

STAT3 和 PN 在甲状腺癌中的表达及其临床价值

吕小元¹ 阳海红² 张明¹

1.邵阳学院附属第二医院 湖南 邵阳 422000

2.邵阳市中心医院 湖南 邵阳 422000

【摘要】目的：探讨信号传导和转录激活因子3（STAT3）和骨膜蛋白（PN）在甲状腺癌中的表达及其临床价值。方法：选取106例甲状腺癌患者，同期检查且病理确诊的结节性甲状腺肿（NG）患者42例、癌旁正常甲状腺（NT）患者45例。均经病理切片检测STAT3和PN，对比表达水平。结果：PTC与FTC组之间STAT3、PN阳性率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），但均高于NG组、NT组（ $P<0.05$ ）；STAT3与PN在TNM分期、有无淋巴结转移上无统计学意义（ $P>0.05$ ）。STAT3和PN在PTC、FTC中均呈正相关关系（ $P<0.05$ ）。结论：STAT3和PN在甲状腺癌患者组织中有较高的表达，与甲状腺癌的发生、发展、转移及预后有关。

【关键词】：STAT3；PN；甲状腺癌；临床价值

DOI:10.12417/2811-051X.26.09.043

甲状腺癌（Thyroid carcinoma, TC）是内分泌系统最常见的恶性肿瘤，其发病率在内分泌系统肿瘤和头颈肿瘤中均居首位，病理分型为乳头状癌（PTC），滤泡状癌（FTC），髓样癌（MTC），未分化癌（ATC）等，其中甲状腺乳头状癌是最常见的病理分型，近些年发病率呈现上升的趋势^[1]。每年约有1%的新发癌症患者被诊断为TC，尤其好发女性，通常以手术为主的综合治疗，但手术切除范围等争议性问题的存在，严重影响患者的生存质量及预后^[2]，临床急需有效的手段来治疗和预防TC。信号传导和转录激活因子3（Signal Transducer and Activator of Transcription 3, STAT3）属于STAT家族，它的活化可以驱动肿瘤细胞增殖，抵抗细胞凋亡，促进肿瘤血管生成和转移，是介导肿瘤免疫逃逸的主要驱动因素之一^[3]。而骨膜蛋白（Periostin, Periostin, PN）在许多实体瘤中高表达，它能够促进内皮细胞的迁移与增殖及上皮细胞间质转化（EMT），改变EGF信号通路，使细胞凋亡受抑，存活时间延长，细胞数量增加，同时可以促进血管生成及转移灶生长，导致肿瘤发生。我们通过应用免疫组化技术研究STAT3和PN在甲状腺癌中的表达及其在浸润转移中的作用机制，为甲状腺癌的诊断、治疗及预后评估提供帮助。现具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2022年1月-2024年12月邵阳学院附属第二医院收治的106例经手术切除并通过病理确诊的甲状腺癌患者的组织标本为研究对象，其中90例为PTC，16例为甲状腺滤泡癌FTC；另选取同期检查并经病理确诊的结节性甲状腺肿（Nodular goiter, NG）患者42例和癌旁正常甲状腺（Normal thyroid,

NT）患者45例的病理切片作为对照组。以上所有患者的病理组织切片都是由医院两位副高职称以上医师共同完成读片并确定。其中PTC组中男性24例，女性66例；最小年龄17岁，最大72岁，平均（ 43.3 ± 5.8 ）岁；发生淋巴转移者60例；依据国际抗癌联盟（UICC）TNM分期标准分为I期30例、II期33例、III期25例和IV期2例。FTC组中男性4例，女性12例；最小年龄18岁，最大70岁，平均（ 42.1 ± 4.6 ）岁；发生淋巴转移者12例；分为I期4例、II期1例、III期10例和IV期1例。所有患者均入院后进行手术切除治疗，并且术前均未曾接受过放、化疗治疗。

1.2 仪器与试剂

荧光显微镜为日本奥林帕斯公司所生产的BX51型；兔抗人STAT3多克隆抗体、兔抗人PN单克隆抗体及免疫组织化学检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化方法

标本经10%中性福尔马林固定、石蜡包埋后，制成 $4\mu\text{m}$ 厚连续切片，采用免疫组织化学SP法进行检测，具体操作严格按照试剂盒说明书进行。以已知阳性切片作为阳性对照，PBS缓冲液代替一抗作为阴性对照。

1.3.2 染色标准及结果判定

将显微镜设置为400倍视野，随机选取每张切片的10个视野，STAT3与PN蛋白的阳性表达主要定位于细胞质和（或）细胞核，根据染色强度和阳性细胞比例进行综合评分。染色强度：无染色为0分，淡黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为

作者：吕小元（1977-），副教授，主要从事病理学及病理生理学教学与临床病理诊断工作。

基金项目：邵阳市科技局【2020GZ121】

3分；阳性细胞的比例：<5%为0分、6%~25%为1分、26%~50%为2分、51%~75%为3分、>76%为4分；最终得分以阳性细胞百分比与显色强弱的乘积结果进行判定：0分为(-)，1~3分为(+)，4~8分为(++)，>9分为(+++)。同时为了便于统计分析，将(-)~(+)定义为低表达，(++)~(+++)定义为高表达；并以≤3分者视为阴性，>3分者视为阳性。所有切片均由2名经验丰富的病理科医师双盲独立评分，意见不一致时通过协商达成一致。

1.4 统计学方法

数据均采用 SPSS25.0 统计软件进行分析，计数资料以率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；并利用 Spearman 进行相关性分析；以 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同甲状腺组织中 STAT3 和 PN 的表达

PTC 与 FTC 组之间、NG 与 NT 组之间 STAT3、PN 阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，PTC 组与 FTC 组的 STAT3、PN 阳性率高于 NG 与 NT 组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 1。

表 2 PTC 患者中 STAT3 和 PN 与临床病理指标的关系 (n=90)

临床病理指标	例数	STAT3		χ^2	P	PN		
		阳性数 (%)				阳性数 (%)	χ^2	P
肿瘤直径 (cm)	≤2.5	70	61(87.14)	0.194	0.659	48(68.57)	0.306	0.580
	>2.5	20	16(80.00)			15(75.00)		
淋巴结转移	有	60	56(93.33)	7.024	0.008	48(80.00)	8.571	0.003
	无	30	21(70.00)			15(50.00)		
TNM 分期	I~II期	63	50(79.37)	4.949	0.026	39(61.90)	6.553	0.010
	III~IV期	27	27(100.00)			24(88.89)		

表 3 FTC 患者中 STAT3 和 PN 与临床病理指标的关系 (n=16)

临床病理指标	例数	STAT3		χ^2	P	PN		
		阳性数 (%)				阳性数 (%)	χ^2	P
肿瘤直径 (cm)	≤2.5	11	10(90.91)	0.042	0.838	8(72.73)	0.097	0.755
	>2.5	5	4(80.00)			4(80.00)		
淋巴结转移	有	12	12(100.00)	6.857	0.009	11(91.67)	7.111	0.008
	无	4	2(50.00)			1(25.00)		
TNM 分期	I~II期	5	3(60.00)	5.029	0.025	3(60.00)	5.029	0.025
	III~IV期	11	11(100.00)			11(100.00)		

2.3 甲状腺癌中 STAT3 和 PN 表达关系

Spearman 等级相关分析显示，STAT3 和 PN 在 PTC、FTC 中均呈正相关关系 (PTC 中 $r=0.921$, $P < 0.05$; FTC 中 $r=0.937$, $P < 0.05$)。

表 1 不同甲状腺组织中 STAT3 和 PN 的表达

分组	例数	STAT3		PN	
		阳性数	阳性率 (%)	阳性数	阳性率 (%)
PTC	90	77	85.56	63	70.00
FTC	16	14	87.50 a	12	75.00a
NG	42	8	19.04 bc	5	11.90bc
NT	45	5	11.11bc	4	8.89bc

注，a 表示与 PTC 组相比较， $P > 0.05$ ；b 表示与 PTC 组相比较， $P < 0.05$ ；c 表示与 FTC 组相比较， $P < 0.05$

PTC 组 STAT3、PN 阳性率分别 85.56%、70.00%，与 FTC 组的 87.50%、75.00% 相比无差异性，但均高于 NG 组的 19.04%、11.90%，以及 NT 组的 11.11%、8.89% ($P < 0.05$)。

2.2 甲状腺癌患者中 STAT3 和 PN 与临床病理指标的关系

PTC 与 FTC 组中，STAT3 与 PN 在 TNM 分期、有无淋巴结转移上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 2、表 3。

3 讨论

甲状腺癌的发生、发展、侵袭和转移过程十分复杂，涉及多种信号通路的调控，现已成为备受科研工作者关注的肿瘤之一，是内分泌系统肿瘤领域的研究热点^[4]。在甲状腺癌中，PTC 和 FTC 患者所占比例最高，PTC 更是导致甲状腺癌发病率上

升的主要原因^[5]。并且 PTC 约有 1/3 的患者在疾病的早期会出现颈部淋巴结转移和远处转移，而高危地区和人群颈部淋巴结转移率甚至高达 80%。一旦发现有颈部淋巴结转移和远处转移，复发和死亡风险急剧增高。因此寻找具有临床价值的生物学标志物对于疾病的早期诊断、病情评估及预后判断至关重要。

STAT3 是 STAT 家族中兼具信号转导及激活转录双重功能的关键成员，作为重要的转录因子，包含 6 个功能结构域，其负责向细胞核传递信号，介导许多细胞的信号通路活化，调节基因表达，参与各种生理、病理活动。其异常激活在多种恶性肿瘤中被证实与肿瘤增殖、侵袭转移及不良预后相关^[6]。本研究发现，STAT3 蛋白在甲状腺癌组织中的阳性表达率显著高于良性病变组织，且高表达与淋巴结转移及临床晚期密切相关，与既往研究结果一致。这一结果提示，STAT3 通路的持续激活可能通过调控下游靶基因表达，介导 EMT 过程，促进甲状腺癌细胞的侵袭转移，其表达水平与淋巴结转移、TNM 分期正相关，在诊断与鉴别诊断方面，PTC 和 FTC 患者测定 STAT3 可有效区分甲状腺良恶性病变及不同病理亚型。因此 STAT3 是评估肿瘤侵袭性的重要指标，可作为潜在治疗靶点。

PN 作为一种肿瘤微环境相关蛋白，在肿瘤的发生发展中扮演重要角色。PN 可通过与整合素受体结合，激活 FAK、PI3K/Akt 等信号通路，促进肿瘤细胞增殖、血管生成及侵袭转

移。既往大量研究提出 PN 的功能主要表现为影响细胞生存能力、刺激新生毛细血管形成、诱导并促进肿瘤组织向外侵袭以及形成转移灶等方面，尤其是其高表达与患者出现肿瘤转移有着显著相关性。这在本研究中也证实，PTC 组与 FTC 组的 STAT3、PN 阳性率高于 NG 与 NT 组，差异有统计学意义；PTC 与 FTC 组中，STAT3 与 PN 在 TNM 分期、有无淋巴结转移上差异有统计学意义。据此结果分析，PN 在 FTC 以及 PTC 中均与淋巴结转移和 TNM 分期具有相关性，且相对于 NG 和 NT 患者，PN 在甲状腺癌中的高表达性均具有统计学意义，因此我们认为临床上也可以应当将 PN 视为肿瘤转移候选基因之一。

值得注意的是，本研究通过相关性分析证实，PN 蛋白表达与 STAT3 蛋白表达均呈显著正相关，结合既往研究中 PN 可通过整合素-FAK-STAT3 信号通路促进乳头状甲状腺癌生长的发现，推测在甲状腺癌中，PN 可能通过激活 STAT3 信号通路，形成正向调控环路，共同促进肿瘤的侵袭转移。二者的异常表达除了辅助进行甲状腺癌与良性病变的鉴别诊断之外，还能够为靶向治疗提供新靶点。在临床治疗过程中，抑制 STAT3 激活或 PN 表达，可有效抑制甲状腺癌细胞增殖及侵袭转移，改善患者预后。

综上所述，STAT3 与 PN 联合检测两者表达水平，能更准确地判断患者的病情进展风险和预后结局。

参考文献:

- [1] 唐靓,刘北彦.基于生物信息学的 CEMIP 在甲状腺癌中的表达及临床验证研究[J].科技与健康,2025,4(4):21-24.
- [2] 王小禹,周宁,黄芩,等.STAT3,EZH2 在甲状腺乳头状癌中的表达及其预后价值[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(3):556-560.
- [3] 蒋洪棉,梁至洁,罗丽凤,等.甲状腺癌组织中 JAK2,STAT3 的表达水平与临床病理特征及预后的关系[J].系统医学,2023,8(2):1-5.
- [4] 朱亚君,王敏,岳彦玲,等.TSH 抑制治疗对甲状腺癌患者根治术后甲状腺功能的影响[J].中国卫生标准管理,2023,14(17):136-139.
- [5] 何林烨,王艺超,李志辉.2022 年中国甲状腺癌流行情况分析:基于《中国肿瘤登记年报》2005—2018 年数据[J].中国普外基础与临床杂志,2024,31(7):790-795.
- [6] 吴沙沙,刘枫.STAT3 在甲状腺癌中的研究进展[J].生命科学杂志,2023,35(7):876-882.