

斯钙素2的相关研究进展

张思靖, 李 钊

重庆医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科, 重庆

收稿日期: 2022年3月8日; 录用日期: 2022年3月31日; 发布日期: 2022年4月12日

摘 要

斯钙素2是一种最初在鱼类中发现的分泌型糖蛋白激素, 被证实有调节钙磷的作用。近年来研究发现, STC2在哺乳动物及人类的多种组织器官中存在, 并且与糖脂代谢、生长发育、摄食、糖尿病等生理病理过程关系密切。大量研究证实STC2参与了肿瘤的发生发展, 是一种新的潜在的肿瘤标记生物分子。本文主要综述STC2的分子结构、分布、功能及其与不同疾病的关系。

关键词

斯钙素2, 代谢综合征, 肿瘤

Research Progress of Stanniocalcin 2

Sijing Zhang, Ke Li

Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 8th, 2022; accepted: Mar. 31st, 2022; published: Apr. 12th, 2022

Abstract

Stanniocalcin 2 (STC2), a secreted glycoprotein hormone originally discovered in fish, has been shown to involve in calcium and phosphate regulation. In recent years, studies have found that STC2 protein exists in various tissues of mammals and humans, which is closely related to physiological and pathological processes such as glucose and lipid metabolism, growth and development, feeding, and diabetes. Additionally, STC2 plays a role in the occurrence and development of tumors and is considered to be a new potential tumor marker. Therefore, this paper mainly reviews the molecular structure, distribution, function of STC2 and its relationship with different diseases.

Keywords

Stanniocalcin 2, Metabolic Syndrome, Neoplasms

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

斯钙素(stanniocalcin, STC)是一类糖蛋白激素,最初在硬骨鱼的斯尼氏小体中发现,被认为有钙磷调节作用[1]。Chang 等人通过克隆人和小鼠的斯钙素 cDNA,证实了哺乳动物中也存在 STC [2] [3]。随着 1998 年 Ishibashi 等人从人骨肉瘤 cDNA 文库中克隆出了一种新的斯钙素类似物,斯钙素被分为 STC1 和 STC2 两类[4]。既往研究发现,STC1 与肿瘤、糖尿病以及动脉粥样硬化等密切相关。但是涉及其同类物 STC2 的作用及其作用机制的研究相对较少。本文拟从 STC2 的分子结构、分布、功能及其与不同疾病的关系等方面作出综述。

2. STC2 的分子结构与分布

2.1. STC2 的分子结构

人类 *STC2* 基因位于 5 号染色体 q35 上,包含 4 个外显子,大小约 13 kb [5]。人类 STC2 蛋白包含 302 个氨基酸,且进一步研究发现 STC2 蛋白在哺乳动物中进化距离极小,提示其在哺乳动物中具有高保守性[6]。李伟等人通过预测分析推测人类 STC2 蛋白二级结构含有 11 个 α 螺旋区和 1 个 β 折叠区,为其稳定地发挥生物学效应提供结构基础[6]。STC2 蛋白的 N 端有一段信号肽,且在转染的 COS 细胞中发现 STC2 与内质网和高尔基体的标记蛋白共定位[7]。由此推测,STC2 在合成过程中可能通过信号肽固定到内质网粗糙面,再将其剪掉后开始翻译,经过加工成熟后经膜泡运输到细胞外发挥生物学功能。

2.2. STC2 的分布

多项研究证实哺乳动物的多种组织和器官中均有 *STC2* mRNA 及 STC2 蛋白的表达,包括胰腺、肝脏、心脏、肺脏、大脑、肾脏、脂肪等[4] [8]。各种肿瘤细胞中 STC2 表达也出现了明显改变,提示其可能参与肿瘤的发生、发展及预后。此外,Moore 等人通过 Northern 印迹分析证实人类 STC2 产生的主要部位是胰腺,并且通过双重免疫染色发现 STC2 与分泌胰高血糖素的胰岛 α 细胞共定位,但是不存在于 β 细胞中[8]。这强烈提示 STC2 可能参与了葡萄糖稳态。

3. STC2 与肝脏的糖脂代谢

3.1. 肝脏糖代谢

STC2 是肝脏糖异生的重要调节者。肝脏通过糖异生作用和糖原分解,并以糖原形式将多余的葡萄糖储存于肝脏,从而维持糖代谢的动态平衡,在血糖调控中发挥重要作用。磷酸烯醇丙酮酸激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)是肝脏糖异生途径的关键酶,也是 STC2 调节肝脏糖异生作用的重要靶点。动物细胞中的 PEPCK 有两种亚型: *Pck1* 基因编码胞质亚型,也称为 PEPCKc,而 *Pck2* 基因编码线粒体亚型,也称为 PEPCKm [9]。人源性 STC2 蛋白可以影响褐家鼠的肝脏糖异生活性以及

Pck1 基因表达, 且这种影响随着底物以及进食状态变化[10]。Souza 等人发现人源性 STC2 蛋白使进食状态下褐家鼠肝脏 *Pck1* mRNA 水平降低 60%, 并显著降低了丙氨酸异生为葡萄糖的活性[10]。瘦素缺陷型小鼠经过腹腔注射 STC2 重组蛋白处理后, 其肝脏糖异生基因 *PEPCK* mRNA 水平下调[11]。此外, Rossetti 等人发现, 人源性 STC2 蛋白可以抑制进食状态下大鼠苹果酸脱氢酶的活性, 减少草酰乙酸还原为苹果酸, 从而降低肝脏的糖异生能力。因此, STC2 蛋白可以通过调节 *PEPCK* 基因的表达以及苹果酸的合成, 调节进食状态下大鼠的糖异生活性。另一方面来说, 当底物为乳酸时, 进食状态下褐家鼠肝脏糖异生活性不受人源性 STC2 蛋白影响[10]。当前研究尚未发现, 人源性 STC2 蛋白对进食状态下大鼠肝脏的糖原合成、糖原浓度、葡萄糖摄取以及葡萄糖转化为 CO_2 有影响。短期禁食后, 褐家鼠肝脏的 STC2 表达显著增加; 且人源性 STC2 蛋白促使禁食褐家鼠乳酸异生为葡萄糖, 由此推测 STC2 可能通过提高肝脏乳酸清除率, 从而有利于机体适应饥饿等应激环境[10]。综上, 当前研究发现 STC2 能够影响哺乳动物肝糖代谢, 但其在体内环境发挥的作用其具体作用机理仍待进一步研究。

3.2. 肝脏脂代谢

STC2 可以影响肝脏脂肪代谢。Aditya D 等人研究发现, 在急性酒精性肝毒性小鼠模型中, 色氨酸分解代谢物朱砂酸通过诱导 STC2 表达上调, 对乙醇诱导的肝微泡性脂肪变性、细胞凋亡和肝损伤发挥细胞保护作用[12]。有研究发现, 与瘦小鼠相比, 肥胖小鼠肝脏 STC2 表达降低; 且高脂饮食也可以下调小鼠肝脏 STC2 表达[13]。然而, 陶文玉等人发现高脂饮食诱导的糖尿病模型小鼠较正常饮食组小鼠相比, 其肝脏 STC2 水平显著增加约 10% [14]。在连续腹腔注射重组 STC2 蛋白的瘦素缺陷型小鼠中可以观察到肝脏重量/体重比、肝脏甘油三酯水平、血浆甘油三酯水平、血浆胆固醇水平显著下降, 且 H&E 和油红 O 染色证实了小鼠肝细胞气球样变性以及脂质沉积减少[13]。该研究团队还发现, 腺病毒介导肝脏过表达 STC2 也可以使瘦素缺陷小鼠的肝脏脂肪变性得到改善[13]。信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 信号通路是近年来发现的由细胞因子刺激的信号转导通路, 可以通过抑制肝脂肪生成基因 *SREBP-1c* 的表达和肝脏新生脂肪生成发挥抗脂肪变性作用[15]。ZHAO 等人发现 STC2 能够激活 STAT3 信号通路, 下调肝脂肪生成基因包括 *SREBP-1c*、*FASN*、*ACCI*、*SCD1* 的表达水平, 进而改善肝脏脂肪变性[11] [13]。因此, STC2 是肝脏脂代谢的重要调节因子, 需要更多的研究探究其在脂肪肝及血脂异常中的作用。

4. STC2 与脂肪组织的糖脂代谢

哺乳动物主要包括两种类型的脂肪组织, 白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是重要的能量储存和内分泌器官。一项包含了 122 名健康受试者的横断面研究发现, 血清 STC2 水平与人体脂百分比正相关[16]。STC2 在不同脂肪组织中的表达存在差异性, 且在白色脂肪组织中的水平普遍高于棕色脂肪组织[17]。C57BL/6 J 小鼠附睾、腹膜后和肠系膜脂肪组织中的 STC2 水平平均比皮下脂肪组织高出 3 倍以上, 比棕色脂肪组织高 12 倍, 提示 STC2 在不同脂肪组织中可能发挥不同作用[17]。研究表明, STC2 可以增加进食状态下大鼠附睾白色脂肪组织(epididymal white adipose tissue, eWAT)的葡萄糖摄取, 推测其可能参与餐后血糖水平的调节[18]。同时, 尽管禁食 48 小时后血清胰岛素及血糖水平偏低, STC2 仍可以刺激大鼠 eWAT 摄取葡萄糖[18]。另一方面, 在进食状态下 STC2 使大鼠 eWAT 合成甘油三酯减少, 这可能会引起能量储备的浪费[18]。Zeiger 等人认为 STC2 与内质网钙传感器 STIM1 相互作用, 通过控制钙库操纵性钙离子内流(store-operated Ca^{2+} entry, SOCE)降低细胞内钙浓度[19]。STC2 诱导的细胞内钙浓度下调可能干扰胰岛素在 eWAT 组织中的信号传导, 因此降低了餐后阶段甘油三酯的合成。与之一致的是, 腹腔注射 STC2 蛋白可以使小鼠体重以及 WAT 含量下降[11]。

进一步研究还发现, 腹腔注射 STC2 蛋白可以使瘦素缺乏型小鼠成脂基因 *PPAR γ* 、*C/EBP α* 及 *C/EBP β* 的 mRNA 水平显著下降($P < 0.05$) [11]。同时, STC2 也与 BAT 关系密切: 一方面, BAT 在空腹状态下显著上调了 STC2 表达; 另一方面, STC2 使 BAT 在进食状态后的糖原浓度下降, 可能造成其功能受损, 例如产热活性、脂肪酸酯化和其他脂肪细胞功能降低[20]。总之, STC2 在脂肪组织的脂质以及糖代谢中起着重要的作用。

5. STC2 与体重

近年来, STC2 对哺乳动物体重的影响引发了关注。Chang 等发现 *STC2* 基因敲除小鼠出生及成年体重增加, 而 Gagliardi 和 Johnston 等人发现人 *STC2* 过表达小鼠出生体重、成年体重、骨骼肌质量均下降 [21] [22] [23]。妊娠相关血浆蛋白-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A, PAPP-A) 作为 IGFBP 裂解酶, 可以特异性裂解 IGFBP-4 与 IGF 结合所形成的复合物, 使足够的 IGF 发挥其生物功能, 是 IGF 的正性调节因子[24]。Oxvig 等人发现, *STC2* 通过与 PAPP-A 结合成共价复合物来抑制 PAPP-A 的蛋白水解活性。因此, *STC2* 可能通过抑制 PAPP-A 活性, 降低 IGF-I 作用, 进而抑制生长。与之一致的是, 基于基因组数据的研究表明 *STC2* 在人类生长中起着负调控作用[25]。

Yang 等人发现使用重组 *STC2* 蛋白对高脂喂养的 C57BL/6 小鼠进行腹腔注射后, 小鼠进食量和体重明显下降[11]。同时, 腹腔注射 *STC2* 蛋白也能抑制瘦素缺乏型小鼠的食欲并且剂量依赖性地减轻体重[11]。下丘脑通过整合来自周围器官的能量状态信息控制机体食物摄入和能量消耗。在下丘脑中叶的弓状核中存在两类神经元群, 其中厌食神经元共表达阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)、可卡因 - 苯丙胺调节转录肽(cocaine and amphetamine regulated transcript, CART)抑制食物摄入, 而促食欲神经元共表达刺鼠关联肽(agouti-related protein, AgRP)和神经肽 Y(NPY)促进热量摄入[26]。研究发现, *STC2* 可能通过激活 STAT3 信号通路, 诱导厌食性 POMC 及 CART 表达的同时抑制促进食欲性 AgRP 及 NPY 的表达, 发挥抑制摄食、减重的作用[11]。与该研究不同的是, *STC2* 过表达小鼠较野生型小鼠摄食量增多, 但是并未导致肥胖[22]。因此, *STC2* 在摄食调控中起着重要的作用。

6. STC2 与糖尿病

胰腺组织中存在 *STC2* 表达, 提示其可能与血糖调节有关[8]。有研究发现, 在普食喂养条件下 *STC2* 敲除小鼠的血糖水平与野生型小鼠无明显差异; 然而高热量饮食喂养条件下 *STC2* 敲除小鼠较野生型小鼠血糖水平升高、胰岛素分泌减少、胰腺内胰高血糖素染色增强、循环胰高血糖素浓度升高[27]。这可能与 *STC2* 作为一种应激反应蛋白能够保护细胞免于凋亡, 或与 Zeiger 等人发现的 *STC2* 与 *STIM1* 相互作用降低细胞内钙浓度有关[19] [28]。研究发现, 2 型糖尿病患者血小板 *STC2* 水平较健康人下降约 27.0%; 虽然血小板 *STC2* 水平与 2 型糖尿病人的血糖不存在直接相关性, 但 HbA1c 超过 7.0% 的 2 型糖尿病患者有更低的血小板 *STC2* 水平[27]。在健康人中, 血清 *STC2* 与血糖或胰岛素之间没有显著相关性, 进餐前后血清 *STC2* 水平也无明显变化[16]。此外, 有研究发现 *STC2* 治疗能够显著改善肥胖小鼠的空腹血糖水平及胰岛素敏感性, 其机制可能与 *STC2* 减轻糖脂代谢紊乱以及氧化应激有关[13]。然而, Lopez 等人发现 *STC2* 敲除小鼠在高热量喂养条件下不存在胰岛素抵抗[27]。因此, *STC2* 与糖尿病的关系仍需要进一步研究阐明。

7. STC2 与肿瘤

人类 *STC2* 基因位于染色体 5q35.1, 而该区域与肿瘤的进展和转移密切相关。*STC2* 在多种恶性肿瘤中广泛高表达, 包括肝细胞癌、神经母细胞瘤、乳腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、食管鳞状细胞癌和前列

腺癌等。许多研究认为 STC2 对肿瘤的发生发展起到促进的作用, 尤其是在细胞恶性增殖、浸润、侵袭等方面, 推测其可用于评估肿瘤的恶性程度及增殖潜能。Wang 等人发现, STC2 异位表达显著促进了肝细胞癌的细胞增殖和集落形成, 而内源性 STC2 沉默通过延迟 G0/G1 期细胞周期导致细胞生长减少[29]。STC2 还可以通过调节 cyclinD 的表达和激活 pEK1/2 促进肝细胞癌进展及转移[29]。Yang 等人发现, STC2 能够通过激活 PI3K/Akt/ Snail 信号通路促进头颈部鳞状细胞癌转移[30]。此外, STC2 表达还与肿瘤微环境相关的两个基本条件有关, 即缺氧与内质网应激。在 H₂O₂ 诱导的氧化应激以及缺氧环境下, STC2 表达升高, 并且过表达 STC2 能够增加细胞活力以及存活率[7] [31]。在 N2a 和 HeLa 细胞系中, 过表达 STC2 也可以保护细胞免受毒胡萝卜素诱导的细胞死亡[7]。在肺癌中, STC2 过表达与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的获得性耐药有关[32]。然而, Joensuu 等人发现, 在原发性乳腺癌患者中 STC2 高表达与高生存率及低复发率相关, 其机制可能是 STC2 通过 PKC/claudin1 介导的信号通路抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭[33] [34]。综上, STC2 在不同的肿瘤组织中发挥双向作用。

8. 结语与展望

STC2 作为一种糖蛋白激素, 自被发现以来, 其与肿瘤发生发展密切相关, 可能为多种肿瘤的诊断、分期、治疗提供新的靶点。此外, STC2 也可能成为治疗脂肪肝、肥胖、糖尿病等代谢性疾病的潜在靶点。

参考文献

- [1] Lafeber, F.P.J.G., Schaefer, H.I.M.B., Herrmann-Erlee, M.P.M. and Wendelaar Bonga, S.E. (1986) Parathyroid Hormone-Like Effects of Rainbow-Trout Stannioid Products on Bone-Resorption of Embryonic Mouse Calvaria *in Vitro*. *Endocrinology*, **119**, 2249-2255. <https://doi.org/10.1210/endo-119-5-2249>
- [2] Chang, A.C.M., Janosi, J., Hulsbeek, M., *et al.* (1995) A Novel Human cDNA Highly Homologous to the Fish Hormone Stanniocalcin. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **112**, 241-247. [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(95\)03601-3](https://doi.org/10.1016/0303-7207(95)03601-3)
- [3] Chang, A.C.M., Dunham, M.A., Jeffrey, K.J. and Reddel, R.R. (1996) Molecular Cloning and Characterization of Mouse Stanniocalcin cDNA. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **124**, 185-187. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(96\)03929-9](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(96)03929-9)
- [4] Ishibashi, K., Miyamoto, K., Taketani, Y., *et al.* (1998) Molecular Cloning of a Second Human Stanniocalcin Homologue (STC2). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **250**, 252-258. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9300>
- [5] White, K.E., Biber, J., Murer, H. and Econs, M.J. (1998) Chromosomal Localization of Two Human Genes Involved in Phosphate Homeostasis: The Type IIb Sodium-Phosphate Cotransporter and Stanniocalcin-2. *Somatic Cell and Molecular Genetics*, **24**, 357-362.
- [6] 李伟, 周蒙, 董秋萍, 等. 人 STC2 蛋白的生物学分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(11): 5138-5145.
- [7] Ito, D., Walker, J.R., Thompson, C.S., *et al.* (2004) Characterization of Stanniocalcin 2, a Novel Target of the Mammalian Unfolded Protein Response with Cytoprotective Properties. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 9456-9469.
- [8] Moore, E.E., Kuestner, R.E., Conklin, D.C., *et al.* (1999) Stanniocalcin 2: Characterization of the Protein and Its Localization to Human Pancreatic Alpha Cells. *Hormone and Metabolic Research*, **31**, 406-414. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978764>
- [9] Beale, E.G., Harvey, B.J. and Forest, C. (2007) PCK1 and PCK2 as Candidate Diabetes and Obesity Genes. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **48**, 89-95. <https://doi.org/10.1007/s12013-007-0025-6>
- [10] De Souza, S.K., Sarapio, E., Vogt, E.L., *et al.* (2020) Effects of Stanniocalcin Hormones on Rat Hepatic Glucose Homeostasis under Fed and Fasted Conditions. *General and Comparative Endocrinology*, **302**, Article ID: 113661.
- [11] Jiao, Y., *et al.* (2017) Stanniocalcin 2 Acts as an Anorectic Factor through Activation of STAT3 Pathway. *Oncotarget*, **8**, 91067-91075. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19412>
- [12] Joshi, A.D., Carter, D.E., Harper Jr., T.A. and Elferink, C.J. (2015) Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent Stanniocalcin 2 Induction by Cinnabarinic Acid Provides Cytoprotection against Endoplasmic Reticulum and Oxidative Stress. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **353**, 201-212. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.222265>

- [13] Zhao, J., Jiao, Y., Song, Y., *et al.* (2018) Stanniocalcin 2 Ameliorates Hepatosteatosis through Activation of STAT3 Signaling. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article No. 873.
- [14] 陶文玉, 陈郊丽, 李晓进. 等. 斯钙素 2 在高糖诱导的肝细胞炎症反应中的作用机制[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(14): 2220-2224+2229.
- [15] Ueki, K., Kondo, T., Tseng, Y.H. and Kahn, C.R. (2004) Central Role of Suppressors of Cytokine Signaling Proteins in Hepatic Steatosis, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome in the Mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 10422-10427. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402511101>
- [16] Panagiotou, G., Anastasilakis, A.D., Kynigopoulos, G., *et al.* (2017) Physiological Parameters Regulating Circulating Levels of the IGFBP-4/Stanniocalcin-2/PAPP-A Axis. *Metabolism*, **75**, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.003>
- [17] Hjortebjerg, R., *et al.* (2018) Depot-Specific and GH-Dependent Regulation of IGF Binding Protein-4, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, and Stanniocalcin-2 in Murine Adipose Tissue. *Growth Hormone & IGF Research*, **39**, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2018.01.001>
- [18] Sarapio, E., De Souza, S.K., Model, J.F.A., *et al.* (2019) Stanniocalcin-1 and -2 Effects on Glucose and Lipid Metabolism in White Adipose Tissue from Fed and Fasted Rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **97**, 916-923. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0023>
- [19] Zeiger, W., *et al.* (2011) Stanniocalcin 2 Is a Negative Modulator of Store-Operated Calcium Entry. *Molecular and Cellular Biology*, **31**, 3710-3722.
- [20] Sarapio, E., *et al.* (2019) Effects of Stanniocalcin Hormones on Rat Brown Adipose Tissue Metabolism under Fed and Fasted Conditions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **485**, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.02.004>
- [21] Chang, A.C.M., Hook, J., Lemckert, F.A., *et al.* (2007) The Murine Stanniocalcin 2 Gene Is a Negative Regulator of Postnatal Growth. *Endocrinology*, **149**, 2403-2410.
- [22] Gagliardi, A.D., *et al.* (2005) Human Stanniocalcin-2 Exhibits Potent Growth-Suppressive Properties in Transgenic Mice Independently of Growth Hormone and IGFs. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **288**, E92-E105. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00268.2004>
- [23] Johnston, J., Ramos-Valdes, Y., Stanton, L.A., *et al.* (2010) Human Stanniocalcin-1 or -2 Expressed in Mice Reduces Bone Size and Severely Inhibits Cranial Intramembranous Bone Growth. *Transgenic Research*, **19**, 1017-1039.
- [24] Oxvig, C. (2015) The Role of PAPP-A in the IGF System: Location, Location, Location. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **9**, 177-187. <https://doi.org/10.1007/s12079-015-0259-9>
- [25] Cordero, A.I.H., *et al.* (2019) Genome-Wide Associations Reveal Human-Mouse Genetic Convergence and Modifiers of Myogenesis, CPNE1 and STC2. *The American Journal of Human Genetics*, **105**, 1222-1236.
- [26] Rubin, H. (2003) Cancer Cachexia: Its Correlations and Causes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 5384-5389. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931260100>
- [27] López, J.J., Jardín, I., Chamorro, C.C., *et al.* (2018) Involvement of Stanniocalcins in the Deregulation of Glycaemia in Obese Mice and Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 684-694.
- [28] Fazio, E.N., *et al.* (2011) Stanniocalcin 2 Alters PERK Signalling and Reduces Cellular Injury during Cerulein Induced Pancreatitis in Mice. *BMC Cell Biology*, **12**, Article No. 17.
- [29] Wang, H., *et al.* (2012) STC2 Is Upregulated in Hepatocellular Carcinoma and Promotes Cell Proliferation and Migration *In Vitro*. *BMB Reports*, **45**, 629-634. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2012.45.11.086>
- [30] Yang, S., Ji, Q., Chang, B., *et al.* (2017) STC2 Promotes Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metastasis through Modulating the PI3K/AKT/Snail Signaling. *Oncotarget*, **8**, 5976-5991. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13355>
- [31] Kim, P.H., *et al.* (2015) Stanniocalcin 2 Enhances Mesenchymal Stem Cell Survival by Suppressing Oxidative Stress. *BMB Reports*, **48**, 702-707. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.12.158>
- [32] Liu, Y.N., *et al.* (2019) Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Is Mediated by the Reactivation of STC2/JUN/AXL Signaling in Lung Cancer. *International Journal of Cancer*, **145**, 1609-1624. <https://doi.org/10.1002/ijc.32487>
- [33] Joensuu, K., Heikkilä, P. and Andersson, L.C. (2008) Tumor Dormancy: Elevated Expression of Stanniocalcins in Late Relapsing Breast Cancer. *Cancer Letters*, **265**, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.02.022>
- [34] Hou, J., *et al.* (2015) Stanniocalcin 2 Suppresses Breast Cancer Cell Migration and Invasion via the PKC/Claudin-1-Mediated Signaling. *PLoS ONE*, **10**, e0122179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122179>