

甲状腺癌患者组织及手术前后血清中 NR3C2 和 ZEB1 表达水平及其与预后价值研究

仲亚东¹, 孔德桐², 马伯敏³ (1. 邹城市人民医院乳甲血管瘤外科, 山东济宁 273500; 2. 泗水县人民医院普外科, 山东济宁 273200; 3. 鱼台县人民医院肿瘤科, 山东济宁 272300)

摘要: 目的 探讨核受体亚家族 3C 组成员 2 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2, NR3C2) 和 E 盒结合锌指蛋白 1 (E-box-binding zinc finger protein 1, ZEB1) 在甲状腺癌组织中的表达差异及手术前后血清 NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 的相对表达水平, 分析其与患者预后的关系。方法 选取 2018 年 3 月~2019 年 5 月在邹城市人民医院进行手术治疗的 85 例甲状腺癌患者的癌组织和癌旁组织 (距癌组织 >3cm) 样本, 采用免疫组织化学法 (ICC) 检测癌组织和癌旁组织中 NR3C2 和 ZEB1 的表达; 分别收集甲状腺癌患者 (实验组) 手术前、术后 1 周、术后 1 个月的血清样本, 以及同期到该院体检的 30 例健康者 (对照组) 的血清样本, 采用实时荧光定量 PCR 检测 NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 相对表达水平; 分析 NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 相对表达水平与临床病理特征的关系; 术前 NR3C2 和 ZEB1 表达水平与甲状腺癌患者三年生存率的关系用 Kaplan-Meier 法分析, 采用对数秩检验进行组间生存曲线差异分析; 采用多因素 COX 回归分析甲状腺癌患者预后影响因素。结果 免疫组织化学法观察显示, 癌组织中 NR3C2 阳性表达率 (36.47%) 低于癌旁组织 (72.94%), 癌组织中 ZEB1 阳性表达率 (67.06%) 高于癌旁组织 (30.59%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=22.814$, 22.624 , 均 $P<0.001$); 实验组术前血清 NR3C2 mRNA 表达水平 (0.55 ± 0.14) 低于对照组表达水平 (0.97 ± 0.22), 术前、术后 1 周和术后 1 个月血清 NR3C2 mRNA 表达水平 (0.55 ± 0.14 , 0.69 ± 0.15 , 0.89 ± 0.19) 依次升高, 差异具有统计学意义 ($t=12.038$, $F=95.217$, $P<0.001$); 实验组术前 ZEB1 mRNA 表达水平 (1.88 ± 0.28) 高于对照组表达水平 (1.02 ± 0.41), 术前、术后 1 周、术后 1 个月血清 ZEB1 mRNA 表达水平 (1.88 ± 0.28 , 1.43 ± 0.32 , 1.15 ± 0.29) 依次降低, 差异具有统计学意义 ($t=12.716$, $F=130.564$, $P<0.001$); 甲状腺癌患者血清 NR3C2 mRNA 表达和 ZEB1 mRNA 表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度和包膜浸润有关 ($t=2.449$, 2.081 , 3.938 , 2.212 ; 2.013 , 2.348 , 2.029 , 2.096 , 均 $P<0.05$); NR3C2 mRNA 高表达组三年生存率 (86.00%) 显著高于低表达组 (40.00%), ZEB1 mRNA 高表达组三年生存率 (35.29%) 显著低于低表达组 (88.24%), 差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.168$, 5.593 , 均 $P<0.05$); 多因素 COX 回归分析显示, TNM 分期、淋巴结转移、包膜浸润、NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 均为甲状腺癌患者预后影响因素 ($P<0.05$)。结论 甲状腺癌组织和血清中 NR3C2 表达下调, ZEB1 表达上调, NR3C2 和 ZEB1 表达水平影响患者预后生存率, 对甲状腺癌患者预后评估具有重要意义。

关键词: 甲状腺癌; 核受体亚家族 3C 组成员 2; E 盒结合锌指蛋白 1

中图分类号: R736.1; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 04-094-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.017

Study on the Expression Level of NR3C2 and ZEB1 in Thyroid Cancer Tissue and Serum of Patients before and after Surgery and Their Prognostic Value

ZHONG Yadong¹, KONG Detong², MA Bomin³

(1. Breast Nail Vascular Hernia Surgery, Zoucheng People's Hospital, Shandong Jining 273500, China; 2. Department of General Surgery, Sishui County People's Hospital, Shandong Jining 273200, China; 3. Department of Tumor, Yutai County People's Hospital, Shandong Jining 272300, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2 (NR3C2) and E-box-binding zinc finger protein 1 (ZEB1) in thyroid cancer tissues, compare the relative expression of NR3C2 mRNA and ZEB1 mRNA in serum before and after surgery, and analyze their relationship with patient prognosis. **Methods** From March 2018 to May 2019, samples of cancer tissue and paracancerous tissue (>3cm from the cancer tissue) of 85 patients with thyroid cancer who underwent surgery in Zoucheng People's Hospital were collected. Immunohistochemistry (ICC) was used to detect the expression of NR3C2 and ZEB1 in cancer tissue and paracancerous tissue. Serum samples were collected from thyroid cancer

作者简介: 仲亚东 (1980-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 甲状腺相关临床研究, E-mail: Zyad0402@163.com。

通讯作者: 马伯敏 (1982-), E-mail: mabomin521@163.com。

patients (experimental group) before surgery, 1 week after surgery, and 1 month after surgery, and serum samples from 30 healthy people (control group) who went to the hospital for physical examination were also collected, real-time PCR was applied to detect the relative expression of NR3C2 mRNA and ZEB1 mRNA. The clinicopathological characteristics of patients with thyroid cancer were collected, and the relationship between the relative expression levels of NR3C2 mRNA and ZEB1 mRNA and the clinicopathological characteristics was analyzed. Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between preoperative NR3C2 and ZEB1 expression levels and 3-year survival in patients with thyroid cancer, log-rank test was used to analyze the difference of survival curves between groups, and multivariate COX regression was used to analyze prognostic factors in thyroid cancer patients. **Results** ICC observation showed that the positive expression rate of NR3C2 in cancer tissue (36.47%) was lower than that in adjacent tissue (72.94%), and the positive expression rate of ZEB1 in cancer tissue (67.06%) was higher than that in adjacent tissue (30.59%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=22.814, 22.624$, all $P<0.001$). The preoperative serum NR3C2 mRNA in the experimental group (0.55 ± 0.14) was lower than that in the control group (0.97 ± 0.22), the relative expression levels of serum NR3C2 mRNA increased in sequence before surgery, 1 week after surgery, and 1 month after surgery ($0.55 \pm 0.14, 0.69 \pm 0.15, 0.89 \pm 0.19$), and the differences were statistically significant ($t=12.038, F=95.217, P<0.001$). The expression level of ZEB1 mRNA in the experimental group before operation (1.88 ± 0.28) was higher than that in the control group (1.02 ± 0.41), and the relative expression level of serum ZEB1 mRNA decreased in sequence before operation, 1 week after operation, and 1 month after operation ($1.88 \pm 0.28, 1.43 \pm 0.32, 1.15 \pm 0.29$), and the differences were statistically significant ($t=12.716, F=130.564, P<0.001$). The relative expression of serum NR3C2 mRNA and ZEB1 mRNA in patients with thyroid cancer was related to TNM stage, lymph node metastasis, degree of differentiation, and capsule invasion ($t=2.449, 2.081, 3.938, 2.212; 2.013, 2.348, 2.029, 2.096$, all $P<0.05$). The 3-year survival rate of NR3C2 mRNA high expression group (86.00%) was obviously higher than that of low expression group (40.00%), and the 3-year survival rate of ZEB1 mRNA high expression group (35.29%) was obviously lower than that of low expression group (88.24%), the differences were statistically significant ($\chi^2=4.168, 5.593$, all $P<0.05$). Multivariate COX regression analysis showed that TNM stage, lymph node metastasis, capsular invasion, NR3C2 mRNA, and ZEB1 mRNA were all prognostic factors in patients with thyroid cancer ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of NR3C2 in thyroid cancer tissue and serum was down-regulated, and the expression of ZEB1 was up-regulated, the expression levels of NR3C2 and ZEB1 affect the prognosis and survival rate of patients, and are of great significance for the prognosis evaluation of patients with thyroid cancer.

Keywords: thyroid cancer; nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2; E-box-binding zinc finger protein 1

甲状腺癌 (thyroid cancer) 是病变于甲状腺滤泡上皮, 颈部出现肿块或结节等临床特征的恶性肿瘤疾病^[1]。据统计, 甲状腺癌发病增长率正在逐年上升, 且发病年龄呈年轻化趋势, 女性群体居多。甲状腺癌发病机制复杂, 通常被认为受遗传因素、碘缺乏、雌激素水平和电离辐射等因素影响, 及时诊断治疗可有效延长患者预后生存期^[2-3]。近年来研究发现, 核受体亚家族 3C 组成员 2 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2, NR3C2) 在多种恶性肿瘤发展中发挥抑癌作用, 例如: NR3C2 的高表达可以抑制胰腺癌细胞生长增殖, 抑制肾癌细胞的生长, 延长患者的生存期。但 NR3C2 在甲状腺癌患者中的表达和作用机制尚未被研究^[4-6]。E 盒结合锌指蛋白 1 (E-box-binding zinc finger protein 1, ZEB1) 是一种转录因子, 据报道, ZEB1 在多种肿瘤疾病中异常表达, 参与肿瘤细胞的迁徙、转移, 如肺腺癌、结直肠癌、甲状腺癌等^[7-9]。既往研究发现, ZEB1 在甲状腺癌中表达异常升高, 抑制 ZEB1 表达可有效抑制甲状腺癌细胞的侵袭能力, 但 NR3C2 和 ZEB1 在甲状腺癌中的作用机制

尚未被深入研究。本研究旨在分析甲状腺癌组织和患者血清 NR3C2, ZEB1 表达水平, 及其与患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 3 月 ~ 2019 年 5 月在邹城市人民医院进行手术治疗的 85 例甲状腺癌患者的癌组织和癌旁组织 (距癌组织 >3cm) 样本, 分别收集甲状腺癌患者 (实验组) 手术前、术后 1 周、术后 1 个月的血清样本, 以及同期到本院体检的 30 例健康者 (对照组) 血清样本。实验组男性 47 例, 女性 38 例, 年龄 55~78 (62.82 ± 6.59) 岁; 对照组男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 58~80 (63.15 ± 6.88) 岁, 两组年龄和性别差异均无统计学意义 ($t=0.233, \chi^2=0.034, P>0.05$)。收集整理甲状腺癌患者年龄、性别、肿瘤直径、TNM 分期、淋巴结转移、分化程度等临床资料。纳入标准: ①患者经病理学确诊为甲状腺癌; ②初诊、未接受过颈部相关手术治疗; ③研究对象和家属均签署知情同意书。排除标准: ①患有肝、肾等其他器官严重疾病; ②患有其他恶性肿瘤、血液相关疾病等; ③患有高血压、糖尿病者;

④基础临床病例资料不全者。本研究内容已经过本院伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂盒（赛默飞世尔科技有限公司），实时荧光定量 PCR 试剂盒（武汉默沙克生物科技有限公司），NR3C2 和 ZEB1 免疫组织化学法单克隆抗体和二抗试剂盒（上海雅吉生物科技有限公司），7500 荧光定量 PCR 仪（美国 ABI 公司），XS-200 光学显微镜（南京江南光电集团股份有限公司）。

1.3 方法

1.3.1 样本采集：甲状腺癌患者手术后，完整保存患者癌组织和癌旁组织样本备用。分别抽取对照组体检时，实验组手术前、术后 1 周、术后 1 个月时的静脉血 3 ~ 5 ml，3 500 r/min 离心 10 min，取上清置于 -80℃ 条件下保存备用。

1.3.2 实时荧光定量 PCR：采用实时荧光定量 PCR 方法检测血清 NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 相对表达量。按照 Trizol RNA 提取试剂盒操作说明提取标本中的总 RNA，然后将 RNA 反转录为 cDNA，根据实时荧光定量 PCR 试剂盒操作说明进行操作。PCR 反应体系：2 × SYBR Green Mix 7.5 μl，上、下游引物各 0.5 μl，cDNA 2 μl，加入 ddH₂O 至 20 μl。PCR 反应条件：95℃ 预变性 10 min；95℃ 变性 10 s，60℃ 退火 10 s，72℃ 延伸 10 s，共 40 个循环。引物序列见表 1，以 GAPDH 作为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示相对表达水平。

表 1		引物序列
项目		引物序列
NR3C2 mRNA	上游引物	5'-GATTGACAGTTGGTCGGC-3'
	下游引物	5'-TTAGTCAGCTCAGGCTTGC-3'
ZEB1 mRNA	上游引物	5'-AGACATGTGACGCAGTCTG-3'
	下游引物	5'-ATGTGTGAGCTATAGGAGC-3'
GAPDH	上游引物	5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3'
	下游引物	5'-GCCCAATACGACCAATCC-3'

1.3.3 免疫组织化学染色法：取甲状腺癌患者的癌组织标本和对照癌旁组织标本，进行脱蜡水化，用 PBS 缓冲液进行彻底冲洗，然后采用微波煮沸的方法将抗原修复，自然冷却至室温后取出玻片，分别用蒸馏水和 PBS 缓冲液各进行 3 次冲洗，分别加入 NR3C2 和 ZEB1 的一抗，放入 4℃ 冰箱孵育过夜，取出后用 PBS 缓冲液充分洗涤 4 次，接着加入生物素标记的二抗，室温条件下放置 45 min，结束后用 PBS 缓冲液充分冲洗 3 次，最后进行染色，复染，定色，脱水，封片。用阳性病理切片做阳性对照，PBS 缓冲液代替一抗做阴性对照，然后在显微镜下

选取 5 个视野观察染色情况。

1.3.4 免疫组织化学结果判定：观察各个染色切片的染色结果，并对其进行评分。评分标准分为两部分：①根据阳性细胞着色强度进行评分，0 分为无着色，1 分为淡黄色，2 分为棕黄色，3 分为棕褐色；②根据阳性细胞着色面积占比进行评分，0 分为占比 <10%，1 分为占比 11% ~ 25%，2 分为占比 26% ~ 50%，3 分为占比 51% ~ 75%，4 分为占比 >75%。将着色强度和着色面积评分相加，总分 <3 分为阴性表达，≥ 3 分为阳性表达。

1.3.5 随访观察：主要以电话及门诊复查的方式对所有甲状腺癌患者随访三年，患者出现复发或癌因死亡时则随访结束，患者随访率为 100%。生存时间为术后日期至患者死亡时间或最终随访截止时间。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理，计数资料以例（%）表示，采用 χ^2 检验；计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验，多组间计量资料采用单因素方差分析，两两比较采用 *snk-q* 检验，血清 NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 表达与患者预后的关系采用 Kaplan-Meier 法分析，对数秩检验进行组间生存曲线差异分析，采用多因素 COX 回归分析甲状腺癌患者预后影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 NR3C2，ZEB1 mRNA 的相对表达水平分析 实验组术前血清 NR3C2 mRNA (0.55 ± 0.14) 相对表达水平低于对照组 (0.97 ± 0.22)，术前、术后 1 周、术后 1 个月血清 NR3C2 mRNA (0.55 ± 0.14 , 0.69 ± 0.15 , 0.89 ± 0.19) 相对表达水平依次升高 ($t=12.038$, $q=7.995$, 19.415 , 11.421 , 均 $P<0.001$)；实验组术前 ZEB1 mRNA (1.88 ± 0.28) 相对表达水平高于对照组 (1.02 ± 0.41)，术前、术后 1 周、术后 1 个月血清 ZEB1 mRNA (1.88 ± 0.28 , 1.43 ± 0.32 , 1.15 ± 0.29) 相对表达水平依次降低 ($t=12.716$, $q=13.962$, 22.649 , 8.687 , 均 $P<0.001$)，差异均有统计学意义。

2.2 甲状腺癌组织和癌旁组织 NR3C2，ZEB1 表达比较 见表 2。甲状腺癌组织中 NR3C2 阳性表达率 (36.47%) 显著低于癌旁组织 (72.94%)，ZEB1 阳性表达率 (67.06%) 显著高于癌旁组织 (30.59%)，差异具有统计学意义 (均 $P<0.001$)。

2.3 甲状腺癌患者血清 NR3C2 mRNA，ZEB1 mRNA 相对表达水平与临床病理特征的关系分析 见表 3。甲状腺癌患者血清 NR3C2 mRNA，ZEB1 mRNA 相对表达水平与 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度、包膜浸润有关 (均 $P<0.05$)。

表2 甲状腺癌组织及癌旁组织中 NR3C2 mRNA, ZEB1 mRNA 的表达情况 [n(%)]

项 目		甲状腺癌组织 (n=85)	癌旁组织 (n=85)	χ^2	P
NR3C2	阳性	31 (36.47)	62 (72.94)	22.814	<0.001
	阴性	54 (63.53)	23 (27.06)		
ZEB1	阳性	57 (67.06)	26 (30.59)	22.624	<0.001
	阴性	28 (32.94)	59 (69.41)		

表3 血清 NR3C2 mRNA, ZEB1 mRNA 的相对表达水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

类 别	n	NR3C2 mRNA	t	P	ZEB1 mRNA	t	P
年龄 (岁)	<60	41	0.54 ± 0.14	0.683	1.86 ± 0.28	0.467	0.642
	≥ 60	44	0.56 ± 0.13		1.89 ± 0.31		
肿瘤直径 (cm)	<2	48	0.53 ± 0.11	1.313	1.86 ± 0.25	0.706	0.482
	≥ 2	37	0.57 ± 0.17		1.90 ± 0.27		
病理类型	乳头状癌	46	0.52 ± 0.14	1.728	1.89 ± 0.27	0.546	0.587
	其他类型	39	0.58 ± 0.18		1.86 ± 0.23		
TNM 分期	I ~ II	38	0.59 ± 0.18	2.449	1.84 ± 0.11	2.013	0.047
	III ~ IV	47	0.51 ± 0.12		1.91 ± 0.19		
分化程度	低分化	40	0.49 ± 0.16	3.938	1.93 ± 0.27	2.029	0.046
	中、高分化	45	0.61 ± 0.12		1.83 ± 0.18		
淋巴结转移	无	43	0.58 ± 0.15	2.081	1.83 ± 0.17	2.348	0.021
	有	42	0.51 ± 0.16		1.93 ± 0.22		
包膜浸润	无	39	0.58 ± 0.14	2.212	1.81 ± 0.24	2.296	0.024
	有	46	0.52 ± 0.11		1.95 ± 0.31		

2.4 甲状腺癌患者血清 NR3C2 mRNA, ZEB1 mRNA 相对表达水平与患者三年生存率的关系分析 见图1, 图2。以术前患者血清 NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 相对表达水平进行划分, NR3C2 mRNA 相对表达水平 <0.55 为低表达组, ≥ 0.55 为高表达组, ZEB1 mRNA 相对表达水平 <1.88 为低表达组, ≥ 1.88 为高表达组。NR3C2 mRNA 高表达组患者三年生存率为 86.00% (43/50), NR3C2 mRNA 低表达组患者三年生存率为 40.00% (14/35), 两组差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.168$, $P < 0.05$); ZEB1 mRNA 高表达组患者三年生存率为 35.29% (12/34), ZEB1 mRNA 低表达组患者三年生存率为 88.24% (45/51), 两组差异具有统计学意义 ($\chi^2=5.593$, $P < 0.05$)。

2.5 甲状腺癌患者预后影响因素的 COX 回归分析 见表4。以 TNM 分期 (I ~ II 期 =1, III ~ IV 期 =0)、分化程度 (低分化 =1, 中, 高分化 =0)、淋巴结转移 (无 =0, 有 =1)、包膜浸润 (无 =0, 有 =1)、NR3C2 mRNA (<0.55 =1, ≥ 0.55 =0) 和 ZEB1 mRNA (≥ 1.88 =1, <1.88 =0) 为自变量, 生存时间为时间变量, 预后 (死亡 =1, 生存 =0) 为因变量。多因素 COX 回归分析显示, TNM 分期、淋巴结转移、包膜浸润、NR3C2 mRNA 和 ZEB1 mRNA 相对表达水平为甲状腺癌患者预后影响因素 ($P < 0.05$)。

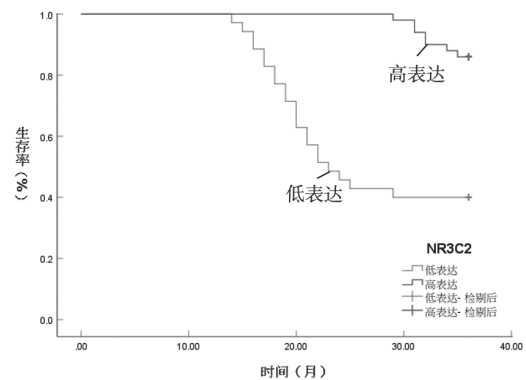


图1 不同 NR3C2 mRNA 相对表达水平与甲状腺癌患者三年生存率的关系

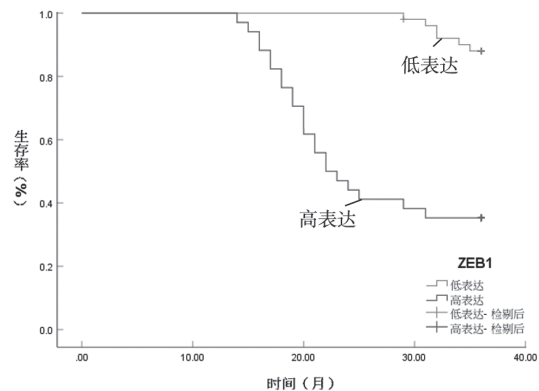


图2 不同 ZEB1 mRNA 相对表达水平与甲状腺癌患者三年生存率的关系

表4 甲状腺癌患者预后影响因素的COX回归分析

类别	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	HR (95%CI)
TNM分期	-8.700	0.435	3.998	0.046	0.419 (0.178 ~ 0.983)
分化程度	0.179	0.390	0.210	0.647	1.195 (0.557 ~ 2.566)
淋巴结转移	1.417	0.520	7.416	0.006	4.126 (1.488 ~ 11.441)
包膜浸润	1.114	0.456	5.961	0.015	3.045 (1.246 ~ 7.444)
NR3C2 mRNA	1.152	0.437	6.943	0.008	3.166 (1.343 ~ 7.461)
ZEB1 mRNA	0.950	0.437	4.732	0.030	2.586 (1.099 ~ 6.085)

3 讨论

近年来,甲状腺癌的发病率持续上升,位于我国恶性肿瘤发病增长率首位,且属于年轻群体中最常见的恶性肿瘤之一^[10]。甲状腺癌的发生发展是多因素、多阶段、多种基因相互影响作用的复杂过程,其具体的发病机制尚未明确。肿瘤相关信号通路调节异常、表观遗传学修饰、环境致癌物等因素都会影响甲状腺癌的发生与发展过程^[11]。甲状腺良性结节与甲状腺癌的临床表现、治疗疗效和患者生存期呈现出不同的表现,及时准确作出判断对患者治疗效果和提高预后生存期具有重要的临床意义^[12]。因此,寻找便捷准确的生物学指标进行甲状腺癌早期的诊断治疗对患者预后恢复具有重要意义。

NR3C2 编码盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR),属于核转录因子^[13]。NR3C2 存在于机体内包括胃肠道、脑部、心脏、皮肤等多个部位,调节机体内生理活动以维持机体平衡稳定。大量研究表明, NR3C2 参与并影响多种恶性肿瘤病情的发展^[14-15]。卢达新等^[16]探讨了 NR3C2 表达对乳腺癌细胞增殖的影响,结果表明, NR3C2 在乳腺癌组织中呈低表达,并且低表达的 NR3C2 患者预后生存率低。陈恩更等^[17]基于癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库分析影响结肠腺癌 (colonic adenocarcinoma, COAD) 患者预后的基因,结果发现 NR3C2 在 COAD 患者组表达下调, NR3C2 的表达与患者预后情况相关,但 NR3C2 在甲状腺癌中的作用机制尚未被深入研究。本研究结果表明,甲状腺癌组织 NR3C2 阳性表达率低于癌旁组织,实验组患者术前、术后 1 周、术后 1 个月血清 NR3C2 mRNA 相对表达水平依次升高,且 NR3C2 mRNA 高表达者三年生存率显著高于低表达者,与其在乳腺癌和结肠腺癌中表达情况一致,提示 NR3C2 mRNA 高表达可能抑制甲状腺癌细胞增殖、分化等活动,与甲状腺癌病程发展密切相关且影响患者预后情况。

ZEB1 广泛存在于机体各个部位,属于 ZEB 家族一员,是一类相对保守的转录因子^[18]。研究发现,

多种 miRNA 靶向结合 ZEB1 mRNA 的 3' 非翻译区,从而影响病情的进展^[19-20]。黄丽群等^[21]研究发现,不同剂量白藜芦醇 (resveratrol, Res) 对 ZEB1 表达水平产生不同程度的下调,从而对细胞侵袭和迁移产生不同程度的影响, Res 可有效的下调 ZEB1 的表达水平,从而抑制甲状腺癌细胞的侵袭和迁移。本研究结果表明,甲状腺癌组织 ZEB1 阳性表达率高于癌旁组织,实验组术前、术后 1 周、术后 1 个月血清 ZEB1 mRNA 相对表达水平依次降低,且 ZEB1 mRNA 高表达者三年生存率显著低于低表达者,提示 ZEB1 mRNA 高表达可能促进甲状腺癌细胞增殖、分化等活动,与甲状腺癌病程发展密切相关且影响患者预后情况。

本文主要研究了 NR32C 和 ZEB1 在甲状腺癌组织和血清中的表达情况,以及与患者预后的关系,但其在甲状腺癌发生发展过程中的具体作用机制尚未被深入研究,还需后续进行进一步的实验设计研究。

综上所述,甲状腺癌患者组织和血清 NR32C 低表达, ZEB1 高表达,其表达均与 TNM 分期、淋巴结转移、分化程度、包膜浸润和患者预后有关,且 NR32C, ZEB1 表达水平对甲状腺癌患者预后评估具有重要意义。

参考文献:

- [1] 赵芳芳,郭红,陈嘉. LncRNA TUG1 在甲状腺癌组织中的表达及其对细胞增殖和迁移的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 42-47.
ZHAO Fangfang, GUO Hong, CHEN Jia. Expression of LncRNA TUG1 in thyroid carcinoma tissues and its effect on cell proliferation and migration[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6): 42-47.
- [2] 李玉平,王伦善. 血清 TSH,TPOAb 和 TGAb 水平在良恶性甲状腺结节中的鉴别诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 93-97.
LI Yuping, WANG Lunshan. Diagnostic value of thyroid autoantibodies and tsh in thyroid nodules[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 93-97.
- [3] 赵白信,于慧娟,焦方杰,等. 彩色多普勒超声联合血清 glactin-3, HMGB-1 和 TSGF 水平检测在甲状腺腺瘤诊断中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 87-92.
ZHAO Baixin, YU Huijuan, JIAO Fangjie, et al. Clinical significance of color doppler ultrasound combined with serum glactin-3, HMGB-1 and TSGF levels in the diagnosis of thyroid adenoma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 87-92.
- [4] FAN Yaohua, LI Yan, ZHU Yuzhang, et al. MiR-301b-3p regulates breast cancer cell proliferation, migration, and invasion by targeting NR3C2[J]. Journal of Oncology, 2021, 2021: 8810517.

- [5] ZHAO Zhijian, ZHANG Mengping, DUAN Xiaolu, et al. Low NR3C2 levels correlate with aggressive features and poor prognosis in non-distant metastatic clear-cell renal cell carcinoma[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(10): 6825-6838.
- [6] ZHANG Zhengliang, CHE Xiangming, YANG Ni, et al. MiR-135b-5p promotes migration, invasion and EMT of pancreatic cancer cells by targeting NR3C2[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 96: 1341-1348.
- [7] KIM E J, KIM J S, LEE S, et al. ZEB1-regulated lnc-Nr2f1 promotes the migration and invasion of lung adenocarcinoma cells[J]. *Cancer Letters*, 2022, 533: 215601.
- [8] 张倩, 段婷婷, 任玉宝. 结直肠癌组织中 PLOD2, ZEB1 表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2022, 62(10): 67-70.
- ZHANG Qian, DUAN Tingting, REN Yubao. Changes and significance of PLOD2 and ZEB1 expression in colorectal cancer[J]. *Shandong Medical Journal*, 2022, 62(10): 67-70.
- [9] 刘建宇, 薛栋, 高立科. 锌指 E 盒结合蛋白 1 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(5): 377-380.
- LIU Jianyu, XUE Dong, GAO Like. Research progress of Zinc finger E-box binding protein 1 in malignant tumors[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2022, 25(5): 377-380.
- [10] 王玲, 王健, 赵寅生, 等. 甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 61-64.
- WANG Ling, WANG Jian, ZHAO Yinsheng, et al. Clinical application value of serum thyrotropin level and tissue thyrotropin receptor detection in patients with thyroid papillary carcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 61-64.
- [11] 宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. 甲状腺癌发生发展及预后的相关影响因素 [J]. *中华普通外科学文献 (电子版)*, 2020, 14(1): 72-75.
- SONG Chuangye, YAN Li, MENG Yanlin, et al. Related factors of occurrence, development and prognosis of thyroid cancer[J]. *Chinese Archives of General Surgery(Electronic Edition)*, 2020, 14(1): 72-75.
- [12] PRETE A, DE SOUZA P B, CENSI S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11:102.
- [13] WANG Chao, HU Fengyun. Long noncoding RNA SOX2OT silencing alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via miR-135a-5p-mediated NR3C2 inhibition[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 173:193-202.
- [14] GUO Jingyu, WANG Yukun, LÜ Bo, et al. MiR-454 performs tumor-promoting effects in oral squamous cell carcinoma via reducing NR3C2[J]. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2020, 49(4): 286-293.
- [15] YUAN Fan, YUAN Ruixue, REN Decheng, et al. A novel NR3C2 polymorphism and the increased thyroid-stimulating hormone concentration are associated with venlafaxine treatment outcome in Chinese Han MDD patients[J]. *Psychiatry Research*, 2020, 284: 112690.
- [16] 卢达新, 高艳霞, 于丽凤, 等. 微小 RNA hsa-mir-301b 对乳腺癌细胞增殖能力的影响研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(2): 141-145.
- LU Daxin, GAO Yanxia, YU Lifeng, et al. Effect of microRNA hsa-mir-301b on proliferation of breast cancer cells[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2021, 41(2): 141-145.
- [17] 陈恩更, 陈力, 曹高扬, 等. 基于免疫基因组学的结肠腺癌患者预后风险模型的建立 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(9): 935-939.
- CHEN Engeng, CHEN Li, CAO Gaoyang, et al. Construction of prognostic risk model for patients with colon adenocarcinoma based on immunogenomics analysis[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 45(9): 935-939.
- [18] 柳家荣, 张琪. ZEB1 基因在甲状腺乳头状癌诊断中的意义及对细胞上皮-间质转化的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(8): 1224-1228.
- LIU Jiarong, ZHANG Qi. Significance of ZEB1 gene in diagnosis and differentiation of papillary thyroid carcinoma and its influence on cell epithelial-mesenchymal transition[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2022, 37(8): 1224-1228.
- [19] 钟淙, 石琴, 章超. LncRNA MALAT1 调控 miR-144-3p/ZEB1 对肺癌放射敏感性的影响 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(4): 307-314.
- ZHONG Cong, SHI Qin, ZHANG Chao. Effect of LncRNA MALAT1 regulating miR-144-3p/ZEB1 on radiosensitivity of lung cancer[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2022, 37(4): 307-314.
- [20] 张道宝, 徐建国. MiR-200 家族及侵袭相关基因 ZEB1, ZEB2 和 CTNNB1 在颅咽管瘤组织中的表达及意义 [J]. *临床神经外科杂志*, 2022, 19(2): 167-170.
- ZHANG Daobao, XU Jianguo. Expression and significance of miR-200 family and invasion-related genes ZEB1, ZEB2 and CTNNB1 in craniopharyngioma[J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2022, 19(2): 167-170.
- [21] 黄丽群, 谢龙, 张冠杰, 等. 白藜芦醇下调 E 盒结合锌指蛋白 1 表达对甲状腺癌细胞侵袭、迁移的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15): 2035-2038.
- HUANG Liqun, XIE Long, ZHANG Guanjie, et al. Effects of resveratrol on the invasion and migration of thyroid cancer cells by down regulating the expression of E-box binding Zinc finger protein 1[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2021, 37(15): 2035-2038.

收稿日期: 2022-11-24

修回日期: 2023-01-30