

胃癌中 p-Stat3 和 Survivin 表达的病理学意义及术前指标预后模型的建立

岳汶¹, 王晓军², 马苗苗¹, 张丹丹¹, 潘凤¹, 聂佳琪¹, 李晓宁¹, 崔海康¹, 杨兰¹, 张文杰^{1,3}

摘要 **目的** 探讨 p-Stat3 和 Survivin 在胃癌中的表达与临床病例特征以及患者预后的关系,联合丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)建立患者术后生存预测模型。**方法** 收集 133 例行胃部肿瘤切除术的患者信息并随访。制作石蜡组织芯片,使用免疫组化法检测 p-Stat3 和 Survivin 在胃癌及癌旁组织中的表达。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线;结合 Logistic 回归模型联合受试者工作特征曲线(ROC 曲线)来描述多指标联合检测对患者术后生存状态的预测价值;使用 R Studio 软件中 survival 和 rms 程序包建立列线图预测模型。**结果** p-Stat3 和 Survivin 在胃癌组织中的表达均高于癌旁组织;p-Stat3 在胃癌组织中的表达与浸润深度及 TNM 分期呈正相关,Survivin 在胃癌组织中的表达与患者的分化程度及浸润深度呈正相关;p-Stat3 和 Survivin 的表达水平越高,患者预后越差;ALT 水平越低,患者预后越差;Survivin、ALT 和 AST 为预测胃癌患者术后生存的最优组合。**结论** p-Stat3 和 Survivin 的表达对胃癌诊断具有辅助作用;p-Stat3、Survivin 和 ALT 与胃癌患者预后相关并具有预测价值;Survivin、ALT 和 AST 组合的模型预测胃癌患者术后生存预后的价值较大,能够为临床实践提供参考。

关键词 胃癌;p-Stat3;Survivin;丙氨酸氨基转移酶;天冬氨酸氨基转移酶;预后模型

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)05-0816-07
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.05.027

据 GLOBOCAN 2018 年统计报告,胃癌是世界发病率排名第五的高发肿瘤,其病死率排名第三(占癌症死亡总数的 8.2%)^[1]。在我国,胃癌的发病率为 20.7%,位列恶性肿瘤发病率第 4 位;病死

率为 17.5%,在恶性肿瘤中位列第 2 位。早期胃癌经手术治疗后预后较好^[2],但已进入进展期胃癌的患者即使接受了手术治疗,其治疗效果和术后生活质量均较差,复发率较高,预后也要差于早期胃癌术后的患者^[3]。因此,丰富诊断早期胃癌的手段,实现胃癌的早诊早治,对术后患者的生存预后尤为关键。该研究采用术前多指标联合检测的方法预测胃癌患者术后生存预后,并筛选出预测胃癌术后生存的最优组合,为临床医师制订治疗方案提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料 收集 2008 年 1 月—2013 年 12 月于石河子大学医学院第一附属医院行胃部肿瘤切除术的 133 例患者信息,收集其胃癌及癌旁组织石蜡标本,癌旁组织取自对应的肿瘤组织边缘 5 cm 以外的部位。本研究随访时间截至 2019 年 10 月 1 日。

1.2 试剂 免疫组化染色试剂盒(Envision 法)购自北京中杉金桥生物技术有限公司;兔抗人单抗 p-Stat3 抗体(Ab17955)、Survivin 抗体(Ab76424)购自英国 Abcam 公司。

1.3 石蜡组织芯片 由经验丰富的病理医师对术后石蜡切片分别进行复片,在癌旁及胃癌组织中选取具有代表性的区域。将组织从供体蜡块中取出,接种于受体蜡块中,制作石蜡组织芯片。

1.4 免疫组化 免疫组织化学使用 Envision 法染色。芯片组织经脱蜡、水洗后,EDTA 或枸橼酸进行高温高压抗原修复;使用 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶 10 min,滴加一抗(p-Stat3 和 Survivin),置于 4℃ 冰箱孵育过夜;复温后滴加二抗室温孵育 30 min;显微镜下观察 DAB 显色,至显色效果最好时终止显色;苏木精复染、脱水、晾干、中性树胶封片。

1.5 结果判读 p-Stat3 和 Survivin 阳性表达结果均为镜下细胞核染色由浅黄至深棕褐色颗粒。阳性细胞数占比计分方法:<5% 计 0 分,6%~25% 计 1 分,26%~50% 计 2 分,51%~75% 计 3 分,76%~100% 计 4 分。着色强度计分方法:无着色计 0 分,浅棕黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分。两

2022-03-16 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81260301);国家科技支撑计划(编号:2009BAI82B02)

作者单位:¹石河子大学医学院病理系,新疆地方与民族高发教育重点实验室,石河子 832002

²中国医学科学院肿瘤医院病理科,北京 100000

³美国宾夕法尼亚州州立大学赫尔希医学中心外科,宾夕法尼亚州 17033

作者简介:岳汶,男,硕士研究生;

张文杰,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: zhangwj82@qq.com

项积分相乘:0~1分计阴性表达(-),2~4分计为弱阳性表达(+),5~8分计为阳性(++),9~12分计为强阳性(+++).

1.6 统计学处理 采用SPSS 22.0以及R studio软件进行分析。通过Kruskal-Wallis H检验比较p-Stat3和Survivin在胃癌和正常胃黏膜之间表达差异性;同样采用Kruskal-Wallis H检验比较p-Stat3和Survivin表达高低与胃癌术后患者临床病理特征的相关性;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线;使用ROC曲线下面积(AUC)表示各指标对于预测胃癌患者预后的价值;使用Cox回归分析-单因素及多因素分析影响胃癌术后患者死亡风险的危险因素;结合Logistic回归模型联合ROC曲线来描述多指标联合检测对患者术后生存状态的预测价值;使用R Studio软件中survival和rms程序包建立列线图预测模型;采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验分析多指标联合检测组合的预测值与实际观测值之间的吻合程度,并绘制校准曲线。

2 结果

2.1 胃癌及癌旁组织中 p-Stat3 和 Survivin 的表达情况 在细胞中 p-Stat3 和 Survivin 显色表达部位是胞核,胞核被染为棕褐色。图 1 显示 p-Stat3 和 Survivin 在癌旁和胃癌组织中的阴性和阳性表达。

p-Stat3 和 Survivin 在胃癌和癌旁组织中的表达有显著差异,两者在胃癌组织中的表达均高于癌旁组织($P < 0.001$),见表 1、图 2。由于石蜡组织芯片的切片组织容易脱片,故造成部分结果缺失,见表 1。

2.2 胃癌患者的基本情况 如表 2 所示,133 例肝癌患者中,男 102 例,女 31 例;年龄范围 32~86 岁,平均年龄 63.65 岁;高分化腺癌 5 例,中分化腺癌 38 例,低分化腺癌 90 例;TNM 分期: I 期 24 例, II 期 43 例, III 期 52 例, IV 期 14 例。使用 ROC 计算出 Cutoff 值,以 Cutoff 值为界,将丙氨酸氨基转移酶

(alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)分为低水平组与高水平组,ALT 的 Cutoff 值为 10.5 U/L(男性和女性);AST 的 Cutoff 值为 14.50 U/L(男性)和 19 U/L(女性)。

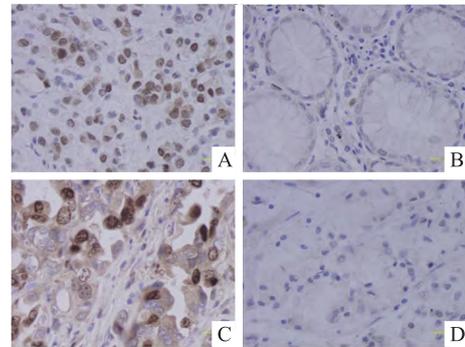


图 1 p-Stat3 和 Survivin 在胃癌及癌旁组织中的表达

Envision ×400

A、B:p-Stat3 在胃癌及癌旁组织中的表达;C、D:Survivin 在胃癌及癌旁组织中的表达

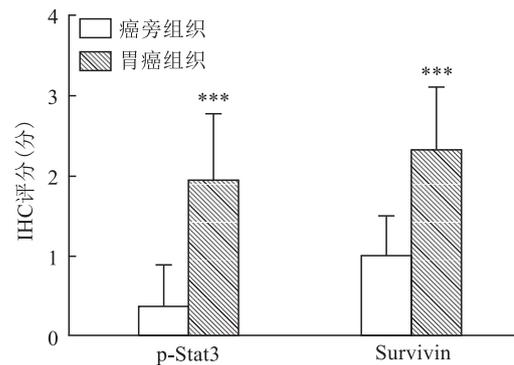


图 2 胃癌及癌旁组织中 p-Stat3 和 Survivin 的表达分布

与癌旁组织比较:*** $P < 0.001$

2.3 胃癌组织中 p-Stat3 和 Survivin 的表达与患者临床病理特征的关系 表 3 显示 p-Stat3 在胃癌组织中的表达与浸润深度($P = 0.037$)及 TNM 分期($P = 0.017$)相关,而与患者的性别、年龄、分化程

表 1 胃癌及癌旁组织中 p-Stat3 和 Survivin 的表达差异[n(%)]

分组	n	-	+	++	+++	阳性率(%)	χ^2 值	P 值
p-Stat3							94.584	<0.001
胃癌	97	2(2.06)	34(35.05)	31(31.96)	30(30.93)	97.94		
癌旁	60	39(65.00)	20(33.33)	1(1.67)	0(0)	35.00		
Survivin							73.217	<0.001
胃癌	91	1(1.10)	15(16.48)	29(31.87)	46(50.55)	98.90		
癌旁	51	5(9.80)	41(80.40)	4(7.84)	1(1.96)	90.20		

表2 胃癌患者术前及术后指标的基本情况

指标	胃癌患者		指标	胃癌患者	
	n	%		n	%
性别 (n = 133)			术后生存时间 (月, n = 133)		
男性	102	76.69	范围	0 ~ 139	
女性	31	23.31	中位数	69	
年龄 (岁, n = 133)			平均数	60.07	
范围	32 ~ 86		ALT (U/L, n = 133)		
中位数	67		范围	2 ~ 130	
平均年龄	63.65		中位数	12.00	
分化程度 (n = 133)			平均数	15.92	
高分化	5	3.76	Cutoff 值	10.5	
中分化	38	28.57	≤10.50	48	
低分化	90	67.67	>10.50	83	
浸润深度 (T)			AST (U/L, n = 133)		
T ₁	8	6.02	范围	1 ~ 61	
T ₂	25	18.8	中位数	18	
T ₃	92	69.17	平均数	21.13	
T ₄	8	6.02	Cutoff 值(男/女)	14.50/19.00	
淋巴结转移 (N)			≤14.50/19.00	40	
N ₀	49	36.84	>14.50/19.00	91	
N ₁ ~ N ₃	83	62.41	p-Stat3 (胃癌组, n = 97)		
远处转移 (M)			- / +	36	37.11
M ₀	119	89.47	++	31	31.96
M ₁	14	10.53	+++	30	30.93
TNM 分期 (n = 133)			Survivin (胃癌组, n = 91)		
I	24	18.05	- / +	16	17.58
II	43	32.33	++	29	31.87
III	52	39.10	+++	46	50.55
IV	14	10.53			

表3 癌组织中 p-Stat3 和 Survivin 表达与患者临床病理特征的关系 [n(%)]

指标	n	p-Stat3			P 值	n	Survivin			P 值
		- / +	++	+++			- / +	++	+++	
性别					0.494					0.072
男	73	28(38.36)	21(28.77)	24(32.88)		67	15(22.39)	18(26.87)	34(50.75)	
女	24	8(33.33)	10(41.67)	6(25.00)		24	1(4.17)	11(45.83)	12(50.00)	
年龄					0.424					0.697
<60	35	15(42.86)	12(34.29)	8(22.86)		32	5(15.63)	12(37.50)	15(46.88)	
≥60	62	21(33.87)	19(30.65)	22(35.48)		59	11(18.64)	17(28.81)	31(52.54)	
分化程度					0.122					0.001
高分化	3	2(66.67)	1(33.33)	0(0)		4	3(75.00)	1(25.00)	0(0)	
中分化	26	13(50.00)	5(19.23)	8(30.77)		22	7(31.82)	8(36.36)	7(31.82)	
低分化	68	21(30.88)	25(36.76)	22(32.35)		65	6(9.23)	20(30.77)	39(60.00)	
浸润深度					0.037					0.037
T ₁	4	2(50.00)	2(50.00)	0(0)		7	2(28.57)	3(42.86)	2(28.57)	
T ₂	22	12(54.55)	6(27.27)	4(18.18)		19	5(26.32)	8(42.11)	6(31.58)	
T ₃	65	22(33.85)	19(29.23)	24(36.92)		60	8(13.33)	18(30.00)	34(56.67)	
T ₄	6	0(0)	4(66.67)	2(33.33)		5	1(20.00)	0(0)	4(80.00)	
淋巴结转移					0.073					0.162
无	31	15(48.39)	11(35.48)	5(16.13)		34	8(23.53)	13(38.24)	13(38.24)	
有	65	20(30.77)	20(30.77)	25(38.46)		56	8(14.29)	15(26.79)	33(58.93)	
远处转移					0.081					0.320
无	85	34(40.00)	28(32.94)	23(27.06)		82	16(19.51)	25(30.49)	41(50.00)	
有	12	2(16.67)	3(25.00)	7(58.33)		9	0(0)	4(44.44)	5(55.56)	

续表

指标	n	p-Stat3			P 值	n	Survivin			P 值
		-/+	++	+++			-/+	++	+++	
TNM 分期					0.017					0.093
I	18	10(55.56)	6(33.33)	2(11.11)		18	5(27.78)	7(38.89)	6(33.33)	
II	25	11(44.00)	7(28.00)	7(28.00)		28	5(17.86)	11(39.29)	12(42.86)	
III	42	13(30.95)	15(35.71)	14(33.33)		36	6(16.67)	7(19.44)	23(63.89)	
IV	12	2(16.67)	3(25.00)	7(58.33)		9	0(0)	4(44.44)	5(55.56)	
ALT					0.980					0.272
低水平	38	14(36.84)	12(31.58)	12(31.58)		37	4(10.81)	14(37.84)	19(51.35)	
高水平	57	22(38.60)	18(31.58)	17(29.82)		53	12(22.64)	14(26.42)	27(50.94)	
AST					0.226					0.189
低水平	32	16(50.00)	8(25.00)	8(25.00)		32	3(9.38)	9(28.13)	20(62.50)	
高水平	63	20(31.75)	22(34.92)	21(33.33)		58	13(22.41)	19(32.76)	26(44.83)	

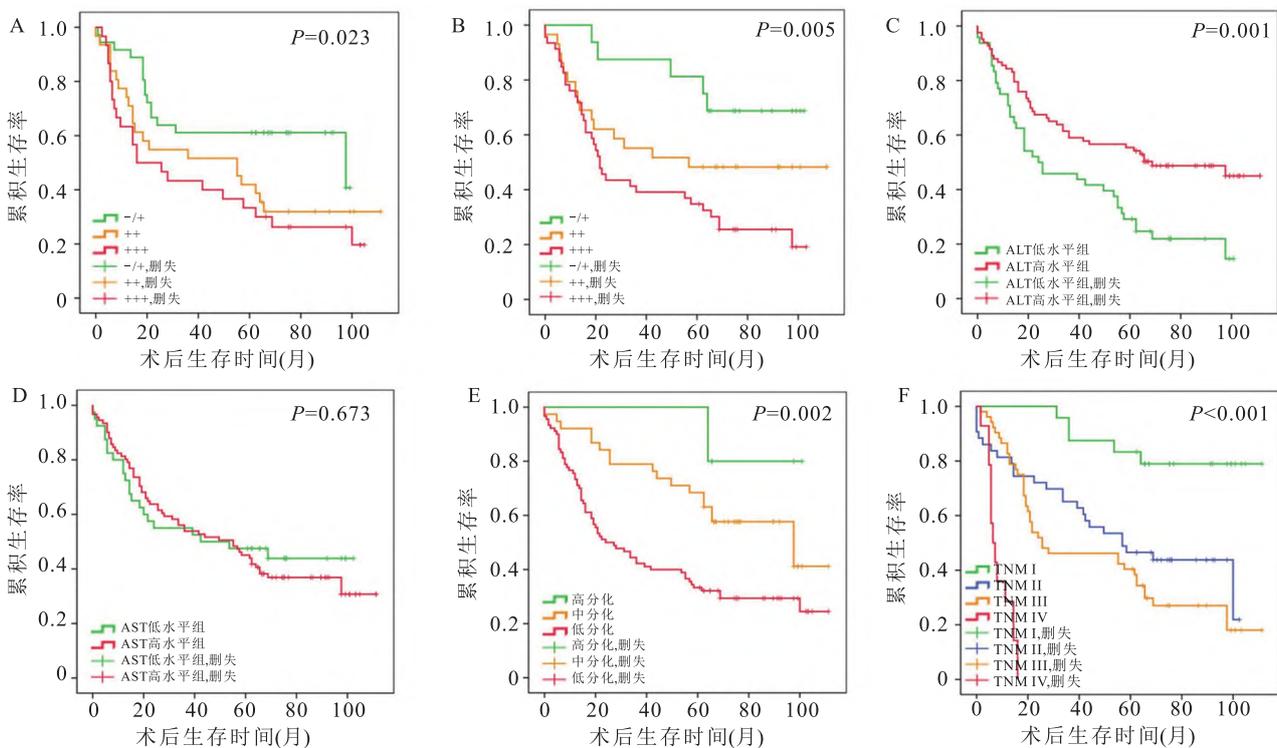


图3 p-Stat3、Survivin、ALT、AST、分化和TNM分期与胃癌患者预后的生存分析

A: p-Stat3 表达情况的生存曲线; B: Survivin 表达情况的生存曲线; C: ALT 高低水平的生存曲线; D: AST 高低水平的生存曲线; E: 不同分化程度的生存曲线; F: 不同 TNM 分期的生存曲线

度、淋巴结转移、远处转移、AST 及 ALT 无关 ($P > 0.05$); Survivin 在胃癌组织中的表达与患者的分化程度 ($P = 0.001$)、浸润深度 ($P = 0.037$) 相关, 而与患者的性别、年龄、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期、ALT 及 AST 无关 ($P > 0.05$)。

2.4 p-Stat3、Survivin、ALT 和 AST 的水平与胃癌患者预后生存 本研究共收集胃癌患者 133 例, 截至 2019 年 10 月 1 日, 50 例患者生存, 83 例患者死亡。

Kaplan-Meier 生存曲线 (图 3) 提示: p-Stat3 ($P = 0.010$) 与 Survivin ($P = 0.005$) 的表达水平越高, 患者预后越差; ALT 高水平组的患者总体生存率要高于低水平组 ($P = 0.001$); 分化程度越低, 患者的总体生存率越低 ($P = 0.002$); 随着 TNM 分期的增高, 患者的总体生存率越低 ($P < 0.001$)。AST 水平的高低对患者预后的影响无明显差异 ($P = 0.673$)。

2.5 胃癌患者的各个检测指标对预后生存的预测价值 如表 4 所示, 在单个指标中, TNM 分期、浸润

深度、分化程度、Survivin、p-Stat3、ALT、分化、年龄均可预测胃癌患者术后死亡风险(预测价值从大到小)。其中,TNM 分期的 AUC 最大(AUC = 0.758),对胃癌患者术后生存的预测价值最大(图 4)。

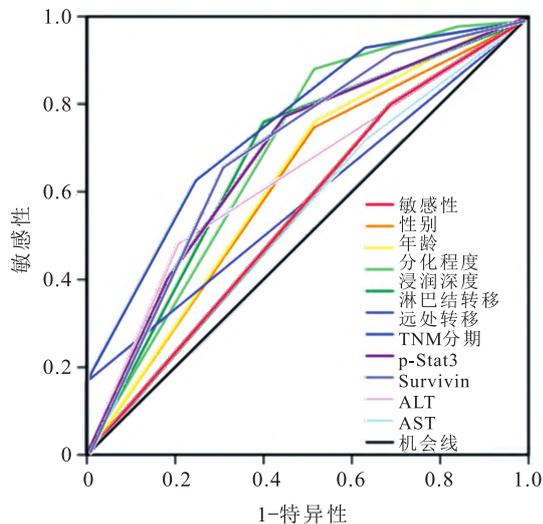


图 4 示临床病理指标及免疫组化指标预测胃癌患者术后生存的 ROC 曲线

2.6 影响胃癌患者预后的危险因素分析 综合单因素和多因素 COX 风险回归模型发现,年龄、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期、ALT、p-Stat3 及 Survivin 是影响胃癌患者预后的重要因素(表 5)。

2.7 ROC 曲线评估各指标联合预测胃癌患者术后死亡风险的效能 在表 6 中,联合了分化程度、p-Stat3、Survivin、ALT 和 AST 预测胃癌术后生存状况。运用减指标的方法对 5 个指标进行逐个筛减发现,组合 3 为指标最少且预测价值最大的组合。因此 Survivin、ALT 和 AST 为本研究中联合预测胃癌患者术后死亡风险的最优组合,其 AUC 高于 TNM 分期组合。

2.8 多指标联合最优组合构建列线图预测模型

本研究模型如图 5 所示,Survivin、ALT、AST 变量的长度代表了该因素对胃癌死亡事件的贡献度,向上对应分值标尺中标注的分数,根据患者的个体化状态,将每一个变量的分数相加得到一个总分值,刻度线向下投射即可得出该胃癌个体的术后 3 年或 5 年的生存率预测值。

表 4 胃癌患者各个指标间 ROC 曲线线下面积

指标	AUC	95% CI	P 值	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数
性别	0.554	0.451 ~ 0.656	0.301	80.72	30.00	0.107
年龄	0.603	0.503 ~ 0.704	0.046	74.70	46.00	0.207
分化程度	0.632	0.531 ~ 0.732	0.011	77.11	48.00	0.251
浸润深度	0.691	0.593 ~ 0.790	<0.001	89.16	48.00	0.372
淋巴结转移	0.686	0.591 ~ 0.781	<0.001	77.11	60.00	0.371
远处转移	0.584	0.488 ~ 0.681	0.104	16.87	100.00	0.169
TNM 分期	0.758	0.674 ~ 0.841	<0.001	63.86	74.00	0.379
ALT	0.635	0.538 ~ 0.731	0.010	46.91	80.00	0.269
AST	0.544	0.442 ~ 0.647	0.396	72.84	36.00	0.089
p-Stat3	0.670	0.558 ~ 0.781	0.005	75.86	55.26	0.311
Survivin	0.687	0.573 ~ 0.800	0.003	63.64	69.44	0.331

表 5 胃癌患者各指标的 Cox 回归模型单因素及多因素分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
性别(女性 vs 男性)	0.760(0.441 ~ 1.313)	0.326		
年龄(≥60 vs <60)	1.707(1.039 ~ 2.802)	0.035	1.781(0.875 ~ 3.625)	0.111
分化(低 vs 高~中分化)	2.404(1.435 ~ 4.028)	0.001	2.461(1.056 ~ 5.736)	0.037
浸润深度(T ₃ /T ₄ vs T ₁ /T ₂)	4.334(2.161 ~ 8.692)	<0.001	0.980(0.264 ~ 3.633)	0.976
淋巴结转移(有 vs 无)	2.940(1.754 ~ 4.926)	<0.001	2.401(0.667 ~ 8.638)	0.180
远处转移(M ₁ vs M ₀)	8.856(4.477 ~ 17.515)	<0.001	4.468(1.733 ~ 11.521)	0.002
TNM 分期(Ⅲ/Ⅳ vs I/II)	2.667(1.694 ~ 4.200)	<0.001	1.937(0.395 ~ 9.490)	0.415
ALT(高水平 vs 低水平)	0.499(0.321 ~ 0.774)	0.002	0.545(0.268 ~ 1.110)	0.094
AST(高水平 vs 低水平)	1.110(0.680 ~ 1.812)	0.675		
p-Stat3(++/+++ vs -/+)	2.152(1.194 ~ 3.879)	0.011	1.458(0.701 ~ 3.031)	0.313
Survivin(++/+++ vs -/+)	3.194(1.271 ~ 8.024)	0.013	1.524(0.557 ~ 4.168)	0.412

表 6 胃癌患者多指标联合 ROC 曲线下面积

指标	AUC	95% CI	P 值	敏感性 (%)	特异性 (%)	约登指数
组合 1. 分化 + p-Stat3 + Survivin + ALT + AST	0.891	0.817 ~ 0.964	<0.001	86.05	82.14	0.682
组合 2. p-Stat3 + Survivin + ALT + AST	0.874	0.796 ~ 0.953	<0.001	72.09	89.29	0.614
组合 3. Survivin + ALT + AST	0.826	0.740 ~ 0.913	<0.001	74.07	80.56	0.546
组合 4. Survivin + ALT	0.767	0.667 ~ 0.867	<0.001	88.89	52.78	0.417
组合 5. T + N + M + TNM	0.794	0.694 ~ 0.859	<0.001	74.70	70.00	0.447

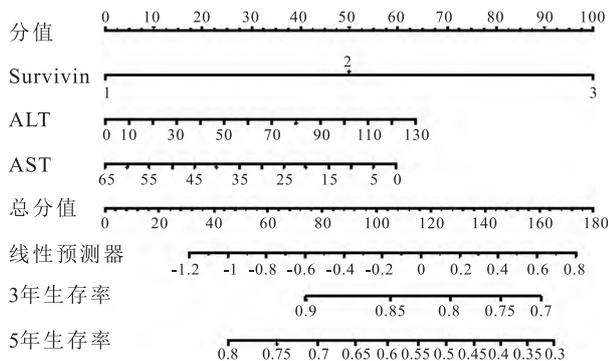


图 5 Survivin + ALT + AST 联合预测胃癌患者术后生存列线图

2.9 多指标联合预测胃癌患者术后生存组合的校准度

对本研究的最优组合模型进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, $\chi^2 = 3.871, P = 0.869$, 并绘制该组合模型的校准曲线(图 6), 发现模型预测到的与实际观察到的不良事件发生数量基本拟合, 一致性较好, 预测水准较高。

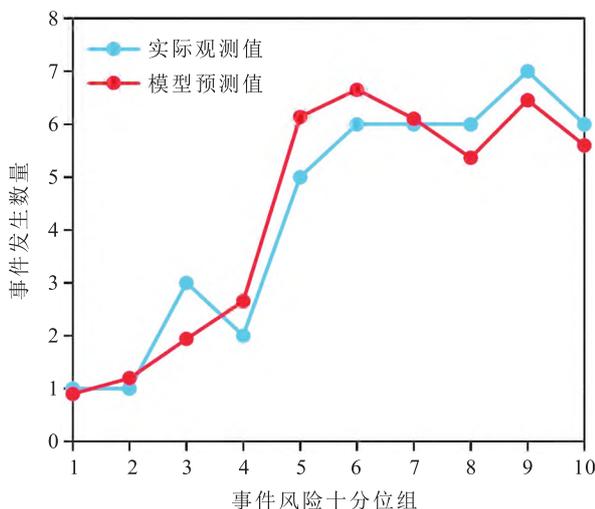


图 6 多指标联合预测模型的 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验校准曲线

3 讨论

STAT3 能够通过 JAK/STAT 通路入核调控与肿瘤密切相关的基因, 介导肿瘤细胞的增殖、侵袭和血管生成等^[4]。本研究显示, 胃癌组织中 p-Stat3 的表

达明显高于癌旁组织(表 1), 这与 Kim et al^[5] 研究结果一致, 提示 p-Stat3 可能在正常胃黏膜向胃癌的恶性转变过程中起到了重要作用。一项 meta 分析^[6] 显示, 消化系统恶性肿瘤中 p-Stat3 的表达会对患者的预后造成不良后果。生存分析显示, 随着 p-Stat3 表达水平的升高, 胃癌患者的生存预后越差(图 3)。张传海等^[7] 发现, STAT3 信号通路的活化与肝癌侵袭转移密切相关, p-Stat3 有望作为肝癌预后判断的参考指标, 本研究同样显示 p-Stat3 对于胃癌患者的生存预后具有一定的预测价值(图 4)。

Survivin 是一种凋亡抑制因子, 能在肿瘤组织和细胞中高表达, 抑制肿瘤细胞的凋亡, 对肿瘤细胞的增殖起到促进作用。本研究结果显示, Survivin 在胃癌组织中的表达水平高于癌旁组织(表 1), 并且在生存分析中发现, Survivin 的表达水平越高, 患者预后越差。笔者认为, Survivin 的表达在胃癌的发生发展中起着重要作用, 并可将其作为胃癌侵袭及预测生存预后的分子标志物, 这与 Krieg et al^[8] 的研究一致。

既往研究^[9] 表明, 一些常见的血清学指标是影响胃癌患者预后的因素, 包括 ALT 和 AST。本研究显示高水平 ALT 患者的预后更差(图 3), 但并未发现 AST 对于预后的影响。Kunutsor et al^[10] 发现, 欧洲人群中 ALT 较高的患者发生胃癌的风险可能较低, 但在亚洲人群中 ALT 升高可能增加患癌的风险。

p-Stat3 与 Survivin 的表达能够在术前的活检标本中进行检测, ALT 与 AST 的结果均可在入院时的血清学检查中获得, 而本研究旨在通过术前多指标联合建立预测患者预后的模型, 为临床医师提供参考。笔者提出假说: 在胃癌患者体内, 与癌变、肿瘤进展和患者预后的相关基因、分子及组织细胞已经发生改变, 不会因外科手术而发生逆转, 所以, 凡是与上述这些改变有关的分子细胞学指标, 根据其术前样本的检测结果应该可以预测这些改变带来的不良影响。本研究初步建立起一个预测价值较大并且具有临床应用价值的生存预后预测组合(Survivin +

ALT + AST),可作为便捷公式纳入临床中使用,并根据可视化的列线图(图5),帮助临床医师在术前进行手术决策、预判术后生存概率及制订术后最佳治疗方案,从而避免治疗不足或过度治疗带来的风险。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 牛闻宇,康金科,支永发,等.胃部分切除手术治疗早期胃癌的临床疗效分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2019,26(S1):72-3.
- [3] Ness M V, Gregg J, Wang J, et al. Genetics and molecular pathology of gastric malignancy: Development of targeted therapies in the era of personalized medicine[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3(3): 243-51.
- [4] 李磊,陈志武.姜黄素对胃癌细胞增殖、迁移及 Hsp90/JAK/STAT3 通路的影响[J]. *安徽医科大学学报*,2019,54(3):448

- 51,457.
- [5] Kim D Y, Cha S T, Ahn D H, et al. STAT3 expression in gastric cancer indicates a poor prognosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 24(4): 646-51.
- [6] 杨健学. STAT3/pSTAT3 对消化系统恶性肿瘤预后判断作用的 meta 分析[D]. 天津:天津医科大学, 2020.
- [7] 张传海,许戈良,葵卫东,等.肝细胞癌中磷酸化 STAT3 与上皮型钙粘素的表达及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(2): 105-8.
- [8] Krieg A, Baseras B, Tomczak M, et al. Role of survivin as prognostic and clinicopathological marker in gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(9): 5501-11.
- [9] Li L, Zeng Q, Xue N, et al. A nomogram based on aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase (AST/ALT) ratio to predict prognosis after surgery in gastric cancer patients[J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820954458.
- [10] Kunutsor S K, Apekey T A, Van Hemelrijck M, et al. Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 1162-70.

Pathological significance of p-STAT3 and Survivin expression in gastric cancer and establishment of preoperative prognostic model

Yue Wen¹, Wang Xiaojun², Ma Miaomiao¹, Zhang Dandan¹, Pan Feng¹,
Nie Jiaqi¹, Li Xiaoning¹, Cui Haikang¹, Yang Lan¹, Zhang Wenjie^{1,3}

(¹*Dept of Pathology, School of Medicine, Shihezi University, The Key Laboratory for Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases, Shihezi 832002*; ²*Dept of Pathology, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100000*; ³*Dept of Surgery, Penn State University Hershey Medical Center, Pennsylvania 17033*)

Abstract Objective To investigate the relationship between the expression of p-Stat3 and Survivin in gastric cancer and the clinical characteristics and prognosis of patients, and to establish the prediction model of postoperative survival of patients combined with alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). **Methods** Data of 133 patients undergoing gastric tumor resection were collected and followed up. The expression of p-STAT3 and Survivin in gastric cancer and precancerous tissues were detected by immunohistochemical method. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve. Logistic regression model combined with receiver operating characteristic curve (ROC) curve was used to describe the predictive value of multi-index combined detection on postoperative survival status of patients. The prediction model of the histogram was established using Survival and RMS packages in R Studio software. **Results** The expressions of p-Stat3 and Survivin in gastric cancer tissues were higher than those in precancerous tissues. The expression of p-Stat3 in gastric cancer tissues was positively correlated with the depth of invasion and TNM stage, while the expression of Survivin in gastric cancer tissues was positively correlated with the degree of differentiation and the depth of invasion. The higher the expression levels of p-Stat3 and Survivin, the worse the prognosis. The lower the ALT level, the worse the prognosis. Survivin, ALT and AST were the optimal combination for predicting postoperative survival in patients with gastric cancer. **Conclusion** The expression of p-Stat3 and Survivin plays an auxiliary role in the diagnosis of gastric cancer. P-Stat3, Survivin and ALT are correlated with the prognosis of patients with gastric cancer and have predictive value. Survivin, ALT and AST combined model has a big value to predict the postoperative survival prognosis of gastric cancer patients, which can provide a reference for clinical practice.

Key words gastric cancer; p-Stat3; Survivin; ALT; AST; prognostic model