆黄色表达;D. CRM1 在胃癌组织中细胞核及细胞浆棕黄色表达。

图 1 CRM1 蛋白在癌旁组织、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变、胃癌组织中的表达(100×)

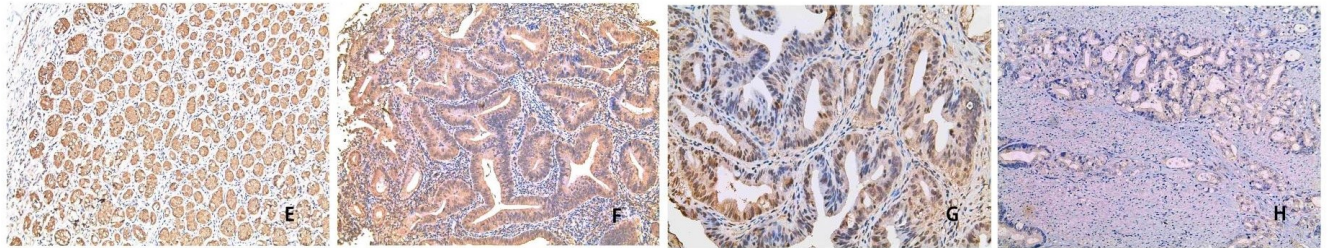
表 1 胃癌不同演进阶段的 CRM1、SOCS1 表达情况

| 组别 | n | CRM1 表达情况 | | SOCS1 表达情况 | |
|----------|----|-----------|-----------|------------|-----------|
| | | 低表达 | 高表达 | 低表达 | 高表达 |
| 癌旁组织 | 67 | 62(92.54) | 5(7.46) | 21(31.34) | 46(68.66) |
| 低级别上皮内瘤变 | 27 | 10(37.04) | 17(62.94) | 11(40.74) | 16(59.26) |
| 高级别上皮内瘤变 | 26 | 7(26.92) | 19(73.08) | 13(50.00) | 13(50.00) |
| 胃癌组织 | 67 | 24(35.82) | 43(64.18) | 47(70.15) | 20(29.85) |
| χ^2 | | 59.922 | | 21.092 | |
| P | | <0.001 | | <0.001 | |

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.2 SOCS1 在癌旁组织、低级别瘤变、高级别瘤变和胃癌中的表达 细胞核和/或胞浆着色呈淡黄、棕黄及棕褐色为 SOCS1 阳性表达,见图 2。SOCS1 在癌旁组织、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变及胃癌组织中的高表达率分别为 68.66%(46/67)、59.26%(16/

27)、50.00%(13/26)和 29.85%(20/67),SOCS1 在癌组织中的高表达明显低于在癌旁组织和低级别瘤变中的表达,差异具有统计学意义(分别为 $\chi^2 = 20.184$, $P < 0.001$; $\chi^2 = 7.043$, $P = 0.008$),见表 1。



注:E. SOCS1 在癌旁组织中细胞核及细胞浆棕褐色表达;F. SOCS1 在低级别上皮内瘤变细胞核及细胞浆呈黄色表达;G. SOCS1 在高级别上皮内瘤变中部分细胞核及细胞浆淡黄色表达;H. SOCS1 在胃癌组织中细胞核及细胞浆表达极低或不表达。

图 2 SOCS1 蛋白在癌旁组织、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变、胃癌组织中的表达(100×)

2.3 胃癌组织中 CRM1 及 SOCS1 的表达与患者临床病理参数的关系 结果显示,T1+T2 期和 T3+T4 期的高表达率分别为 42.31%(11/26)和 78.05%(32/41),CRM1 在 T3+T4 期组的高表达率明显高于 T1+T2 组的高表达率($\chi^2 = 8.841$, $P = 0.003$),有淋巴结转移和无淋巴结转移的高表达率分别为 76.47%(39/51)和 25.00%(4/16),CRM1 在有淋巴结转移的高表达率明显高于无淋巴结转移组($\chi^2 = 14.035$, $P < 0.001$)。与患者年龄、性别、肿瘤大小、是否 HP 感染

及 Laurén 分型临床病理参数无关($P > 0.05$),见表 2。

2.4 胃癌组织中 CRM1 表达与 SOCS1 表达的相关性 胃癌组织中 CRM1 与 SOCS1 共同低表达 22 例、共同高表达 3 例、CRM1 高表达而 SOCS1 低表达 40 例、SOCS1 高表达而 CRM1 低表达 2 例,Spearman 相关分析显示,CRM1 与 SOCS1 表达无相关性($R = -0.025$, $P = 0.842$)。

表 2 胃癌组织 CRM1 及 SOCS1 的表达患者临床病理特征的关系

| 临床病理特征 | n | CRM1 | | | SOCS1 | | |
|-----------|----|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-------|
| | | 高表达 | χ^2 | P | 高表达 | χ^2 | P |
| 性别 | | | 0.016 | 0.898 | | 1.440 | 0.230 |
| 男 | 44 | 28(63.64) | | | 11(25.00) | | |
| 女 | 23 | 15(65.22) | | | 9(39.13) | | |
| 年龄/岁 | | | 0.442 | 0.506 | | 1.100 | 0.294 |
| ≥ 60 | 23 | 16(69.57) | | | 5(21.74) | | |
| < 60 | 44 | 27(61.36) | | | 15(34.09) | | |
| 肿瘤大小/cm | | | 3.638 | 0.056 | | 0.262 | 0.609 |
| ≤ 5 | 40 | 22(55.00) | | | 11(27.50) | | |
| > 5 | 27 | 21(77.78) | | | 9(33.33) | | |
| T 分期 | | | 8.841 | 0.003 | | 3.054 | 0.217 |
| T1~T2 | 26 | 11(42.31) | | | 6(23.08) | | |
| T3~T4 | 41 | 32(78.05) | | | 13(31.71) | | |
| 淋巴结转移 | | | 14.035 | < 0.001 | | 1.237 | 0.266 |
| 无 | 16 | 4(25.00) | | | 3(18.75) | | |
| 有 | 51 | 39(76.47) | | | 17(33.33) | | |
| HP 感染 | | | 0.217 | 0.641 | | 0.164 | 0.685 |
| 否 | 55 | 36(65.45) | | | 17(30.91) | | |
| 是 | 12 | 7(58.33) | | | 3(25.00) | | |
| Laurén 分型 | | | 4.907 | 0.086 | | 0.392 | 0.822 |
| 肠型 | 22 | 11(50.00) | | | 7(31.82) | | |
| 弥漫型 | 40 | 27(67.50) | | | 11(27.50) | | |
| 混合型 | 5 | 5(100.00) | | | 2(40.00) | | |

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.5 胃癌组织中 CRM1 及 SOCS1 表达与患者生存预后相关 对 67 例胃癌患者进行随访,CRM1 低表达患者中位生存期为 21.31 个月,高表达患者中位生存期为 8.31 个月,Kaplan-Meier Plotter 生存分析结果表明 CRM1 高表达胃癌患者生存时间明显低于低表达胃癌患者($\chi^2 = 4.198, P = 0.040$),说明 CRM1 高表达意味预后不良,见图 3。SOCS1 低表达患者中位生存期为 13.73 个月,高表达患者中位生存期为 7.62 个月,SOCS1 高表达胃癌患者与低表达胃癌患者生存时间无明显差异($\chi^2 = 1.042, P = 0.307$),见图 4。以预后状态为因变量,赋值 0=生存,1=死亡,将各项临床病理特征、CRM1 表达及 SOCS1 表达纳入单因素 Cox 分析,赋值情况:性别:0=男性,1=女性;年龄:0= ≤ 60 岁,1= > 60 岁;肿瘤大小:0= ≤ 5 cm,1= > 5 cm;浸润深度:0=T1~T2 期,1=T3~T4 期;HP 感染:0=否,1=是;淋巴结转移:0=无,1=有;CRM1:0=低表达,1=高表达;SOCS1:0=低表达,1=高表达。结果发现性别($P = 0.044, HR = 0.123, 95\% CI : 0.016 \sim 0.948$)、肿瘤大小($P = 0.005, HR = 6.044, 95\% CI : 1.701 \sim 21.470$)、浸润深度($P = 0.009, HR = 7.794, 95\% CI : 1.667 \sim 36.434$)具有统计学意义($P < 0.05$)。将以上 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素

Cox 回归分析,得出肿瘤大小具有统计学意义($P < 0.05$),是影响预后的危险因素,见表 3。

3 讨论

多数胃癌伴有上皮内瘤变的异常增生阶段,从低级别到高级别瘤变和癌形成伴随众多基因的参与并表现为形态、功能的一系列改变,分子表型和生物学行为均具有明显异质性。CRM1 也称为核输出蛋白 1(XPO1),是由 XPO1 基因编码的染色体区域维持蛋白 1,其主要功能是促进包括肿瘤抑制蛋白在内的分子从细胞核输出到细胞质从而使其失活的主要蛋白体。在真核细胞中介导特定蛋白质从细胞核到细胞质的转运,细胞内的核蛋白运输对于引导重要蛋白质和 RNA 在细胞核和细胞质之间的运输至关重要,蛋白质从细胞核的输出主要受 CRM1 基因调控,由于旺盛的代谢需求,恶性肿瘤细胞对蛋白质的核质运输具有更高的依赖性,在肿瘤中 CRM1 活性增高,CRM1 对关键抑制因子和致癌蛋白细胞内定位的失调有利于肿瘤的发展和进展。文献报道^[3-7],CRM1 在多种人类肿瘤如胶质瘤、胰腺癌、卵巢癌及大细胞淋巴瘤中均表达上调,且 CRM1 高表达与预后不良相关,CRM1 突变可能是 B 细胞淋巴瘤和 B 细胞白血病的驱动因子^[8]。

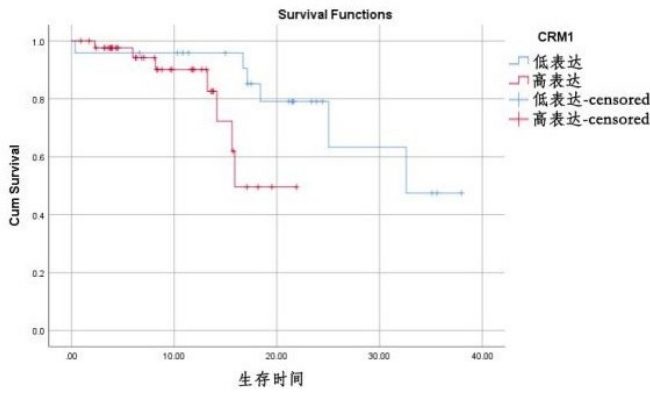


图 3 CRM1 表达与术后总生存期的关系

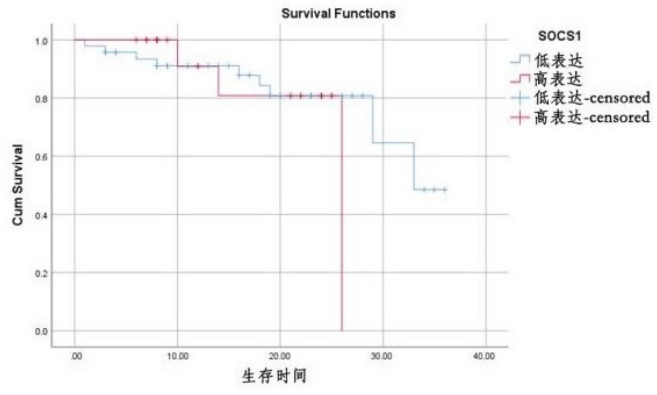


图 4 SOCS1 表达与患者总生存期的关系

表 3 67 例 GC 患者单因素和多因素 Cox 分析

| 变量 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|-----------|-------|--------------|-------|-------|--------------|-------|
| | HR | 95% CI | P | HR | 95% CI | P |
| 性别 | 0.123 | 0.016~0.948 | 0.044 | 0.152 | 0.019~1.214 | 0.152 |
| 年龄 | 0.418 | 0.139~1.258 | 0.121 | — | — | — |
| 肿瘤大小 | 6.044 | 1.701~21.470 | 0.005 | 4.519 | 1.201~17.007 | 0.026 |
| 浸润深度 | 7.794 | 1.667~36.434 | 0.009 | 4.127 | 0.832~20.462 | 0.083 |
| 淋巴结转移 | 4.842 | 0.986~23.772 | 0.052 | — | — | — |
| HP 感染 | 0.452 | 0.058~3.522 | 0.449 | — | — | — |
| Laurén 分型 | 0.880 | 0.276~2.805 | 0.829 | — | — | — |
| CRM1 | 3.779 | 1.002~14.250 | 0.050 | — | — | — |
| SOCS1 | 1.860 | 0.555~6.236 | 0.315 | — | — | — |

PIK3/AKT 信号通路可提高肿瘤生长速度和侵袭能力^[9], PAN L J 等^[10]应用神经母细胞瘤研究 verdinexor(KPT-335)的体外抗肿瘤作用中发现, verdinexor 抑制剂抑制 CRM1 后, 细胞 P13K/AKT 信号通路受到抑制, 进而抑制 FOXO1 和 RB1 在神经母细胞核内积累, 抑制神经母细胞瘤的增殖、诱导细胞凋亡, 并通过激活 P53 功能, 诱导 G0/G1 细胞周期阻滞, 高表达 CRM1 的神经母细胞瘤与患者的恶性进展有关。以上研究结果提示, CRM1 可能参与人类多种肿瘤的发生发展, 在促进肿瘤增殖、侵袭和转移等生物学行为发挥重要生物学作用。本研究结果显示, 在低级别、高级别上皮内瘤变和胃癌组织中的 CRM1 的表达均显著高于癌旁组织, 提示 CRM1 蛋白高表达可能参与胃黏膜上皮瘤变和癌变过程, 在对 CRM1 表达的观察中, 胃癌组织的染色阳性强度比低级别瘤变的腺体更强呈棕黄色, 而在低级别瘤变和高级别瘤变普遍呈淡黄色或黄色, 这种染色的增强, 说明 CRM1 基因表达增强和蛋白含量的增加, 可能有助于病理医师识别胃黏膜小活检组织中对于上皮内瘤变和胃癌识别。CRM1 在胃癌组织中高表达与浸润深度、淋巴结转移呈明显相关, Kaplan-Meier Plotter 生存分析显示, 高表达 CRM1 患者的中位生存期为 8.31 个月, 低表达患者中位生存期

为 21.31 个月, 前者生存时间更短。单因素及多因素 Cox 回归分析显示肿瘤大小是影响胃癌患者预后的因素。

SOCS1 是 SOCS 蛋白家族中的一员, 具有 N 末端区域、SH2 区和 SOCS 盒结构域, 参与信号蛋白的磷酸化和靶蛋白的泛素-蛋白酶体途径, 是细胞内负性调节信号传导的关键蛋白之一, 主要调控 JAK /STAT 和 TLR 信号传导途径, JAK-STAT 途径是调节基因表达、细胞活化、增殖和分化的细胞因子的重要通路, SOCS1 可以靶向结合未磷酸化的 JAK, 阻止 JAK 的磷酸化而抑制信号传导^[11]。甲基化、突变等各种原因导致 SOCS1 表达减少或抑制 SOCS1 可促进 JAK/STAT 信号通路的持续激活, 并启动与增殖和侵袭相关基因的转录; 作为泛素化过程的参与蛋白, SOCS1 介导泛素化底物的降解和调节细胞的生长, 异常 DNA 甲基化造成的 SOCS1 沉默有助于各种肿瘤的发生。文献报道, SOCS1 在子宫颈癌、卵巢癌、肝癌表达下调^[12-14]。王兴等^[15]应用免疫组织化学检测正常子宫内膜、子宫内膜增生和子宫内膜癌中 SOCS1 的表达研究中发现, 子宫内膜癌组中 SOCS1 阳性表达率较增生组和正常组降低, 其表达的缺失与肿瘤肌层浸润、淋巴结转移和高 Ki67 增殖指数相关。胃癌是与炎症相关

密切的肿瘤,有研究表明,幽门螺杆菌感染胃癌患者的 SOCS1 启动子区 CpG 岛异常甲基化显著增高^[16]。本实验结果显示,癌组织 SOCS1 阳性表达率显著低于癌旁组织,在胃黏膜的低级别和高级别上皮内瘤变向进展期癌演进过程中,SOCS1 表达水平逐渐降低,提示其可能作为胃癌的抑癌基因,由于 SOCS1 是细胞因子和生长因子的重要调节因子,缺失会激活致癌信号通路^[17]。体外研究证实,沉默 SOCS1 基因后的食管癌细胞凋亡减少,而细胞增殖、迁移和侵袭能力明显增强^[18]。本实验结果并未发现 SOCS1 表达缺失与胃癌患者临床病理特征及预后存在相关性,这可能与本组研究的病例较少和随访时间短有关,需扩大样本量深入研究。

综上所述,CRM1 及 SOCS1 在胃癌组织及癌旁组织中表达具有显著性差异,CRM1 高表达与浸润深度、淋巴结转移及预后具有相关性,肿瘤大小是影响胃癌患者预后的危险因素;SOCS1 在低级别上皮内瘤变及胃癌组织中的表达有差异,本次研究表明二者对于胃癌的诊断有一定的临床价值,CRM1 与 SOCS1 的表达无相关性,提示两者在胃癌的发生发展过程中可能不存在相互调控关系,其在胃癌进展过程中的机制仍需深入研究。

参考文献:

- [1] CHEN W Q,ZHENG R S,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2): 115-132.
- [2] 王居平,赵静,周青宏,等. 下调肿瘤源性免疫球蛋白 G 表达对胃癌细胞增殖的影响及其机制研究[J]. 右江民族医学院学报,2021,43(1):1-5,16.
- [3] 王东林,王焯婵,陆鹏,等. 出核因子 CRM1 及 p27 在胶质瘤中的表达[J]. 中华病理学杂志,2008,37(7):454-457.
- [4] SAULINO D M,YOUNES P S,BAILEY J M,et al. CRM1/XPO1 expression in pancreatic adenocarcinoma correlates with survivin expression and the proliferative activity[J]. Oncotarget,2018,9(30): 21289-21295.
- [5] NOSKE A,WEICHERT W,NIESPOREK S,et al. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer[J]. Cancer,2008,112(8): 1733-1743.
- [6] ABEYKOON JITHMA P,HAMPEL PAUL J,KING REBECCA L,et al. The expression of chromosome region maintenance protein 1(CRM1) in large cell lymphoma[J]. Blood,2020,136(Supple 1):39-40.
- [7] LAPALOMBELLA R,SUN Q,WILLIAMS K,et al. Selective inhibitors of nuclear export show that CRM1/XPO1 is a target in chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood,2012,120(23):4621-4634.
- [8] ABEYKOON J P,PALUDO J,NOWAKOWSKI K E,et al. The effect of CRM1 inhibition on human non-Hodgkin lymphoma cells[J]. Blood Cancer J,2019,9(3):24.
- [9] 熊明月,谢喜科,贺娟,等. CXCR5/CXCL13 轴在肿瘤及免疫治疗相关的研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2022,44(4):579-582.
- [10] PAN L J,CHENG C,DUAN P W,et al. XPO1/CRM1 is a promising prognostic indicator for neuroblastoma and represented a therapeutic target by selective inhibitor verdinexor[J]. J Exp Clin Cancer Res,2021,40(1):255-255.
- [11] LIAU N P D,LAKTYUSHIN A,LUCET I S,et al. The molecular basis of JAK/STAT inhibition by SOCS1[J]. Nat Commun,2018,9(1):1558.
- [12] SOBTI R C,SINGH N,HUSSAIN S,et al. Aberrant promoter methylation and loss of suppressor of cytokine signalling-1 gene expression in the development of uterine cervical carcinogenesis[J]. Cell Oncol(Dordr),2011,34(6):533-543.
- [13] 王然然,丁朝霞,杨红娟,等. 卵巢癌组织中 IL-6 与 SOCS1 阳性表达及其意义[J]. 青岛大学学报(医学版),2018,54(4):443-445,449.
- [14] KHAN MGM,GHOSH A,VARIYA B,et al. Prognostic significance of SOCS1 and SOCS3 tumor suppressors and oncogenic signaling pathway genes in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer,2020,20(1):774.
- [15] 王兴,韩萍,何艳舫,等. SOCS1 的表达和 NLR 与不同级别子宫内膜病变的关系及临床意义[J]. 兰州大学学报(医学版),2021,47(4):88-93.
- [16] 陈敬松,陈惠,付才宏,等. 细胞因子信号转导抑制因子 1 基因甲基化状态与胃癌幽门螺杆菌感染的关系[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2020,14(2):93-97.
- [17] KHAN M G M,GHOSH A,VARIYA B,et al. Prognostic significance of SOCS1 and SOCS3 tumor suppressors and oncogenic signaling pathway genes in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer,2020,20(1):774.
- [18] DENG Y C,JULAITI A,RAN W,et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-19b-3p targets SOCS1 to facilitate progression of esophageal cancer[J]. Life Sci,2021,278:119491.

收稿日期:2022-10-30;修回日期:2022-11-02