

SLC34A2(NaPi- II b)在胃癌中的表达及其与临床病理特征及预后的关系

夏毓航¹, 袁莉^{2,3,4}, 胡灿¹, 王以¹, 于鹏程¹, 包哲涵¹, 徐志远^{2,3,4}, 程向东^{2,3,4}

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 3. 浙江省上消化道肿瘤诊治技术研究中心, 浙江 杭州 310022; 4. 浙江省上消化道肿瘤防控与诊治重点实验室, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目的] 探讨溶质载体转运蛋白 SLC34A2(NaPi- II b) 在胃癌中的表达及其与临床病理特征及预后的关系。[方法] 选取手术切除的胃癌标本 140 例, 同时收集胃癌组织和癌旁组织以进行对照分析。采用组织芯片技术(TMT)构建胃癌组织及配对癌旁组织石蜡组织芯片, 用免疫组化法检测该芯片中 SLC34A2 的表达。[结果] 在受检测的 140 例胃癌患者中, SLC34A2 在肿瘤组织中的表达明显高于癌旁组织($P=0.019$)。胃癌组织中 SLC34A2 的表达与肿瘤大小($\chi^2=5.002$, $P=0.025$)、病理类型($\chi^2=5.744$, $P=0.017$)、肿瘤标志物 CEA ($\chi^2=4.452$, $P=0.035$)、PD-L1 表达($\chi^2=4.776$, $P=0.029$)密切相关。SLC34A2 高表达患者的 5 年生存率明显低于低表达患者(38.9% vs 56.0%, $P=0.010$)。多因素分析显示 SLC34A2 高表达是胃癌患者预后的独立危险因素。[结论] SLC34A2 在胃癌组织中高表达, 并与预后不良相关, 可能是胃癌诊疗的潜在靶点。

关键词: SLC34A2; 胃肿瘤; 病理特征; 预后

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2022)04-0264-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B003

Expression of SLC34A2(NaPi- II b) in Gastric Cancer and Its Relationship with Clinicopathological Features and Prognosis

XIA Yu-hang¹, YUAN Li^{2,3,4}, HU Can¹, WANG Yi¹, YU Peng-cheng¹, BAO Zhe-han¹, XU Zhi-yuan^{2,3,4}, CHENG Xiang-dong^{2,3,4}

(1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053, China; 2. The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institutes of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3. Zhejiang Provincial Research Center for Upper Gastrointestinal Tract Cancer, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 4. Zhejiang Key Lab of Prevention, Diagnosis and Therapy of Upper Gastrointestinal Cancer, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expression of solute carrier transporter SLC34A2(NaPi- II b) in gastric cancer and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. [Methods] A total of 140 gastric cancer specimens who accepted the surgical resection were selected. Meanwhile, gastric cancer tissues and paracancerous tissues were collected for comparative analysis. Tissue Microarray Technique(TMT) was used to construct gastric cancer tissues and paired paracancerous tissues paraffin tissue chips, and immunohistochemical method was used to detect the expression of SLC34A2 in the chip. [Results] Among 140 gastric cancer patients, it was found that the expression of SLC34A2 in tumor tissues was significantly higher than that in paracancerous tissues ($P=0.019$). The expression of SLC34A2 in gastric cancer tissue was closely related to tumor size(diameter)($\chi^2=5.002$, $P=0.025$), pathological type ($\chi^2=5.744$, $P=0.017$), carcinoma embryonic antigen($\chi^2=4.452$, $P=0.035$), PD-L1 expression($\chi^2=4.776$, $P=0.029$). The 5-year OS of patients in SLC34A2 high expression group was significantly lower than that of the low expression group ($P=0.010$). Multivariate analysis showed that the high expression of SLC34A2 was an independent risk factor for the prognosis of gastric cancer patients. [Conclusion] SLC34A2 is highly expressed in gastric cancer tissues and associated with poor prognosis. It may be a potential target for the diagnosis and treatment of gastric cancer.

Subject words: SLC34A2; gastric neoplasms; clinicopathological features; prognosis

基金项目: 国家自然科学基金(82074245); 浙江省中医药科技计划项目(2018ZY006)

通信作者: 程向东, E-mail: chengxd@zjcc.org.cn

收稿日期: 2021-11-14 ; **修回日期:** 2022-01-07

胃癌是全球常见恶性肿瘤之一,预后较差。根据2021年最新数据,胃癌发病率位居所有恶性肿瘤的第5位,死亡率居第4位,东亚地区胃癌的发病率和死亡率均高居世界之首^[1]。我国胃癌发病和死亡数分别占全球的42.6%和45.0%,全球将近一半的新发胃癌和死亡病例在中国^[2]。目前,早期手术切除仍是胃癌治疗的主要手段,但由于胃癌早期临床症状的隐匿性和非典型性,以及缺乏特异性的诊断标志物,在诊断时超过60%的患者伴有局部或远处转移^[3]。近年来,随着手术方式的优化、化疗方案的改进,尤其是分子靶向治疗及免疫治疗的应用,非小细胞肺癌、黑色素瘤等恶性肿瘤的治疗有了质的飞跃^[4-6]。但是胃癌治疗仍进展缓慢,其根本原因是胃癌缺乏特异性的治疗靶标。因此,急需寻找新的胃癌诊疗靶标,应用于胃癌的诊断与药物开发。

溶质载体(solute carrier, SLC)转运蛋白是一个由300多种膜结合蛋白组成的家族,在人类中有395个跨膜SLC转运蛋白,分为52个家族,它们能促进多种物质在生物膜上的转运,主要参与小分子进入细胞的摄取^[7]。其中SLC34A2(NaPi-Ⅱb)属于钠驱动磷酸盐转运蛋白家族(SLC34)的一员,主要与3个钠离子(Na⁺)一起介导二价无机磷酸盐(HPO₄²⁻)的易位,对人体内的磷酸盐代谢平衡起到重要作用,该家族共有3个成员,另外2个分别为SLC34A1(NaPi-Ⅱa)和SLC34A3(NaPi-Ⅱc)^[8]。研究表明,SLC34A2在乳腺癌、结直肠癌中表达较正常组织上调^[9-10],而SLC34A2的过表达是膀胱癌患者预后的独立危险因素^[11]。这表明SLC34A2在一些肿瘤中表达上调并且可能是影响患者预后的危险因素。本研究旨在探讨SLC34A2在胃癌中的表达情况及其与临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年1月至2017年12月中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)收治的胃癌患者140例。纳入标准:(1)手术样本的病理诊断结果均为胃癌,且患者病历资料完整;(2)术前未行化疗、生物治疗或免疫治疗等抗肿瘤治疗;(3)自愿参与研究。排除标准:(1)5年内同时患有其他类型的恶性肿瘤患者;(2)其他瘤种转移而来的患者;(3)术

前行抗肿瘤治疗的患者。本研究经中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)伦理委员会批准。

140例患者中位年龄61(53~68)岁;男性99例(70.71%),女性41例(29.29%);有胃癌家族史18例(12.86%),无胃癌家族史122例(87.14%);吸烟44例(31.43%),不吸烟96例(68.57%);饮酒35例(25.00%),不饮酒105例(75.00%);体重下降51例(36.43%)。根据肿瘤的Borrmann分型,I型3例(2.14%),II型77例(55.00%),III型42例(30.00%),IV型16例(11.43%),不详2例(1.42%);根据肿瘤的Lauren分型,肠型71例(50.71%),混合型20例(14.29%),弥漫型48例(34.29%),不详1例(0.71%);肿瘤大小,直径>5 cm 46例(32.86%),≤5 cm 91例(65.00%),不详3例(2.14%);肿瘤分化程度,中/高分化73例(52.14%),低分化/未分化61例(43.57%),不详6例(4.29%);病理分型,腺癌123例(87.86%),印戒细胞癌5例(3.57%),黏液腺癌12例(8.57%);根据第8版AJCC胃癌分期,I期1例(0.71%),II期18例(12.86%),III期110例(78.57%),IV期11例(7.86%)(Table 1)。

收集所有患者手术切除的胃癌组织标本和癌旁组织标本,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋。对140例胃癌患者术后标本采用组织芯片技术构建胃癌组织及配对癌旁组织石蜡组织芯片,采用免疫组化法检测SLC34A2的表达。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化染色

经福尔马林固定、石蜡包埋的胃癌组织标本和癌旁组织标本,经由两名病理科医师独立筛选,选择具有代表性的胃癌组织及癌旁组织构建成组织芯片。将切片分别脱蜡处理,蒸馏水冲洗,然后进行抗原修复,PBS洗5 min×3次;添加SLC34A2抗体,4℃孵育过夜,PBS洗5 min×3次;组织芯片上添加山羊抗兔IgG H&L (Biotin)(稀释比例1:1 000)/山羊抗小鼠IgG H&L (Biotin)(稀释比例1:500),孵育30 min,PBS洗5 min×3次;用DAB显色试剂盒进行DAB显色及苏木素复染细胞核;组织芯片脱水,用中性凝胶封闭。

1.2.2 免疫组化染色结果的判断标准

分别由两位副高以上病理科医师进行判读。以H评分系统进行SLC34A2表达强度评估。H评分系统的公式如下:H分数=(ΣIS×AP),其中IS表示染

色强度, AP 表示阳性染色的细胞的百分比。IS 取决于细胞的染色: 无染色为 0 分, 弱染色为 1 分, 中度染色为 2 分, 强染色为 3 分; AP 染色细胞的百分比: 无染色为 0 分, 1%~25% 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 3 分, 76%~100% 为 4 分。将 H-score ≥ 1 定义为 SLC34A2 阳性表达; H-score < 6 定义为 SLC34A2 低表达, H-score ≥ 6 定义为 SLC34A2 高表达。

根据 2016 年版的胃癌 HER2 检测指南, IHC 仍然是胃癌 HER2 检测的首选方法。IHC 3+ 的患者判断为 HER2 阳性, 而 IHC 1+ 和 IHC 0 的患者判断为 HER2 阴性。IHC 2+ 病例为“不确定”病例, 需要通过原位杂交检测, 确认 HER2 状态。若有扩增则判定为 HER2 阳性, 若无扩增则判定为 HER2 阴性。

PD-L1 的表达通过联合阳性评分 (combined positive score, CPS) 来表示, CPS = [PD-L1 阳性细胞数 (肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞) / 总肿瘤细胞数] $\times 100$ 进行评价。其中 CPS ≥ 10 分为阳性。

1.3 随访

总生存时间 (overall survival, OS) 定义为从根治性手术当日起至患者死亡或随访终点的时间。随访主要采用门诊复查以及电话联系相结合的方式, 末次随访时间为 2020 年 12 月。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行统计分析, 采用 Graphpad Prism 9 进行作图。计量资料以中位数及上下四分位数表示, 计数资料以值和百分比表示, 采用卡方检验及 Fisher 精确检验分析。使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 采用 Cox 回归进行单因素、多因素风险评估。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLC34A2 在胃癌组织及癌旁组织中的表达

SLC34A2 在胃癌组织及癌旁组织的细胞膜和细胞质中均表达, 在细胞核中几乎不表达 (Figure 1)。胃癌组织中 SLC34A2 高表达 61 例 (43.57%), 低表达 79 例 (56.43%); 而在癌旁组织中 SLC34A2 高表达 42 例 (30.00%), 低表达 98 例 (70.00%)。SLC34A2 在胃癌组织的表达明显高于癌旁组织 (P = 0.019) (Table 2)。

2.2 SLC34A2 表达与胃癌临床病理特征的关系

胃癌组织中 SLC34A2 的表达与肿瘤大小 ($\chi^2 = 5.002, P = 0.025$)、病理类型 ($\chi^2 = 5.744, P = 0.017$)、CEA ($\chi^2 = 4.452, P = 0.035$)、PD-L1 表达 ($\chi^2 = 4.776, P = 0.029$) 密切相关, 而与年龄、性别、吸烟史、饮酒史、胃癌家族史、体重下降、T 分期、N 分期、M 分期、TNM 分期、Borrmann 分型、Lauren 分型、分化程度、肿瘤位置、AFP、CA199、CA125、CA724、CA50、HER2 无统计学相关性 (Table 1)。

2.3 胃癌组织中 SLC34A2 表达与患者预后的关系

对 SLC34A2 表达与胃癌患者 5 年生存率进行 Kaplan-Meier 生存分析。结果表明胃癌组织中 SLC34A2 高表达患者 5 年生存率显著低于低表达患者, 差异有统计学意义 (38.9% vs 56.0%, P = 0.010) (Figure 2)。应用 Cox 回归进行单因素及多因素风险评估, 通过单因素分析 (HR = 1.837, 95%CI: 1.147~2.943, P = 0.011) 和多因素分析 (HR = 1.962, 95%CI: 1.047~3.678, P = 0.036) 发现, SLC34A2 高表达均是胃癌患者预后的危险因素 (Table 3)。

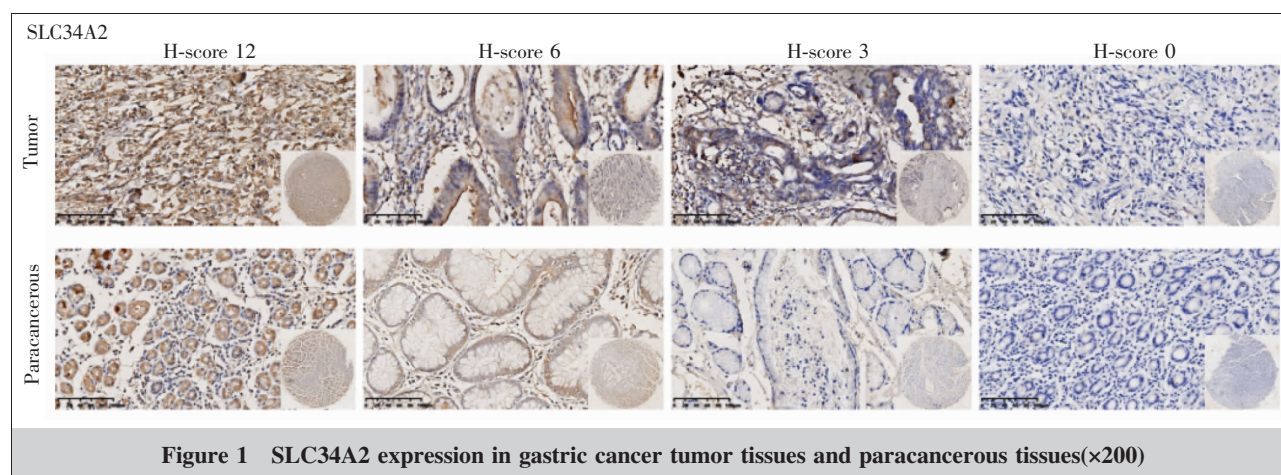


Figure 1 SLC34A2 expression in gastric cancer tumor tissues and paracancerous tissues (x200)

Table 1 The correlations between the SLC34A2 expression levels and the clinicopathological features of gastric cancer patients and the univariate analysis of gastric cancer patients

Index	N	SLC34A2 expression			χ^2	P	Univariate analysis	
		High	Low	High expression rate(%)			HR(95%CI)	P
Age (years old)								
>60	75	33	42	44.00	0.012	0.913	0.986(0.616~1.577)	0.952
≤60*	65	28	37	43.08				
Gender								
Male	99	47	52	47.47	2.905	0.148	1.017(0.605~1.708)	0.950
Female*	41	14	27	34.15				
Family history(gartric cancer)								
Yes	18	10	8	55.56	1.207	0.272	2.539(1.409~4.576)	0.002
No*	122	51	71	41.80				
Smoking								
Yes	44	23	21	52.27	1.976	0.160	1.021(0.616~1.961)	0.937
No*	96	38	58	39.58				
Drinking								
Yes	35	16	19	45.71	0.087	0.768	1.061(0.621~1.813)	0.829
No*	105	45	60	42.86				
Weight loss								
Yes	51	21	30	41.18	0.187	0.665	1.121(0.692~1.814)	0.643
No*	89	40	49	44.94				
Tumor location								
Proximal gastric cancer	42	22	20	52.38	3.743	0.154	—	0.098
Distal gastric cancer	88	33	55	37.50				
Total stomach	10	6	4	60.00				
Borrmann type								
I ~ II *	80	33	47	41.25	0.358	0.535	1.955(1.216~3.144)	0.006
III ~IV	58	27	31	46.55				
Unknown	2	1	1	50.00				
Lauren type								
Intestinal	71	30	41	45.25	0.161	0.923	—	0.158
Mixed	20	9	11	45.00				
Diffuse	48	22	26	45.83				
Unknown	1	0	1	0				
Tumor size(cm)								
>5	91	46	45	50.55	5.002	0.025	1.710(0.997~2.933)	0.051
≤5*	46	14	32	43.75				
Unknown	3	1	2	33.33				
Grade of differentiation								
Moderate/Well*	73	30	43	41.10	0.000	0.990	0.910(0.560~1.479)	0.704
Poor/Not	61	25	36	40.98				
Unknown	6	6	0	100.00				
Pathological type								
Adenocarcinoma*	123	49	74	39.84	5.744	0.017	0.730(0.334~1.595)	0.430
Others	17	12	5	80.00				
T stage								
T ₁ ~T ₂ *	8	2	6	25.00	1.190	0.446	2.830(0.693~11.562)	0.147
T ₃ ~T ₄	132	59	73	42.42				
N stage								
N ₀ ~N ₁ *	44	18	26	40.91	0.185	0.667	2.712(1.456~5.053)	0.002
N ₂ ~N ₃	86	43	53	44.79				

Note: *:Set as a control for univariate analysis

(Continued) Table 1 The correlations between the SLC34A2 expression levels and the clinicopathological features of gastric cancer patients and the univariate analysis of gastric cancer patients

Index	N	SLC34A2 expression			χ^2	P	Univariate analysis	
		High	Low	High expression rate(%)			HR(95%CI)	P
M stage								
M ₀ *	129	56	73	43.41	0.017	0.896	5.090(2.619~9.889)	<0.001
M ₁	11	5	6	45.45				
TNM stage								
I ~ II *	19	7	12	36.84	0.405	0.525	1.586(0.726~3.465)	0.247
III ~ IV	121	54	67	47.11				
AFP (ng/mL)								
>8.1	7	1	6	14.29	-	0.136	1.230(0.494~3.061)	0.657
≤8.1*	130	59	71	45.38				
Unknown	3	1	2	33.33				
CEA (ng/mL)								
>5	32	19	13	59.38	4.452	0.035	1.888(1.125~3.168)	0.016
≤5*	107	41	66	38.32				
Unknown	1	1	0	100.00				
CA199 (U/mL)								
>37	43	16	27	37.21	0.900	0.343	1.208(0.732~1.994)	0.459
≤37*	96	44	52	45.83				
Unknown	1	1	0	100.00				
CA724 (U/mL)								
>6.9	32	15	17	46.88	0.051	0.821	0.878(0.484~1.593)	0.668
≤6.9*	92	41	51	44.57				
Unknown	16	5	11	31.25				
CA125 (U/mL)								
>35	9	6	3	66.67	2.166	0.174	3.679(1.744~7.758)	0.001
≤35*	130	54	76	41.54				
Unknown	1	1	0	100.00				
CA50 (U/mL)								
>25	10	6	4	60.00	0.459	0.498	0.861(0.303~2.446)	0.779
≤25*	68	33	35	48.53				
Unknown	62	22	40	35.48				
HER2								
Positive	18	5	13	27.78	2.096	0.148	1.041(0.533~2.034)	0.907
Negative*	122	56	66	45.90				
PD-L1								
Positive	48	27	21	56.25	4.776	0.029	1.125(0.744~1.985)	0.436
Negative*	92	34	58	36.97				

Note: *: Set as a control for univariate analysis

Table 2 Expression of SLC34A2 in gastric cancer tumor tissues and paracancerous tissues

Group	N	SLC34A2 expression		χ^2	P
		High	Low		
Tumor tissue	140	61	79	5.544	0.019
Paracancerous tissue	140	42	98		

3 讨 论

晚期胃癌患者预后较差,中位总生存期为 10~12 个

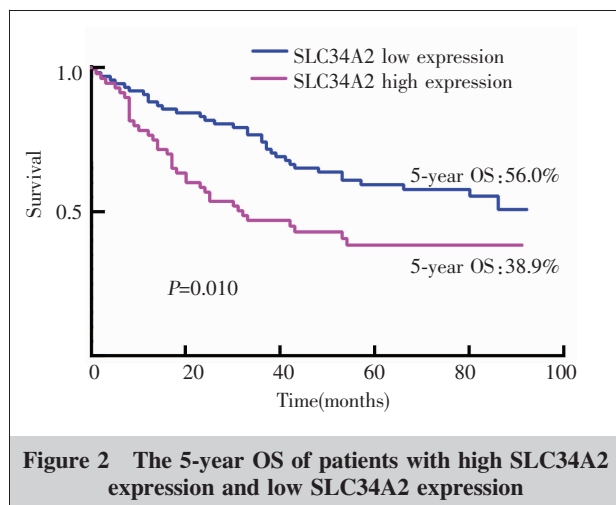
月,姑息性化疗是主要的治疗方法,尽管使用了化学药物疗法和生物制剂等标准疗法,晚期胃癌患者预后仍然很差^[12-13]。晚期胃癌患者迫切需要更好的预后指标和治疗靶点来改善生存。

SLC34 家族主要表达在小肠和肾脏的近端肾小管中,是调解细胞外磷酸盐(Pi)的两个重要位点,在体内无机磷酸盐平衡中起重要作用^[14],其中 SLC34A2 是一种钠离子依赖性磷酸盐转运蛋白,

Table 3 Prognostic factors in multivariate analysis

Index	B	SE	Wald	P	HR(95%CI)
Gender					
Male vs Female	0.258	0.391	0.436	0.509	1.295(0.601~2.787)
Age(years old)					
≤60 vs >60	0.050	0.309	0.027	0.870	1.052(0.574~1.926)
SLC34A2 expression					
High vs Low	0.674	0.321	4.419	0.036	1.962(1.047~3.678)
Family history GC					
Yes vs No	1.138	0.385	8.734	0.003	3.121(1.467~6.641)
Smoking					
Yes vs No	-0.732	0.421	3.021	0.082	0.481(0.211~1.098)
Drinking					
Yes vs No	0.508	0.393	1.667	0.197	1.661(0.769~3.589)
Weight loss					
Yes vs No	-0.631	0.340	3.440	0.064	0.532(0.273~1.036)
Tumor location					
Distal vs Proximal	0.346	0.405	0.729	0.393	1.413(0.639~3.127)
Total vs Proximal	0.994	0.656	2.292	0.130	2.701(0.746~9.780)
Borrmann type					
I ~ II vs III~IV	0.365	0.371	0.966	0.326	1.440(0.696~2.980)
Lauren type					
Mixed vs Intestinal	0.180	0.430	0.175	0.676	1.197(0.515~2.778)
Diffuse vs Intestinal	-0.133	0.497	0.072	0.788	0.875(0.331~2.317)
Tumor size(cm)					
≤5 vs >5	0.241	0.365	0.435	0.509	1.272(0.622~2.603)
Grade of differentiation					
Moderate/Well vs Poor/Not	0.195	0.414	0.222	0.637	1.215(0.540~2.735)
Pathological type					
Adenocarcinoma vs Others	-0.715	0.716	0.996	0.318	0.489(0.120~1.991)
T stage					
T ₁ ~T ₂ vs T ₃ ~T ₄	1.045	0.991	1.111	0.292	2.843(0.408~19.828)
N stage					
N ₀ ~N ₁ vs N ₂ ~N ₃	0.537	0.390	1.899	0.168	1.711(0.797~3.672)
M stage					
M ₁ vs M ₀	1.564	0.465	11.295	0.001	4.779(1.919~11.901)
TNM stage					
I ~ II vs III~IV	-0.636	0.577	1.217	0.270	0.529(0.171~1.639)
AFP(ng/mL)					
≤8.1 vs >8.1	0.160	0.665	0.058	0.810	1.173(0.319~4.231)
CEA(ng/mL)					
≤5 vs >5	0.589	0.376	2.451	0.117	1.802(0.862~3.765)
CA199(U/mL)					
≤37 vs >37	0.090	0.348	0.067	0.796	1.094(0.553~2.166)
CA125(U/mL)					
≤35 vs >35	0.821	0.581	1.995	0.158	2.272(0.728~7.098)
HER2					
Negative vs Positive	0.387	0.442	0.767	0.381	1.472(0.619~3.498)
PD-L1					
Negative vs Positive	0.086	0.374	0.053	0.818	1.090(0.253~2.271)

主要表达于正常人体组织的肾脏、小肠、肺脏、肝脏、睾丸等器官中,主要负责调解体内的磷酸盐代谢^[8,15]。近年来,SLC34A2在恶性肿瘤发生发展中的作用也受到极大关注。He等^[16]发现SLC34A2在甲状腺乳头状癌中显著过表达,并在致癌和转移过程发挥关键作用。有研究发现SLC34A2在肝细胞肝癌、乳头状浆液性卵巢癌、乳腺癌、结肠癌中高表达,并且对癌细胞的迁移和侵袭起重要作用^[9,17~20]。此外,SLC34A2的高表达也对一些癌症患者的预后产生影响。Hakim等^[21]证实SLC34A2高表达与甲状腺乳头状癌的肿瘤分期、肿瘤大小密切相关,是甲状腺乳头状癌的独立预后因素。此外,Huang等^[22]利用生物信息学方法从GEO、TCGA数据库中筛选出在甲状腺乳头状癌中差异表达的SLC转运蛋白,通过Logistic回归分析,发现肿瘤中SLC34A2的高表达是包膜浸润(OR=11.400,95%CI:1.733~74.995,P=0.011)和甲状腺外转移的独立危险因素(OR=4.920,95%CI:1.234~19.623,P=0.024)。Liu等^[23]在一项纳入190例结直肠癌患者的回顾性队列研究中发现SLC34A2的表达与N分期显著相关,同时SLC34A2高表达与较高的术后转移率相关,是影响患者预后的独立不良因素。Ye等^[11]通过回顾性分析130例膀胱癌患者的样本发现,SLC34A2在膀胱癌临床样本中显著上调,SLC34A2高表达与更大的肿瘤体积、更晚的T分期和患者更低的生存率有关。最近有研究表



明,SLC34A2 的突变谱可以成为乳腺癌和胸腺癌的潜在预后标志物,而 SLC34A2 的上调可以成为肺癌、卵巢癌和胰腺癌的潜在预后标志物^[24]。

Zhang 等^[25]发现 SLC34A2 在胃癌组织中表达上调,它通过调节 miR-25-Gsk3 β 信号通路影响胃癌干细胞样细胞的肿瘤进展,并且通过抑制 SLC34A2 联合当前的标准化疗方法可延长荷瘤小鼠的生存期,表明抑制 SLC34A2 可能作为胃癌预后判定与治疗的潜在靶点。在本研究中,SLC34A2 在胃癌患者肿瘤组织中的表达显著高于相邻的癌旁组织 ($P=0.019$)。此外,胃癌组织中高表达 SLC34A2 的患者预后较低表达患者的预后差 (5 年 OS:38.9% vs 56.0%, $P=0.010$),并且 SLC34A2 的高表达是影响胃癌患者预后不良的独立危险因素,表明 SLC34A2 可能作为胃癌诊断及预后的标志物。此外,我们发现 SLC34A2 的表达与肿瘤大小 ($P=0.025$)、肿瘤类型 ($P=0.017$)、CEA ($P=0.035$)、PD-L1 表达 ($P=0.029$) 显著相关,表明 SLC34A2 的表达与肿瘤大小和类型相关,在胃癌发生发展中起重要作用,尤其是与 PD-L1 表达呈正相关,这为 SLC34A2 作为胃癌药物靶标的开发,以及与 PD-L1 抑制剂联用,提高 PD-L1 抑制剂的治疗效果提供了一种可能的策略。

综上,本研究证实了 SLC34A2 在胃癌组织中高表达,并且 SLC34A2 的高表达与预后不良相关,是胃癌患者预后的独立危险因素。此外,SLC34A2 表达与肿瘤大小、PD-L1 表达等呈正相关,表明 SLC34A2 在胃癌发生发展中起重要作用,并可能在胃癌免疫抑制中发挥关键作用,可能是胃癌诊治的潜在靶点。但本研究受到样本量等限制,仍需要进一步扩大样

本量进一步验证。

参考文献:

- [1] 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[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 张思维, 杨之洵, 郑荣寿, 等. 2013 年中国胃癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(7):547-552. Zhang SW, Yang ZX, Zheng RS, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2013 [J]. Chinese Journal of Oncology, 2017, 39(7):547-552.
- [3] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3):534-542.
- [4] Kwok G, Yau TC, Chiu JW, et al. Pembrolizumab (Keytruda)[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(11):2777-2789.
- [5] Ott PA, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, et al. A phase I b trial of personalized neoantigen therapy plus anti-pd-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer[J]. Cell, 2020, 183(2):347-362, e24.
- [6] Prat A, Navarro A, Paré L, et al. Immune-related gene expression profiling after PD-1 blockade in non-small cell lung carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, and melanoma[J]. Cancer Res, 2017, 77(13):3540-3550.
- [7] Lin L, Yee SW, Kim RB, et al. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(8):543-560.
- [8] Wagner CA, Hernando N, Forster IC, et al. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters [J]. Pflugers Arch, 2014, 466(1):139-153.
- [9] Chen DR, Chien SY, Kuo SJ, et al. SLC34A2 as a novel marker for diagnosis and targeted therapy of breast cancer [J]. Anticancer Res, 2010, 30(10):4135-4140.
- [10] Li X, Xing J, Wang H, et al. The SLC34A2-ROS-HIF-1-induced up-regulation of EZH2 expression promotes proliferation and chemo-resistance to apoptosis in colorectal cancer[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5):BSR20180268.
- [11] Ye W, Chen C, Gao Y, et al. Overexpression of SLC34A2 is an independent prognostic indicator in bladder cancer and its depletion suppresses tumor growth via decreasing c-Myc expression and transcriptional activity[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2):e2581.
- [12] Coutzac C, Pernot S, Chaput N, et al. Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future?[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 133:25-32.
- [13] Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: current

- treatment landscape and future perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2403–2414.
- [14] Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate co-transporter family SLC34[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 763–767.
- [15] Tatsumi S, Katai K, Kaneko I, et al. NAD metabolism and the SLC34 family: evidence for a liver-kidney axis regulating inorganic phosphate [J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(1): 109–122.
- [16] He J, Zhou M, Li X, et al. SLC34A2 simultaneously promotes papillary thyroid carcinoma growth and invasion through distinct mechanisms [J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2658–2675.
- [17] Bao Z, Chen L, Guo S. Knockdown of SLC34A2 inhibits cell proliferation, metastasis, and elevates chemosensitivity in glioma[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 10205–10214.
- [18] Li Y, Chen X, Lu H. Knockdown of SLC34A2 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion[J]. *Oncol Res*, 2016, 24(6): 511–519.
- [19] Shyian M, Gryshkova V, Kostianets O, et al. Quantitative analysis of SLC34A2 expression in different types of ovarian tumors[J]. *Exp Oncol*, 2011, 33(2): 94–98.
- [20] Yang Y, Wu J, Yu X, et al. SLC34A2 promotes cancer proliferation and cell cycle progression by targeting TM-PRSS3 in colorectal cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 229: 153706.
- [21] Hakim SA, Abd El Atti RM, Faheim RM, et al. Evaluation of the prognostic value of solute carrier family 34 member 2 “SLC34A2” in papillary thyroid carcinoma: an immunohistochemical study [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2021, 2021: 3198555.
- [22] Huang F, Wang H, Xiao J, et al. SLC34A2 Up-regulation and SLC4A4 down-regulation correlates with invasion, metastasis, and the MAPK signaling pathway in papillary thyroid carcinomas[J]. *J Cancer*, 2021, 12(18): 5439–5453.
- [23] Liu L, Yang Y, Zhou X, et al. Solute carrier family 34 member 2 overexpression contributes to tumor growth and poor patient survival in colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 645–654.
- [24] Vlasenkova R, Nurgalieva A, Akberova N, et al. Characterization of SLC34A2 as a potential prognostic marker of oncological diseases[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1878.
- [25] Zhang L, Guo X, Zhang L, et al. SLC34A2 regulates miR-25-Gsk3 β signaling pathway to affect tumor progression in gastric cancer stem cell-like cells[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(3): 440–450.