

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.19.010

文章编号: 1005-8982 (2018) 19-0050-05

## 突触融合蛋白 6 与突触融合蛋白 8 的表达 在胃癌预后中的价值

马丽, 仝建军, 薛建波, 徐涛

(首都医科大学大兴教学医院 消化内科, 北京 102600)

**摘要: 目的** 分析突触融合蛋白 6 (STX6) 和突触融合蛋白 8 (STX8) 在胃癌中与临床病理特征的关系, 评价 STX6 和 STX8 对胃癌的预后价值。**方法** 利用 Kaplan-Meier plotter (KM plotter) 在线数据库收集 882 例胃癌患者病理信息, 分析 STX6、STX8 表达与胃癌患者预后的关系。**结果** STX6 mRNA 高表达与胃癌患者较好的总生存期 (OS) 相关 ( $P < 0.05$ ), 风险比 [HR=0.70 (95%CI: 0.57, 0.86)]。STX6 mRNA 表达与胃癌患者的 Lauren 分型中混合型、淋巴结转移状态、无远处转移及 HER2 状况相关 ( $P < 0.05$ )。STX8 mRNA 高表达与胃癌患者较好的 OS 相关 ( $P < 0.05$ ), 风险比 [HR=0.75 (95%CI: 0.63, 0.89)]。STX8 mRNA 表达与胃癌患者的临床分级的 II 级和 IV 级、Lauren 分型中肠型和弥漫型、无远处转移及 HER2 阴性相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** 利用在线数据库, 发现 STX6、STX8 mRNA 的表达水平与胃癌患者的预后密切相关, 高表达的患者预后更好, 可以作为胃癌潜在的预后指标进行研究。

**关键词:** 胃癌; 突触融合蛋白 6; 突触融合蛋白 8; 高表达; 预后

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

## Roles of expressions of Syntaxin 6 and Syntaxin 8 mRNAs in evaluation of prognosis of gastric cancer

Li Ma, Jian-jun Tong, Jian-bo Xue, Tao Xu

(Department of Gastroenterology, Daxing Hospital Affiliated to Capital Medical University,  
Beijing 102600, China)

**Abstract: Objective** To explore the expressions of Syntaxin 6 (STX6) and Syntaxin 8 (STX8) in gastric cancer and their clinical significance, and to evaluate their value in prediction of prognosis. **Methods** STX6 and STX8 expressions and clinicopathological information of 882 gastric cancer patients were collected from Kaplan-Meier plotter (KM plotter) online database, and the correlations of STX6 and STX8 expressions with the prognosis of gastric cancer were explored using KM plotter. **Results** The high expression of STX6 mRNA was associated with longer overall survival (OS) of the patients with gastric cancer ( $P < 0.05$ ). The high expression of STX6 mRNA was closely related to mixed type of Lauren, lymph node metastasis, no distant metastasis and HER2 status in the gastric cancer patients ( $P < 0.05$ ). The high expression of STX8 mRNA was associated with longer OS of the patients with gastric cancer ( $P < 0.05$ ). The high expression of STX8 mRNA was closely related to clinical stage II and stage IV, intestinal type and diffuse type of Lauren, no distant metastasis and negative HER2 in the gastric cancer patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expressions of STX6 and STX8 are closely related to the prognosis of gastric cancer patients, and the patients with high expression of STX6 and STX8 have better prognosis. STX6 and STX8 may be used as potential prognostic indicators for gastric cancer.

**Keywords:** gastric cancer; Syntaxin 6; Syntaxin 8; high expression; prognosis

收稿日期: 2018-01-07

胃癌 (gastric cancer, GC) 是导致患者死亡的第 2 大常见恶性肿瘤, 全球每年有约 80 万人因胃癌致死<sup>[1]</sup>。尽管关于胃癌的早期诊断和各种治疗方法有了较大的进展, 但依然存在治愈难、预后差的难题<sup>[2-3]</sup>。因此, 为了提高胃癌患者的临床疗效, 需要进一步的探索胃癌发生、发展进程中相关的分子机制, 寻找潜在的治疗靶点和预后标志。可溶性 N- 己基顺丁烯二酰亚胺敏感因子 (N-ethyl-maleimide-sensitive factor, NSF) 附着蛋白 (soluble NSF attachment proteins, SNAP) 的膜受体 SNARE (SNAP receptors) 蛋白在肿瘤的发生、发展及侵袭转移进程中扮演着重要的角色<sup>[4-5]</sup>。其成员突触融合蛋白 Syntaxin 6 (STX6)、Syntaxin 8 (STX8) 蛋白分别在食管鳞癌<sup>[6]</sup>和脑胶质瘤<sup>[7]</sup>的发生、发展进程中发挥重要作用, 敲低 STX8 基因能够有效抑制肿瘤细胞增殖。但 STX6 和 STX8 是否与胃癌的发生、发展及预后有关, 目前还不清楚。因此, 本文通过 Kaplan-Meier plotter (KM plotter) 在线数据库分析 STX6 和 STX8 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性, 并探讨其在胃癌患者预后中的意义和价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 KM plotter 在线数据库分析

通过在线数据库 KM plotter (<http://kmplot.com/gastric>) 获得的 882 例胃癌患者临床病理信息, 包括临床分级、淋巴结转移状态、远处转移状态、Lauren 分类、分化程度及 HER2 状态。对 STX6 和 STX8 在胃癌患者总生存期 (overall survival, OS) 中的预后价值进行在线分析。根据 STX6 和 STX8 基因表达水平高于或低于中位数, 分为高表达和低表达, 并得出相

应的风险比 (hazard ratio, HR)、95% 置信区间 (CI) 和 P 值。

### 1.2 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 采用  $\chi^2$  检验对临床资料进行相关性分析, 采用 Kaplan-Meier 法对患者的生存危险比及 95%CI 进行分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

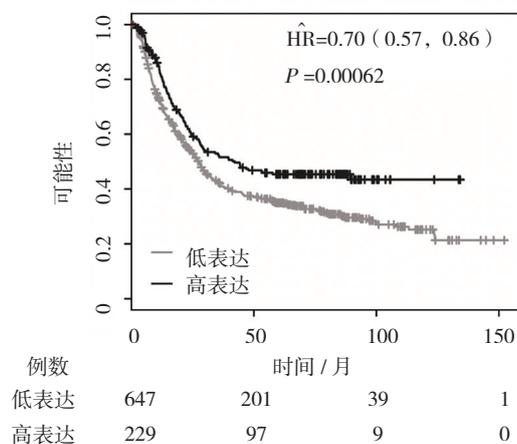
## 2 结果

### 2.1 STX6 和 STX8 mRNA 表达与胃癌预后分析

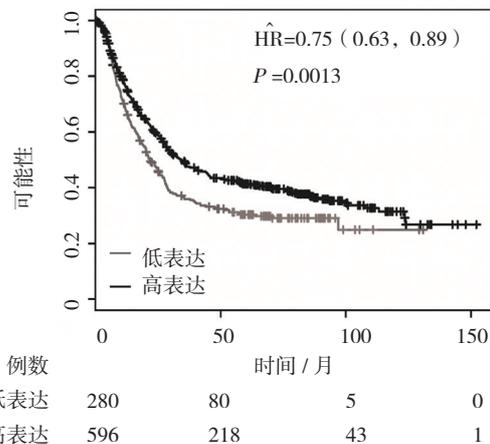
STX6 的 Affymetrix ID 为: 212799\_at。KM plotter 在线数据分析发现, STX6 mRNA 的高表达与胃癌患者较好的 OS 相关, STX6 mRNA 高表达胃癌患者的 OS 要好于低表达患者 ( $P < 0.05$ ), 风险比 [ $\hat{HR}=0.70$  (95%CI: 0.57, 0.86)]。STX8 的 Affymetrix ID 为: 204690\_at。STX8 mRNA 的高表达与胃癌患者 OS 相关, STX8 mRNA 高表达胃癌患者的 OS 要好于低表达患者 ( $P < 0.05$ ), 风险比 [ $\hat{HR}=0.75$  (95%CI: 0.63, 0.89)]。见附图。

### 2.2 STX6 和 STX8 mRNA 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性

进一步探究 STX6、STX8 mRNA 表达与胃癌临床病理特征的相关性, 发现 STX6 mRNA 表达与胃癌患者的 Lauren 分型中混合型、HER2 状况、淋巴结转移、无远处转移相关 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。STX8 mRNA 表达与胃癌患者的临床分级的 II 级和 IV 级、Lauren 分型中肠型和弥漫型、HER2 阴性、无远处转移相关 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。



A STX6



B STX8

附图 STX6 及 STX8 mRNA 表达与胃癌患者生存时间曲线图

表 1 STX6 mRNA 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性

临床病理特征	$\hat{HR}$	95%CI		P 值	临床病理特征	$\hat{HR}$	95%CI		P 值
		下限	上限				下限	上限	
临床分级					分化程度				
I	0.56	0.20	1.54	0.254	低分化	0.83	0.55	1.27	0.390
II	1.43	0.75	2.75	0.276	中度分化	0.69	0.34	1.41	0.306
III	0.80	0.60	1.06	0.123	高度分化	2.47	0.90	6.81	0.071
IV	0.79	0.51	1.23	0.294	淋巴结转移				
Lauren 分型					无	0.42	0.18	1.00	0.044
肠型	0.76	0.54	1.07	0.119	有	0.63	0.47	0.85	0.003
弥漫型	0.81	0.57	1.14	0.221	远处转移状态				
混合型	0.24	0.07	0.75	0.008	无	0.63	0.45	0.87	0.005
HER2 状况					有	0.62	0.33	1.19	0.147
阴性	0.60	0.47	0.77	0.000					
阳性	0.66	10.49	0.90	0.009					

表 2 STX8 mRNA 表达与胃癌患者临床病理特征的相关性

临床病理特征	$\hat{HR}$	95%CI		P 值	临床病理特征	$\hat{HR}$	95%CI		P 值
		下限	上限				下限	上限	
临床分级					分化程度				
I	1.42	0.52	3.83	0.492	低分化	1.3	0.86	1.98	0.215
II	1.93	1.05	3.54	0.031	中度分化	0.52	0.25	1.11	0.088
III	0.79	0.59	1.05	0.103	高度分化	0.44	0.16	1.21	0.103
IV	1.57	1.04	2.38	0.031	淋巴结转移				
Lauren 分型					无	2.74	0.91	8.19	0.067
肠型	1.58	1.15	2.16	0.004	有	1.52	0.75	3.07	0.242
弥漫型	1.52	1.07	2.17	0.019	远处转移状态				
混合型	0.54	0.19	1.56	0.249	无	1.64	1.23	2.17	0.001
HER2 状况					有	1.52	0.75	3.07	0.242
阴性	0.78	0.61	0.99	0.042					
阳性	1.29	0.97	1.70	0.076					

### 3 讨论

随着对幽门螺杆菌、易致癌食物等易导致胃癌发生的危险因素的不断控制以及肿瘤治疗手段的长足发展,胃癌发生率及病死率有一定程度的降低,但由于其转移复发率依然居高不下,胃癌患者的预后及远期生存仍是亟待解决的难题<sup>[8]</sup>。Kaplan-Meier plotter

通过采用(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库检测某个基因在癌症患者中的预后价值。Kaplan-Meier plotter 作为 1 个有效的工具,目前已经通过该平台确定许多可以作为预后标志或潜在药物靶点的基因<sup>[9-12]</sup>。

SNARE 蛋白是作为跨膜蛋白是真核生物中调节膜融合的关键因子,参与细胞各种生理活动<sup>[13-14]</sup>。其中

STX6 和 STX8 是其亚家族 Syntaxin 的成员, STX6 作为一种囊泡转运蛋白, 参与胞内蛋白质转运, 尤其是在细胞膜重建过程中发挥关键作用<sup>[15]</sup>。STX8 在胞内主要定位于高尔基体、溶酶体和胞内体的膜上, 参与细胞内物质运输及膜融合过程<sup>[16-17]</sup>。研究表明<sup>[18]</sup>, STX8 能够与 STX7 蛋白、小泡运输通过相互作用 t-SNAREs 同源物蛋白 (vesicle transport through interaction with t-SNAREs homolog 1B, vti1b) 或 vti1a 蛋白以及小泡相关膜蛋白 7 (vesicle-associated membrane protein 7, VAMP7) 或 VAMP8 蛋白在膜融合过程中形成 SNARE 复合体, 启动囊泡融合, 促进蛋白降解。研究发现<sup>[19]</sup>, STX6 在肺癌、食管癌、膀胱癌等肿瘤组织中表达异常, 影响食管鳞状细胞癌的生长和迁移。STX8 在多形性脑胶质瘤中与有丝分裂诱导基因 6 (mitogen-inducible gene-6, MIG-6) 蛋白形成复合体, 参与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的降解, 影响 EGFR 介导的促肿瘤信号, 进而影响脑胶质瘤的发生发展进程<sup>[20]</sup>。但 STX6 及 STX8 在胃癌的预后中的作用和价值还未被广泛的研究。

本研究发现, 胃癌组织中 STX6 mRNA 的高表达与患者较好的 OS 密切相关, STX6 mRNA 高表达的胃癌患者的 OS 要高于低表达患者; 其表达与胃癌患者的 Lauren 分型中混合型、HER2 状况、淋巴结转移、无远处转移密切相关。DU 等<sup>[6]</sup>研究发现, STX6 在食管鳞状细胞癌中上调表达, 沉默 STX6 能抑制食管鳞状细胞癌细胞增殖, 提示 STX6 具有一定的促癌作用。但本研究中, STX6 mRNA 高表达的胃癌患者 OS 较好, 提示 STX6 在胃癌发生、发展进程中发挥一定的抑癌作用。因此, STX6 在不同的肿瘤中可能发挥不同的功能, 也可能是由于存在肿瘤差异性导致, 但目前有关 STX6 在肿瘤中具体的作用机制尚不清楚, 还需要进一步的探索。本研究发现, STX8 mRNA 的高表达与胃癌患者较好的总生存期 OS 密切相关, STX8 mRNA 高表达胃癌患者的 OS 要好于低表达患者; 其表达与胃癌患者的临床分级的 II 级和 IV 级、Lauren 分型中肠型和弥漫型、HER2 阴性、无远处转移密切相关。有报道称 STX8 在原发性肝癌组织中表达下调, 并与肿瘤的 TNM 分期及淋巴结转移相关<sup>[21]</sup>, 提示 STX8 可能在肝癌的发生发展进程中发挥抑癌基因作用; 但有研究表明<sup>[7]</sup>, 在脑胶质细胞瘤 U251 细胞中靶向敲低 STX8 基因能够有效抑制细胞增殖、迁移及侵袭能力, 提示 STX8 可能在脑胶质瘤的发生、发展进程中发挥

促癌基因功能。因此, STX8 基因可能在不同的肿瘤中发挥不同的作用。本研究发现 STX8 mRNA 高表达胃癌患者 OS 较好, 提示 STX8 可能对胃癌的发生、发展产生一定的抑癌作用, 但还需要进一步的研究证实。胃癌中 STX6、STX8 的表达水平能够作为一种潜在的胃癌远期预后的评价指标。但还需要大样本的临床数据对此进行更进一步的检测和验证。

综上所述, STX6、STX8 mRNA 高表达可以提高胃癌患者的 OS, 与胃癌较好的预后密切相关。通过检测胃癌组织中 STX6、STX8 的表达水平, 或许能够作为胃癌患者预后的一种预测指标, 这将有助于开发出能够更准确地预测患者预后的工具。尽管通过分析表明 STX6 及 STX8 在胃癌中具有一定的抑癌作用, 但有关其具体的作用机制还尚不可知, 仍需要基础研究来探讨。

#### 参 考 文 献:

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69.
- [2] YANG W, RAUFI A, KLEMPNER S J. Targeted therapy for gastric cancer: molecular pathways and ongoing investigations[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(1): 232-237.
- [3] OBA K, PAOLETTI X, BANG Y J, et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(7): 1565-1577.
- [4] MENG J, WANG J. Role of SNARE proteins in tumorigenesis and their potential as targets for novel anti-cancer therapeutics[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856(1): 1-12.
- [5] COLLINS L E, DECOURCEY J, LUCAS S D, et al. An emerging role for SNARE proteins in dendritic cell function[J]. *Front Immunol*, 2015, 31(6): 133.
- [6] DU J, LIU X, WU Y, et al. Essential role of STX6 in esophageal squamous cell carcinoma growth and migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 472(1): 60-67.
- [7] 杨海峰, 杨亮, 毕艳华, 等. ShRNA 靶向沉默 STX8 基因对 U251 细胞增殖和迁移侵袭的影响 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(19): 4-6.
- [8] 郑朝旭, 郑荣寿, 张思维, 等. 中国 2010 年胃癌发病与死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(10): 795-800.
- [9] ZHU J, MA J, WANG X, et al. High expression of PHGDH predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2016, 9(6): 592-599.
- [10] XIONG J, ZHANG X, CHEN X, et al. Prognostic roles of mRNA expression of notch receptors in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13157-13164.
- [11] WU X, LIU W, DING T, et al. Prognostic values of four Notch receptor mRNA expression in gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 28044.

- [12] ZHOU X, TENG L, WANG M. Distinct prognostic values of four-notch-receptor mRNA expression in ovarian cancer[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(5): 6979-6985.
- [13] MOREAU K, RENNA M, RUBINSZTEIN D C. Connections between SNAREs and autophagy[J]. *Trends in Biochem Sci*, 2013, 38(2): 57-63.
- [14] TAKÁTS S, PIRCS K, NAGY P, et al. Interaction of the HOPS complex with syntaxin 17 mediates autophagosome clearance in *Drosophila*[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(8): 1338-1354.
- [15] NOZAWA T, MINOWA-NOZAWA A, AIKAWA C, et al. The STX6-VTI1B-VAMP3 complex facilitates xenophagy by regulating the fusion between recycling endosomes and autophagosomes[J]. *Autophagy*, 2016, 13(1): 57-69.
- [16] GOLEBIEWSKA E M. Identification and functional characterisation of novel SNARE proteins in platelets[D]. UK: University of Bristol, 2014.
- [17] BHAT S S, FRIEDMANN K S, KNÖRCK A, et al. Syntaxin 8 is required for efficient lytic granule trafficking in cytotoxic T lymphocytes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7): 1653-1664.
- [18] BOGDANOVIC A, BENNETT N, KIEFFER S, et al. Syntaxin 7, syntaxin 8, Vti1 and VAMP7 (vesicle-associated membrane protein 7) form an active SNARE complex for early macropinocytic compartment fusion in *Dictyostelium discoideum*[J]. *Biochem J*, 2002, 368(1): 29-39.
- [19] 史辉, 蒋淑干, 刘俊华, 等. STX6 和 p53 在食管癌组织中的表达及相互关系的研究 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27(3): 237-240.
- [20] YING H, ZHENG H, SCOTT K, et al. Mig-6 controls EGFR trafficking and suppresses gliomagenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(15): 6912-6917.
- [21] 许新征, 高福洋, 黄淑红, 等. 原发性肝细胞癌组织中 Syntaxin 8 表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2016, 56(25): 44-46.

(张蕾 编辑)

## 欢迎订阅《中国现代医学杂志》

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊 (RCCSE) (A-) 及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ) 等国内外多个检索系统收录。本刊是中华人民共和国教育部主管的综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

《中国现代医学杂志》辟有基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。主要刊登国内外临床医学、基础医学、预防医学以及医学相关学科的新理论、新技术、新成果, 以及医院医疗、教学、科研、管理最新信息、动态等内容。读者为广大医药卫生工作者。

《中国现代医学杂志》为旬刊, 国际标准开本 (A4), 全刊为彩色印刷, 无线胶装。内芯采用 90 g 芬欧汇川雅光纸 (880×1 230 mm), 封面采用 200 g 紫鑫特规双面铜版纸 (635×965 mm) 印刷, 每个月 10、20、30 日出版。定价 25 元 / 册, 全年 900 元。公开发行, 国内统一刊号: CN 43-1225/R; 国际标准刊号: ISSN 1005-8982; 国内邮发代号: 42-143。欢迎新老用户向当地邮局 (所) 订阅, 漏订或需增订者也可直接与本刊发行部联系订阅。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国现代医学杂志》发行部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327938; 传真: 0731-89753837; E-mail: journal@zgxdyx.com

唯一官网网址: www.zgxdyx.com