

STC1在生殖相关肿瘤中的作用与分子机制

刘丽^{1,2,3*}, 胡军^{1,3}, 张静^{1,2,3}, 黄萃园^{1,2,3}, 王伟^{1,2,3},
涂晓坤^{1,3}, 杨超君^{1,2,3}, 张吉英^{1,3}, 曾萍^{1,2,3}

(¹三峡大学第一临床医学院, 宜昌 443003; ²湖北省缺血性心血管疾病临床研究中心, 宜昌 443003;

³宜昌市中心人民医院中心实验室, 宜昌 443003)

摘要: 斯钙蛋白(stanniocalcin 1, STC1)是一种调节血浆钙磷平衡的糖蛋白激素。之前STC1的研究多集中于钙磷平衡、氧化应激、炎症反应等过程。近来研究发现, STC1在肿瘤的发生、生长、增殖、凋亡、侵袭转移等过程中发挥了重要作用。本文对STC1在生殖相关肿瘤, 如乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌和膀胱癌中的研究进展进行综述, 总结了STC1在不同肿瘤中的表达、作用机制以及与肿瘤预后的关系, 旨在为肿瘤治疗提供新思路。

关键词: 斯钙蛋白1; 生殖相关肿瘤; 肿瘤发生发展; 不良预后

Role and molecular mechanism of STC1 in reproduction-related tumors

LIU Li^{1,2,3*}, HU Jun^{1,3}, ZHANG Jing^{1,2,3}, HUANG Cuiyuan^{1,2,3}, WANG Wei^{1,2,3}, TU Xiaokun^{1,3},
YANG Chaojun^{1,2,3}, ZHANG Jiying^{1,3}, ZENG Ping^{1,2,3}

(¹The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China;

²Hubei Clinical Research Center for Ischemic Cardiovascular Disease, Yichang 443003, China;

³Central Laboratory, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443003, China)

Abstract: Stanniocalcin 1 (STC1) is a glycoprotein hormone that regulates plasma calcium and phosphorus balance. Previous studies on STC1 mostly focused on calcium and phosphorus balance, oxidative stress, inflammatory response, etc. Recent studies have found that STC1 plays an important role in tumorigenesis, growth, proliferation, apoptosis, invasion and metastasis of tumors. This paper reviews the expression of STC1, its mechanism and its relationship with tumor prognosis in the reproductive-related tumors, such as breast cancer, ovarian cancer, cervical cancer, prostate cancer and bladder cancer, to provide new ideas for tumor treatment.

Key Words: stanniocalcin 1; reproductive-related tumors; tumorigenesis and development; poor prognosis

斯钙蛋白(stanniocalcin, STC)是一种糖蛋白激素, 最早在硬骨鱼中发现, 由一种位于硬骨鱼肾脏腹侧表面的内分泌腺体分泌, 它能抑制全身尤其是鱼鳃和内脏部分的Ca²⁺传导运输^[1]。人们最初

认为STC是鱼类特有的, 但进一步的研究表明, STC广泛存在于脊椎动物及人体各组织器官中, 且包含两种亚型: 斯钙蛋白1(stanniocalcin 1, STC1)与STC2^[2]。人STC1基因定位于染色体8p21-p11.2,

收稿日期: 2022-08-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(82170418); 湖北省教育厅科研中青年项目(Q20221211); 宜昌市医疗卫生研究项目(A21-2-011)

*通信作者: E-mail: 994544203@qq.com

与鱼STC基因有73%的同源性,编码含247个氨基酸的蛋白质。STC2是STC1的类似物,与STC1有34%的同源性。STC1是一种同型二聚体,通过信号肽,以自分泌或旁分泌的方式分泌到细胞外基质中^[3]。哺乳动物的STC1在各种组织,如心脏、肾脏、卵巢、前列腺、胃和甲状腺等中表达^[4,5]。在所有组织中,卵巢中STC1的表达水平最高,妊娠期和哺乳期时其STC1的表达进一步升高^[6]。STC1与多种生理和病理过程有关,包括妊娠、视网膜病变、脑缺血、骨和肌肉发育、特发性肺纤维化、缺血/再灌注肾损伤、血管生成和炎症等^[7]。此外,越来越多的证据表明,STC1的异常表达在各种类型的肿瘤中起着重要作用。研究发现,STC1在大多数肿瘤,如胶质瘤、肝癌、非小细胞肺癌等中高表达^[8-10]。但在生殖相关肿瘤中,STC1的作用较为复杂。研究发现,STC1在卵巢癌和前列腺癌中高表达,但在宫颈癌和子宫内膜癌中低表达,并且在不同乳腺癌中STC1的表达有差异^[11-15]。其具体原因还需要进一步探索。

STC1可能是肿瘤相关基因/蛋白质,如p53、BRCA1、RET、Wnt2、JMJD3、PPM1D、PKC α 等的下游靶点^[16]。精氨酸甲基转移酶5(protein arginase methyltransferase 5, PRMT5)、DROSHA等通过直接结合到STC1的启动子区域,调控STC1的表达,促进肿瘤的发生发展^[17,18]。此外,STC1已被证实参与多种肿瘤相关信号通路,如核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等^[19-21]。STC1还参与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,重塑肿瘤微环境,促进恶性表型的发生^[22,23]。临床资料也显示,STC1的mRNA水平可能与预后呈负相关,肿瘤组织中STC1高表达与较短的无复发生存期(relapse-free Survival, RFS)和总生存期(overall survival, OS)相关^[19,24]。因此,探讨STC1在生殖相关肿瘤,如乳腺癌、宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌和膀胱癌中的作用机制及临床意义可能为肿瘤诊断和治疗提供重要的理论依据。

1 STC1与乳腺癌

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一。基于雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor-2, HER2)的存在/不存在,乳腺癌患者主要分为以下几种类型:LuminalA、LuminalB、HER2过表达和基底样型/三阴性亚型等。其中,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是不表达ER、PR及HER2的乳腺肿瘤,与其他亚型相比,TNBC通常更具侵袭性,远处转移几率较高,病理组织学分级较差,对典型内分泌治疗不敏感,预后较差,并且具有较高的复发率^[25]。

有研究表明,在所有乳腺癌细胞类型中,STC1表达水平在TNBC细胞中最高^[19]。在58例恶性乳腺活检的分析中发现,STC1在乳腺癌中表达上调,并且与其受体ER在91%的病例中共定位于癌组织^[26]。在236例乳腺癌样本中,通过原位杂交和免疫组织化学检测发现,STC1和STC2的表达在ER⁺的乳腺癌患者中显著增加^[27]。在137个乳腺癌患者样本和65个相邻正常乳腺组织样本中,免疫组织化学检测发现,乳腺癌组织中STC1的表达水平明显高于正常乳腺组织。此外,研究发现,乳腺癌患者血清中STC1的水平显著高于健康对照组^[24]。然而,当BRCA1功能丧失时,STC1表达下调,导致乳腺癌的发生^[28]。推测由于STC1对正常的乳腺生理功能至关重要,当细胞中STC1表达缺失时正常的乳腺的生理活动被干扰,导致了恶性肿瘤的发生。这些结果表明,STC1在大多数乳腺癌细胞和组织中高表达促进肿瘤的发生发展,而在少数情况下STC1表达下调导致肿瘤的发生。

STC1促进乳腺癌的发生发展。STC1促进乳腺癌细胞的侵袭和转移。Huang等^[17]发现,转移相关基因巨噬细胞封端蛋白可通过抑制PRMT5结合到STC1启动子区域(-451~75 bp),促进STC1的转录,进而增强了乳腺癌的转移。Han等^[19]发现,STC1通过激活JNK/c-Jun信号通路上调基质金属蛋白酶9,促进TNBC细胞的侵袭和转移。Jeon等^[20]发现,Akt通过降解I κ B α 因子激活NF- κ B通路,诱导STC1的表达,促进TNBC细胞侵袭。Murai等^[21]发现,

STC1通过激活PI3K/AKT信号促进体外人MDA-MB-231细胞侵袭, 并促进体内肺转移。此外, Peng等^[18]发现, DROSHA通过结合到*STC1*外显子1区域, 激活*STC1*, 促进乳腺癌干细胞样特性。*STC1*抑制X射线照射后乳腺癌细胞的凋亡, 并且*STC1*沉默使乳腺癌细胞对奥拉帕尼或顺铂治疗敏感^[24]。

在细胞增殖方面, *STC1*的作用较为复杂。Welch等^[28]发现, *STC1*促进乳腺癌细胞增殖。体外增殖实验表明, *STC1*过表达促进乳腺癌ZR-7530细胞的增殖, 但对MCF-7细胞几乎没有影响。相应地, 沉默*STC1*显著抑制MDA-MD-231细胞的生长^[24]。有趣的是, Chang等^[7]观察到, 敲低*STC1*减慢了体内肿瘤的生长速度, 但在体外小鼠4T1ch9细胞和人乳腺癌细胞两种模型中增殖速度没有受到影响。Murai等^[21]发现, *STC1*的过表达对乳腺癌MDA-MD-231细胞的增殖无明显影响。由此, 大多数研究发现*STC1*能促进乳腺癌的增殖; 然而在少部分研究中, *STC1*对乳腺癌的增殖无明显影响, 这可能与乳腺癌的分子亚型及体内肿瘤压力环境如缺氧、炎症应激等相关, 但还需要更多的研究来进一步验证。

*STC1*与不良预后相关。通过Kaplan-Meier数据库发现, *STC1*高表达与基础型乳腺癌患者预后不良有关, 并且*STC1*高表达的患者RFS和OS均较差。然而, *STC1*表达水平不影响luminal型和HER2型乳腺癌患者的RFS和OS^[7,19,20,29]。*STC1*可能是乳腺癌的预测因子。在541名雌激素受体阳性、他莫昔芬(tamoxifen, TAM)治疗(ER^+/TAM^+)和300名雌激素受体阴性、TAM未治疗(ER^-/TAM^-)乳腺癌患者的大数据回顾性分析中发现, *STC1*表达量与晚期乳腺癌(初次诊断后6~10年)复发呈正相关^[30]。Hou等^[24]发现, *STC1*的高表达与晚期乳腺癌相关。此外, 在乳腺癌患者的血液和骨髓中*STC1*过表达, 但在正常血液和骨髓中*STC1*不表达。早期乳腺癌患者血液和骨髓中*STC1*与多种组织病理学预后因素(包括原发肿瘤大小、阳性淋巴结数量、T分期、M分期、N期)显著相关^[31]。这些结果表明, *STC1*可作为早期乳腺癌血液和骨髓的分子标志物及晚期乳腺癌复发的预测因子, 对临床诊断及预测具有重要意义。

2 *STC1*与宫颈癌及子宫内膜癌

宫颈癌作为一种常见的妇科恶性肿瘤, 是全球女性第三大致命癌症, 尤其是在发展中国家。由于早期症状和发病部位有限, 大多数宫颈癌患者在诊断时就已出现晚期疾病, 因此防治严峻^[11]。

在宫颈癌中, *STC1*抑制肿瘤的发生发展。研究发现, 与正常组织和I期宫颈癌组织相比, 宫颈癌组织中*STC1*的表达降低, 尤其是在II期和III期^[11]。Guo等^[32]发现, *STC1*低表达促进CaSki细胞生长和侵袭。在体内实验中, 相较于对照组, *STC1*敲低组中肿瘤出现得更早、生长更快且重量更重。机制研究发现, NF- κ Bp65蛋白直接与*STC1*启动子结合并激活*STC1*, 抑制宫颈癌细胞的增殖和转移。在宫颈癌淋巴结转移中, 淋巴结转移相关抑制因子表达异常下调。下调的淋巴结转移相关抑制因子通过结合到*STC1*启动子区域, 阻断*STC1*转录, 进而抑制巨噬细胞吞噬的免疫逃逸, 促进宫颈癌淋巴结转移^[33]。在凋亡方面, *STC1*促进宫颈癌细胞凋亡。Pan等^[11]发现, *STC1*通过PI3K/Akt、I κ B α 和IKK信号通路抑制NF- κ Bp65磷酸化, 促进宫颈癌细胞凋亡并阻止G₁期过渡到S期。研究发现, 母源表达基因3与miR-7-5p结合, 导致游离miR-7-5p与下游*STC1* mRNA的结合减少, 从而上调*STC1*表达, 促进内质网应激, 诱导宫颈癌细胞凋亡^[34]。Liu等^[35]发现, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂Trichostatin A通过抑制PRMT5上调*STC1*的表达, *STC1*进而通过激活TRPV6/JNK通路, 抑制宫颈癌细胞增殖并诱导细胞凋亡和自噬。

子宫内膜癌是最常见的妇科肿瘤之一, 其发病率在女性恶性肿瘤中排第五。在子宫内膜癌中, *STC1*抑制肿瘤的发生发展。对832名切除子宫的子宫内膜癌患者进行组织微阵列分析发现, *STC1*主要定位于子宫内膜上皮。并且, 相较于正常和I期子宫内膜样癌组织, III期子宫内膜样癌中*STC1*表达降低^[12]。研究发现, *STC1*低表达与更高的肿瘤分期、淋巴血管间隙浸润、深部肌层浸润及更大的肿瘤等不良预后因素相关^[12]。此外, 通过Kaplan-Meier分析发现, *STC1*低表达时患者的复发率更高^[12]。

综上, NF- κ Bp65蛋白通过直接与STC1启动子结合, 诱导STC1的表达, 促进宫颈癌细胞的凋亡、自噬, 抑制细胞的增殖和侵袭。此外, STC1低表达与更差的预后相关, 增加STC1表达可能是治疗宫颈癌和子宫内膜癌的有效手段。

3 STC1与卵巢癌

卵巢癌在女性常见恶性肿瘤中占2.4%~6.5%, 仅次于宫颈癌和子宫内膜癌。在女性生殖系统肿瘤中, 卵巢癌是病死率最高的恶性肿瘤^[36]。

在所有组织中, 卵巢STC1的表达水平最高, 并且在怀孕和哺乳期间STC1的表达会进一步升高^[6]。与永生化的卵巢上皮细胞相比, 卵巢癌细胞中STC1表达显著增加^[13]。在342名卵巢癌患者的组织微阵列研究中发现, 相较于正常卵巢表面上皮组织和良性卵巢囊腺瘤组织, 不同类型卵巢癌组织(浆液性、子宫内膜样、黏液样和其他组织型)和交界肿瘤组织中STC1的表达显著增高^[13]。此外, 卵巢癌患者血清中STC1的水平显著高于健康对照组。Liu等^[13]发现, RAS或其他因素(如p53突变)可激活STC1蛋白的表达并促进STC1的分泌。73名卵巢癌患者血清中的STC1蛋白水平显著高于58名健康对照女性。在188例样本中, 与94名正常健康对照相比, 卵巢癌患者血清中STC1的表达明显增加^[37]。因此, 血清STC1可能作为卵巢癌早期诊断的生物标志物。

在卵巢癌中, STC1促进肿瘤的发生发展。Zhang等^[38]发现, 七叶树素可通过下调STC1, 激活Akt/mTOR/p70S6k信号通路抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并且诱导细胞凋亡。Liu等^[13]发现, STC1通过增加Bcl-2、Bcl-XL的表达抑制卵巢癌细胞凋亡, 并通过增加细胞周期调节蛋白cyclinB1、cyclinA、cyclinE和CDK2的表达来促进细胞增殖。此外, STC1促进卵巢癌细胞迁移并促进小鼠异种移植肿瘤的生长。

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)在宫颈癌微环境中起着极其重要的作用。Yang等^[22]发现, STC1在卵巢癌基质和CAF中的表达均高于正常卵巢基质和正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)。STC1可通过激活Akt信号通路诱导EMT发生, 促进转移^[22]。强力霉素

可以诱导内源性STC1-HA表达。用强力霉素作用于STC1过表达的卵巢癌细胞48 h, 收集的上清为条件培养基(conditioned medium, CM); 未经强力霉素处理的细胞, 收集的上清为非诱导培养基(non-induced medium, NM)作为对照。研究发现, CM中STC1表达高于NM, 并且分泌的STC1促进细胞增殖和转移^[22]。当用CM与NFs共培养时, 发现STC1可以激活成纤维细胞, 促进NFs向CAF样细胞转化。此外, STC1过表达可能有助于促进成纤维细胞维持在CAF样细胞状态^[22]。

综上, STC1能促进卵巢癌细胞迁移、侵袭、抑制凋亡并通过诱导细胞周期蛋白表达促进细胞增殖。STC1还参与EMT过程, 通过重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤恶性程度。此外, 血清STC1可能作为卵巢癌早期诊断的生物标志物, 为卵巢癌早期诊断提供了依据。

4 STC1与前列腺癌

前列腺癌是男性最常见的肿瘤之一。据国际癌症研究机构的数据显示, 2022年, 全球估计有1 930万新癌症病例, 其中前列腺癌140万, 约占7.3%; 近1 000万癌症死亡, 其中前列腺癌37.5万, 约占3.8%。此外, 前列腺癌的诊断比例从3.9%增加到8.2%, 其发病率和病死率均较高^[39]。

STC1在前列腺癌中高表达^[14,15]。相较于低侵袭性前列腺癌(Gleason评分=6)组织和良性前列腺增生组织, 侵袭性较高的前列腺癌(Gleason评分=8)组织中STC1的表达显著增加^[15]。研究发现, STC1通过上调细胞周期蛋白cyclinE1和CDK2的表达以促进前列腺细胞增殖。与对照组相比, STC1敲低小鼠中, 肿瘤出现更慢、生长更慢、重量更轻^[14]。Costa等^[15]发现, STC1通过抑制环磷酸腺苷的产生, 促进前列腺癌细胞生长、增殖并抑制细胞凋亡。Orr等^[23]发现, STC1定位于肿瘤基质区域, 同时也在肿瘤上皮亚群中表达, 表明STC1可作为潜在的EMT标志物。由此可见, STC1可作为与前列腺癌发展和转移相关的潜在生物标志物, 有助于临床治疗和预测前列腺癌的预后。

5 STC1与膀胱癌

膀胱癌是第二大最常被诊断的泌尿癌, 2020

年全球约有57.3万例新病例和21.3万例死亡病例^[40]。膀胱癌分为肌层浸润性膀胱癌和非肌层浸润性膀胱癌, 其中非肌层浸润性膀胱癌是最常见的膀胱癌类型, 约占膀胱癌诊断的75%^[41]。

Sun等^[42]首次发现了STC1在膀胱癌中的作用。该研究发现, 与Ⅰ期和Ⅱ期膀胱癌组织相比, Ⅲ期和Ⅳ期膀胱癌组织中STC1的表达显著增加。与非肌层浸润性膀胱癌相比, 肌层浸润性膀胱癌中STC1表达增加。此外, 晚期膀胱癌(pT3~T4)的STC1 mRNA水平高于早期膀胱癌(pT0~T2)^[42]。

STC1与膀胱癌不良预后相关。Kaplan-Meier分析发现, 与STC1表达较低的患者相比, STC1表达较高的膀胱癌患者的OS显著缩短。并且, STC1表达与膀胱癌T分期呈正相关^[42]。Sun等^[42]还发现, STC1的表达与免疫检查点PDL1和免疫细胞CD3⁺T的浸润水平呈正相关。在膀胱癌微环境中, 与STC1表达较低的膀胱癌相比, STC1高表达与多种免疫细胞, 如一般T细胞、CD8⁺T细胞、Th1细胞等浸润水平呈正相关。然而, 还需要进一步研究来揭示膀胱癌中STC1与肿瘤免疫的潜在机制。

6 总结

STC1参与多种生理病理过程, 在肿瘤中, STC1通过多种信号通路参与肿瘤的生长、增殖、凋亡、侵袭转移等过程。但是, 目前对于STC1在生殖相关肿瘤中的作用仍有争议, 如前文所述, STC1在大多数肿瘤中具有促癌作用, 但在少部分肿瘤如宫颈癌、子宫内膜癌等中, STC1具有抑癌作用。目前大多数研究还是支持STC1具有促癌作用, STC1是否有抑癌作用还需要更多的研究来证实。此外, 肿瘤微环境在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。STC1相关的肿瘤微环境, 如缺氧、巨噬细胞免疫逃逸在CAF中的研究较少且其具体机制尚不清楚, 因此, 未来需要更深入的研究来阐明STC1对肿瘤的具体作用及其分子机制。STC1与化疗抵抗、肿瘤患者的诊断、病理参数和预后息息相关, 其有望成为肿瘤治疗的良好靶标, 但STC1在临床上的应用还需要大量临床样本研究来证实。

参考文献

[1] Chu SJ, Zhang J, Zhang R, et al. Evolution and functions

of stanniocalcins in cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2015, 28(1): 14-20

[2] Schein V, Cardoso JCR, Pinto PIS, et al. Four stanniocalcin genes in teleost fish: structure, phylogenetic analysis, tissue distribution and expression during hypercalcemic challenge. *Gen Comp Endocrinol*, 2012, 175(2): 344-356

[3] Chang ACM, Jellinek DA, Reddel RR. Mammalian stanniocalcins and cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10: 359-373

[4] Olsen HS, Cepeda MA, Zhang QQ, et al. Human stanniocalcin: a possible hormonal regulator of mineral metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(5): 1792-1796

[5] Fujiwara Y, Sugita Y, Nakamori S, et al. Assessment of stanniocalcin-1 mRNA as a molecular marker for micro-metastases of various human cancers. *Int J Oncol*, 2000, 16(4): 799

[6] Chen F, Zhang Z, Pu F. Role of stanniocalcin-1 in breast cancer (Review). *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3946

[7] Chang ACM, Doherty J, Huschtscha LI, et al. STC1 expression is associated with tumor growth and metastasis in breast cancer. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(1): 15-27

[8] Su J, Guo B, Zhang T, et al. Stanniocalcin-1, a new biomarker of glioma progression, is associated with prognosis of patients. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 6333-6339

[9] Leung CC, Wong CK. Effects of STC1 overexpression on tumorigenicity and metabolism of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2018, 9(6): 6852-6861

[10] Du YZ, Gu XH, Li L, et al. The diagnostic value of circulating stanniocalcin-1 mRNA in non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol*, 2011, 104(7): 836-840

[11] Pan X, Jiang B, Liu J, et al. STC1 promotes cell apoptosis via NF-κB phospho-P65 Ser536 in cervical cancer cells. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46249-46261

[12] Khatun M, Urpilainen E, Ahtikoski A, et al. Low expression of stanniocalcin 1 (STC-1) protein is associated with poor clinicopathologic features of endometrial cancer. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609936

[13] Liu G, Yang G, Chang B, et al. Stanniocalcin 1 and ovarian tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(11): 812-827

[14] Bai Y, Xiao Y, Dai Y, et al. Stanniocalcin 1 promotes cell proliferation via cyclin E1/cyclin-dependent kinase 2 in human prostate carcinoma. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 2465-2471

[15] Costa BP, Schein V, Zhao R, et al. Stanniocalcin-1 protein expression profile and mechanisms in proliferation and cell death pathways in prostate cancer. *Mol Cell*

- [Endocrinol](#), 2020, 502: 110659
- [16] Zhao F, Yang G, Feng M, et al. Expression, function and clinical application of stanniocalcin-1 in cancer. [J Cell Mol Med](#), 2020, 24(14): 7686-7696
- [17] Huang S, Chi Y, Qin Y, et al. CAPG enhances breast cancer metastasis by competing with PRMT5 to modulate STC-1 transcription. [Theranostics](#), 2018, 8(9): 2549-2564
- [18] Peng F, Xu J, Cui B, et al. Oncogenic AURKA-enhanced N6-methyladenosine modification increases DROSHA mRNA stability to transactivate STC1 in breast cancer stem-like cells. [Cell Res](#), 2021, 31(3): 345-361
- [19] Han J, Jeon M, Shin I, et al. Elevated STC-1 augments the invasiveness of triple-negative breast cancer cells through activation of the JNK/c-Jun signaling pathway. [Oncol Rep](#), 2016, 36(3): 1764-1771
- [20] Jeon M, Han J, Nam SJ, et al. STC-1 expression is upregulated through an Akt/NF- κ B-dependent pathway in triple-negative breast cancer cells. [Oncol Rep](#), 2016, 36(3): 1717-1722
- [21] Murai R, Tanaka M, Takahashi Y, et al. Stanniocalcin-1 promotes metastasis in a human breast cancer cell line through activation of PI3K. [Clin Exp Metastasis](#), 2014, 31(7): 787-794
- [22] Yang Y, Yin S, Li S, et al. Stanniocalcin 1 in tumor microenvironment promotes metastasis of ovarian cancer. [Onco Targets Ther](#), 2019, 12: 2789-2798
- [23] Orr B, Riddick ACP, Stewart GD, et al. Identification of stromally expressed molecules in the prostate by tag-profiling of cancer-associated fibroblasts, normal fibroblasts and fetal prostate. [Oncogene](#), 2012, 31(9): 1130-1142
- [24] Hou J, Cheng J, Dai ZH, et al. Molecular and clinical significance of stanniocalcin-1 expression in breast cancer through promotion of homologous recombination-mediated DNA damage repair. [Front Cell Dev Biol](#), 2021, 9: 731086
- [25] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. [Clin Cancer Res](#), 2007, 13(15): 4429-4434
- [26] McCudden CR, Majewski A, Chakrabarti S, et al. Co-localization of stanniocalcin-1 ligand and receptor in human breast carcinomas. [Mol Cell Endocrinol](#), 2004, 213(2): 167-172
- [27] Bouras T, Southey MC, Chang AC, et al. Stanniocalcin 2 is an estrogen-responsive gene coexpressed with the estrogen receptor in human breast cancer. [Cancer Res](#), 2002, 62(5): 1289-1295
- [28] Welsh PL, Lee MK, Gonzalez-Hernandez RM, et al. BRCA1 transcriptionally regulates genes involved in breast tumorigenesis. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2002, 99(11): 7560-7565
- [29] Zandberga E, Zayakin P, Bols A, et al. Depletion of carbonic anhydrase IX abrogates hypoxia-induced overexpression of stanniocalcin-1 in triple negative breast cancer cells. [Cancer Biol Ther](#), 2017, 18(8): 596-605
- [30] Brantley KD, Kjærsgaard A, Cronin-Fenton D, et al. Stanniocalcin expression as a predictor of late breast cancer recurrence. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#), 2018, 27(6): 653-659
- [31] Wascher RA, Huynh KT, Giuliano AE, et al. Stanniocalcin-1: a novel molecular blood and bone marrow marker for human breast cancer. [Clin Cancer Res](#), 2003, 9(4): 1427-1435
- [32] Guo F, Li Y, Wang J, et al. Stanniocalcin1 (STC1) inhibits cell proliferation and invasion of cervical cancer cells. [PLoS One](#), 2013, 8(1): e53989
- [33] Liao Y, Huang J, Liu P, et al. Downregulation of LNMAS orchestrates partial EMT and immune escape from macrophage phagocytosis to promote lymph node metastasis of cervical cancer. [Oncogene](#), 2022, 41(13): 1931-1943
- [34] Pan X, Cao YM, Liu JH, et al. MEG3 induces cervical carcinoma cells' apoptosis through endoplasmic reticulum stress by miR7-5p/STC1 axis. [Cancer Biother Radiopharm](#), 2021, 36(6): 501-510
- [35] Liu JH, Cao YM, Rong ZP, et al. Trichostatin A induces autophagy in cervical cancer cells by regulating the PRMT5-STC1-TRPV6-JNK pathway. [Pharmacology](#), 2021, 106(1-2): 60-69
- [36] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. [CA Cancer J Clin](#), 2019, 69(4): caac.21559
- [37] Duan Y, Cui C, Qiu C, et al. Serum autoantibodies against LRDD, STC1, and FOXA1 as biomarkers in the detection of ovarian cancer. [Dis Markers](#), 2022, 2022: 6657820
- [38] Zhang C, Wang B, Wang X, et al. Sevoflurane inhibits the progression of ovarian cancer through down-regulating stanniocalcin 1 (STC1). [Cancer Cell Int](#), 2019, 19(1): 339
- [39] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. [CA Cancer J Clin](#), 2022, 72(1): 7-33
- [40] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. [CA Cancer J Clin](#), 2021, 71(3): 209-249
- [41] Tan WS, Kelly JD. Intravesical device-assisted therapies for non-muscle-invasive bladder cancer. [Nat Rev Urol](#), 2018, 15(11): 667-685
- [42] Sun J, Wei X, You J, et al. STC1 is a novel biomarker associated with immune characteristics and prognosis of bladder cancer. [Int J Gen Med](#), 2021, Volume 14: 5505-5516