

肿瘤干细胞标志物 SOX2 在甲状腺癌中的临床应用价值

孙红岗 何丽钦 夏颖

甲状腺癌是起源于甲状腺滤泡上皮的一种恶性肿瘤,是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,发病率呈逐年上升趋势^[1]。最常用的治疗方法为手术切除,但有部分晚期患者容易复发,因而早期诊断具有重要的意义。目前,尚没有针对甲状腺癌诊断的特异性标志物。SOX2在肝癌、恶性黑色素瘤、乳腺癌的发生发展都有密切的关系^[2-4],但在甲状腺癌中鲜有报道。本次研究旨在分析SOX2在甲状腺癌诊断治疗中的应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月至2021年12月期间绍兴市人民医院行甲状腺切除的确诊为甲状腺癌150例患者为肿瘤组,其中男性71例、女性79例;平均年龄(43.62±4.85)岁;收集本院同期经病理确诊的甲状腺良性疾病患者30例为良性组,其中男性18例、女性12例;平均年龄(48.32±3.68)岁。两组的性别与年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本次研究通过医院伦理委员会审批同意,且患者均签署生物样本研究同意书。

1.2 方法 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定两组的血清SOX2水平。采用免疫组化的方法检测两组的SOX2阳性表达,取5 cm³的组织切成4 mm片,42℃恒温箱中烘烤过夜;二甲苯脱蜡,100%乙醇浸泡,水化,在甲醇中与过氧化氢孵育消除内源性过氧化物酶活性的作用,抗原修复液修复抗原磷酸盐缓冲液中孵育1 h以封闭蛋白。SOX2抗体用含1%胎牛血清和5%山羊血清的溶液按1:100稀释,4℃过

夜;用免疫组化法检测结合抗体,显色,苏木精复染。SOX2的表达强度根据染色深度分为4级:无染色者为阴性(-)、浅黄色者为弱阳性(+)、棕黄色者为中等度阳性(++)、棕褐色者为强阳性(+++)。+~+++为SOX2阳性标本,以此计算其阳性表达率。

同时通过医院内部数据库收集肿瘤组患者的术前甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)、促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)检测数据,临界值按照试剂说明书TG > 8 ng/ml, TRAb > 5 mg/ml判读为阳性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析SOX2、TG和TRAb对甲状腺癌的诊断价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中SOX2水平及阳性率比较见表1

表1 两组血清中SOX2水平及阳性率比较

组别	<i>n</i>	SOX2/pg/ml	阳性率/例(%)
肿瘤组	150	70.32 ± 8.30*	117(78.00)*
良性组	30	25.39 ± 5.38	9(30.00)

注: *:与良性组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,肿瘤组血清中的SOX2水平及阳性率均高于良性组,差异均有统计学意义($t=3.21, \chi^2=36.11, P < 0.05$)。

2.2 血清SOX2、TG、TRAb诊断甲状腺原癌的ROC曲线分析见图1

由图1可见,发现SOX2诊断甲状腺癌临界值为31.95 pg/ml,诊断的曲线下面积为0.79(95% CI

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.009.019

基金项目:浙江省医药卫生项目基金(2020RC128)

作者单位:312000 浙江绍兴,绍兴市人民医院临床检验中心(孙红岗),老年科(何丽钦),整形外科(夏颖)

0.70~0.87);同时,血清TG和TRAb对甲状腺癌诊断的曲线下面积分别为0.52(95%CI 0.41~0.64)和0.69(95%CI 0.58~0.79)。

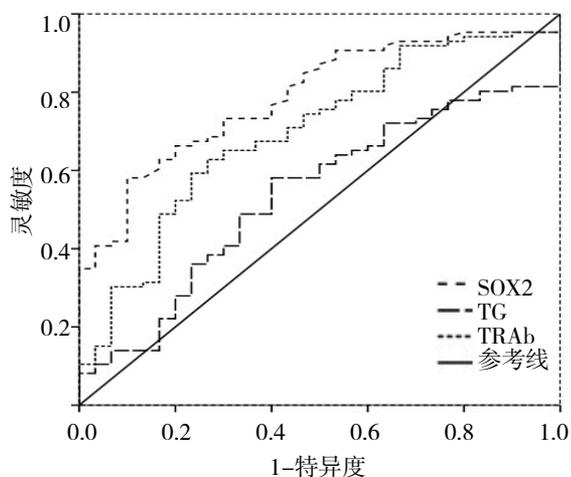


图1 血清SOX2、TG、TRAb诊断甲状腺癌的ROC曲线

3 讨论

肿瘤干细胞又称肿瘤启动细胞,是一群具有自我更新能力和多能性的恶性肿瘤细胞亚群^[5]。肿瘤干细胞具有干细胞的许多特征,肿瘤干细胞与肿瘤发生、发展、侵袭、转移、耐药都有重要关系^[6,7],通过促进肿瘤的复发和转移导致患者预后不良。多能转录因子(SOX2、Nanog、c-Myc和Oct4)参与转录肿瘤干细胞自我更新^[8,9]。Tsunedomi等^[10]研究发现SOX2是诱导多功能干细胞重要的转录因子。SOX2在肿瘤的发展和肿瘤干细胞的调节中起着重要作用。

由于甲状腺癌缺乏有效的诊断治疗检测标志物,传统的细针穿刺有创检测患者不容易接受,还有造成癌组织播散的风险。近年许多研究都表明肿瘤干细胞与肿瘤微环境与肿瘤的发生、发展有密切关系,因此,找出甲状腺癌干细胞中的关键标志物与甲状腺癌诊断转移的关系,对治疗和预后具有重要的意义。

本次研究从肿瘤干细胞标志物SOX2的角度入手,在组织与血清中研究SOX2对于甲状腺癌的影响,揭示其在甲状腺癌诊断治疗中的作用。本次研究结果显示,肿瘤组患者血清中的SOX2水平及阳性率均高于良性组(P 均 <0.05),表明甲状腺癌组织中SOX2的表达明显强于良性组织,由此推断SOX2可能是由甲状腺癌组织分泌入血,提供血清学诊断的依据。并且可能与肿瘤进展有关系,对于判断甲状腺癌分期及组织切除是否完全、复发有一定

的意义。

目前,临床上没有诊断甲状腺癌的特异性指标。一般情况下应用TG^[11]、TRAb^[12]作为甲状腺癌检测的非特异性指标。本次研究结果显示,SOX2诊断甲状腺癌临界值为31.95 pg/ml,曲线下面积为0.79(95%CI 0.70~0.87),而TG、TRAb诊断甲状腺癌的曲线下面积分别为0.52(95%CI 0.41~0.64)和0.69(95%CI 0.58~0.79)。由此可见,SOX2的诊断效能更具有优势,具有诊断甲状腺癌的意义。

综上所述,SOX2在甲状腺癌血清中的表达升高,SOX2对甲状腺癌诊断效能较高,血清中SOX2有可能可以作为甲状腺癌诊断及检测预后的一个指标。本次研究由于样本数量的限制还具有一定的局限性,以后将继续联合多中心以更多的样本数量,以及与临床分期相关性等做进一步研究。

参考文献

- Nosaka T, Baba T, Tanabe Y, et al. Alveolar macrophages drive hepatocellular carcinoma lung metastasis by generating leukotriene B4[J]. *J Immunol*, 2018, 200(5): 1839-1852.
- Pu J, Wu X, Wu Y, et al. Anti-oncogenic effects of SOX2 silencing on hepatocellular carcinoma achieved by upregulating miR-222-5p-dependent CYLD via the long noncoding RNA CCAT1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 12207-12223.
- Ohira T, Nakagawa S, Takeshita J, et al. PITX1 inhibits the growth and proliferation of melanoma cells through regulation of SOX family genes[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18405.
- Grimm D, Bauer J, Wise P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 1): 122-153.
- Kohyama A, Yokoyama R, Dibwe DF, et al. Synthesis of guggulsterone derivatives as potential anti-austerity agents against PANC-1 human pancreatic cancer cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020: 126964.
- Hisamatsu M, Shinchi H, Tsutsumi Y. Experiences of spouses of patients with cancer from the notification of palliative chemotherapy discontinuation to bereavement: A qualitative study[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2020, 45: 101721.
- Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgessner J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(6): 1324-1335.

- 8 Florio AA, Graubard BI, Yang B, et al. Oophorectomy and risk of non-alcoholic fatty liver disease and primary liver cancer in the clinical practice research datalink[J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34(9): 871-878.
- 9 Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8381-8395.
- 10 Tsunedomi R, Yoshimura K, Suzuki N, et al. Clinical implications of cancer stem cells in digestive cancers: Acquisition of stemness and prognostic impact[J]. *Surg Today*, 2020, 50(12): 1560-1577.
- 11 高旭, 喻庆安, 闫肖, 等. 分化型甲状腺癌血液标志物的研究现状及进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2022, 29(1): 118-123.
- 12 Yujie S, Shikun D, Jinhui L, et al. Identification of potential biomarkers for thyroid cancer using bioinformatics strategy: A study based on GEO datasets[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 4(1): 97-104.

(收稿日期 2022-06-15)

(本文编辑 高金莲)

(上接第838页)

- 4 赵小利, 李洁琼, 李昊, 等. Ramsay评分对降低非计划性拔管发生率及镇静药物使用的影响[J]. *中国医药*, 2016, 11(5): 698-700.
- 5 刘艳. 麻醉药对IGF-1致乳腺癌细胞恶性生物行为的影响及机制[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- 6 曾秋燕. 胸椎旁神经阻滞对行肺叶切除术患者术中血流动力学及术后恢复的影响[D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- 7 Bang S, Chung K, Chung J, et al. The erector spinae plane block for effective analgesia after lung lobectomy: Three cases report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(29): e16262.
- 8 郭娟益, 周兴根. 全身麻醉联合胸肌神经阻滞或胸椎旁神经阻滞对乳腺癌患者术中应激反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(1): 75-78.
- 9 靳红绪, 张同军, 孙学飞, 等. 超声引导下胸神经阻滞和胸椎旁神经阻滞用于乳腺癌根治术后镇痛效果的比较[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(2): 126-129.
- 10 Hacibeyoğlu G, Arıcan Ş, Ulukaya SO, et al. Evaluation of the efficacy of erector spinae plane block and intercostal nerve block in the postherpetic neuralgia[J]. *Agri*, 2020, 32(4): 208-218.
- 11 郑翠. 胸椎旁神经阻滞联合全身麻醉对乳腺癌手术患者术后早期康复的影响[J]. *中华养生保健*, 2020, 38(10): 50-51.
- 12 魏鑫, 杨凯, 高晓秋, 等. 竖脊肌平面阻滞与胸椎旁神经阻滞用于乳腺癌根治术围术期镇痛效果的比较[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(9): 871-875.
- 13 刘建东, 陈建华, 王伟立, 等. 超声引导下胸椎旁神经阻滞对多发肋骨骨折术后镇痛和炎症反应的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2020, 36(7): 608-613.
- 14 Xu J, Pu M, Xu X, et al. The postoperative analgesic effect of intercostal nerve block and intravenous patient-controlled analgesia on patients undergoing lung cancer surgery[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9790-9795.

(收稿日期 2021-11-12)

(本文编辑 葛芳君)