

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.016

# 甲状腺乳头状癌组织 YAP、SATB1、ROR2 与临床病理特征和复发的关系研究 \*

龙 燕<sup>1</sup> 刘 格<sup>1</sup> 黄学阳<sup>2Δ</sup> 林鸿国<sup>2</sup> 周榆腾<sup>2</sup> 刘大晟<sup>2</sup>

(1 广州中医药大学第二临床医学院 广东 广州 510000; 2 广东省中医院外三科 广东 广州 510000)

**摘要 目的:**探讨甲状腺乳头状癌组织 Yes 相关蛋白(YAP)、核基质结合区结合蛋白 1(SATB1)、受体酪氨酸激酶样孤儿素受体 2 (ROR2)与临床病理特征和复发的关系。**方法:**选择 2019 年 6 月至 2021 年 6 月广东省中医院收治的 198 例行手术治疗的甲状腺乳头状癌患者,取手术切除的癌组织和癌旁组织,免疫组化法检测 YAP、SATB1、ROR2 蛋白表达情况。术后随访 2 年,统计复发情况,根据复发情况将患者分为复发组和未复发组。比较甲状腺乳头状癌患者不同临床病理特征之间 YAP、SATB1、ROR2 蛋白表达差异,多因素 Cox 回归分析影响甲状腺乳头状癌术后复发的因素。**结果:**癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率高于癌旁组织( $P<0.05$ )。低度分化、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移患者癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率高于中高度分化、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者( $P<0.05$ )。198 例患者随访 2 年失访 1 例,复发 21 例,复发率为 10.66%。复发组癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率高于未复发组癌组织 ( $P<0.05$ )。多因素 Cox 回归分析显示低分化、TNM 分期Ⅲ期、未淋巴结清扫、YAP 阳性表达、SATB1 阳性表达、ROR2 阳性表达比是甲状腺乳头状癌术后复发的危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**甲状腺乳头状癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率显著增高,YAP、SATB1、ROR2 阳性表达与低分化、淋巴结转移、晚 TNM 分期以及术后复发有关。

**关键词:** 甲状腺乳头状癌;YAP;SATB1;ROR2;临床病理特征;复发

**中图分类号:**R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)11-2088-06

## Study on the Relationship between YAP, SATB1, ROR2 of Papillary Thyroid Carcinoma Tissues and Clinicopathological Features and Recurrence\*

LONG Yan<sup>1</sup>, LIU Ge<sup>1</sup>, HUANG Xue-yang<sup>2Δ</sup>, LIN Hong-guo<sup>2</sup>, ZHOU Yu-teng<sup>2</sup>, LIU Da-sheng<sup>2</sup>

(1 The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China;

2 Third Department of Surgery, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between Yes-associated protein (YAP), nuclear matrix binding region binding protein 1 (SATB1), receptor tyrosine kinase-like orphanin receptor 2 (ROR2) of papillary thyroid carcinoma tissues and clinicopathological features and recurrence. **Methods:** 198 patients with papillary thyroid carcinoma who underwent surgical treatment in Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine from June 2019 to June 2021 were selected, the resected cancer tissues and adjacent tissues were taken, and the expression of YAP, SATB1 and ROR2 proteins was detected by immunohistochemistry. After 2 years of follow-up, the recurrence was counted, and the patients were divided into recurrence group and non-recurrence group according to the recurrence. The differences of YAP, SATB1 and ROR2 protein expression between different clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma were compared, the factors affecting postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma were analyzed by multivariate Cox regression analysis. **Results:** The positive expression rates of YAP, SATB1 and ROR2 in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ( $P<0.05$ ). The positive expression rates of YAP, SATB1 and ROR2 in cancer tissues of patients with low differentiation, TNM stage III and lymph node metastasis were higher than those in patients with moderate to high differentiation, TNM stage I~II and no lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). 198 patients were followed up for 2 years, 1 case was lost to follow-up, 21 cases recurred, and the recurrence rate was 10.66%. The positive expression rates of YAP, SATB1 and ROR2 in recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ( $P<0.05$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that low differentiation, TNM stage III, no lymph node cleaning, YAP positive expression, SATB1 positive expression, and ROR2 positive expression were risk factors for postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The positive expression rates of YAP, SATB1 and ROR2 in papillary thyroid carcinoma are significantly increase, the positive expression of YAP, SATB1 and ROR2 are relate to low differentiation, lymph node metastasis, late TNM stage and postoperative recurrence.

\* 基金项目:广东省中医药局科研项目(20191147);广东省中医药局科研项目(20232033)

作者简介:龙燕(1996-),女,在读硕士研究生,从事甲状腺、血管外科方向的研究, E-mail: 13548984227@163.com

Δ 通讯作者:黄学阳(1968-),男,硕士,主任医师,从事甲状腺、血管外科方向的研究, E-mail: Wkhxy@126.com

(收稿日期:2024-01-27 接受日期:2024-02-23)

**Key words:** Papillary thyroid carcinoma; YAP; SATB1; ROR2; Clinicopathological features; Recurrence

**Chinese Library Classification(CLC):** R736.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)11-2088-06

## 前言

甲状腺乳头状癌是甲状腺癌最常见的病理类型,易发生甲状腺外扩张和淋巴结转移。手术切除肿瘤病灶是甲状腺乳头状癌的主要治疗方法,对改善患者预后有着重要价值<sup>[1-2]</sup>。尽管手术技术和设备不断改进,但是术后仍存在残留微小、转移病灶的可能,导致复发风险增加,影响患者长期生存<sup>[3,4]</sup>。因此准确预测甲状腺乳头状癌术后复发对改善患者预后至关重要。Yes 相关蛋白(YAP)是一种转录调节因子,在甲状腺癌中处于激活状态,在甲状腺癌诊断中具有较高价值<sup>[5]</sup>。既往研究显示喉癌组织中 YAP 阳性表达与喉癌患者术后复发有关<sup>[6]</sup>。核基质结合区结合蛋白 1(SATB1)编程染色质和转录谱,可促进甲状腺癌细胞生长和侵袭<sup>[7]</sup>。研究显示 SATB1 阳性表达是结直肠癌患者术后复发的危险因素<sup>[8]</sup>。受体酪氨酸激酶样孤儿素受体 2(ROR2)属于受体酪氨酸激酶(RTK)超家族,可调节细胞增殖、分化和迁移,与甲状腺癌发生和发展密切相关<sup>[9,10]</sup>。但 YAP、SATB1、ROR2 与甲状腺乳头状癌复发关系尚不清楚,鉴于此本研究探讨 YAP、SATB1、ROR2 表达与甲状腺乳头状癌临床病理特征和复发的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 6 月至 2021 年 6 月广东省中医院收治的 198 例甲状腺乳头状癌患者,男 50 例、女 148 例,年龄<45 岁 121 例,≥45 岁 77 例;肿瘤直径:>1 cm 95 例,≤1 cm 103 例;病灶数量:单发 78 例,多发 120 例;分化程度:低度分化 77 例,中高度分化 121 例;TNM 分期:I~II 期 126 例,III 期 72 例。淋巴结转移 95 例。纳入标准:①符合《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》中甲状腺乳头状癌的诊断标准<sup>[11]</sup>;②行甲状腺乳头状癌手术治疗,符合手术治疗指征<sup>[12]</sup>;③术前未接受任何形式的治疗;④年龄 18-80 周岁,知情同意签署同意书。排除标准:①临床资料缺失;②其它病理类型甲状腺癌或其它部位恶性肿瘤;③合并严重器官功能障碍;④伴有认知、沟通障碍或精神疾病。本研究已经获得广东省中医院伦理委员会批准。

### 1.2 YAP、SATB1、ROR2 检测

取癌组织及癌旁正常甲状腺组织石蜡切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,高压热修复 20 min,洗涤,0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 灭活内源性过氧化物酶活性,5% 山羊血清封闭。加入一抗-兔抗人 YAP

单克隆抗体(美国 LSBio,货号 LS-C105247)、兔抗人 SATB1 多克隆抗体(美国 LSBio,货号 LS-C31409),抗人 ROR2 多克隆抗体(稀释度为 1:100,美国 ABGENT,货号 AP7672b)4℃孵育过夜。次日加二抗,DAB 显色,苏木精/伊红反染。脱水、干燥、中性树胶封片。PBS 代替一抗为阴性对照,光学显微镜下观察。由我院病理科 2 名病理学家审片,根据染色强度(0 分,未染色,1 分,轻度染色,2 分,中度染色,3 分,强染色)和染色细胞百分比(0 分,≤9%、1 分,10%~25%、2 分,26%~50%、3 分,51%~100)的乘积进行评分,0~2 分阴性表达,3~6 分为阳性表达<sup>[13]</sup>。

### 1.3 随访

术后以门诊复查和电话随访形式随访至 2023 年 6 月,术后第 1 年每 3 月复查 1 次,1 年后每 6 个月复查一次,复查包括 CT、MRI、全身骨扫描等。统计随访期间肿瘤复发情况,影像检查提示原发癌灶或其他部位出现新的肿块,经病理证实甲状腺乳头状癌即可判定为复发。根据复发情况将患者分为复发组和未复发组。

### 1.4 临床资料收集

收集患者性别、年龄、基础疾病(高血脂、高血压、糖尿病)、肿瘤直径、病灶数量、分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、手术方式和清扫淋巴结资料。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 软件 25.0 版(美国 IBM 公司)进行统计分析,YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率分类变量以计数和百分比表示,使用卡方检验。构建多因素 Cox 回归方程,分析影响甲状腺乳头状癌术后复发的因素,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 癌组织和癌旁组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达比较

癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率高于癌旁组织( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 不同临床病理特征甲状腺乳头状癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达比较

低度分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移患者癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率高于中高度分化、TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移患者( $P<0.05$ ),年龄、性别、肿瘤直径等其它临床病理特征间 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率比较无统计学差异( $P>0.05$ ),见表 2。

表 1 癌组织和癌旁组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达比较【例(%)】

Table 1 Comparison of positive expression of YAP, SATB1 and ROR2 in cancer tissues and adjacent tissues [n (%)]

| Groups           | n   | YAP        | SATB1     | ROR2      |
|------------------|-----|------------|-----------|-----------|
| Cancer tissues   | 198 | 108(54.55) | 98(49.49) | 93(46.97) |
| Adjacent tissues | 198 | 62(31.31)  | 51(25.76) | 60(30.30) |
| $\chi^2$ value   |     | 21.810     | 23.769    | 11.599    |
| P value          |     | <0.001     | <0.001    | <0.001    |

表 2 不同临床病理特征甲状腺乳头状癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达比较【例(%)】  
Table 2 Comparison of positive expression of YAP, SATB1 and ROR2 in papillary thyroid carcinoma tissues  
with different clinicopathological features[n(%)]

| Clinicopathological features     | n   | YAP       | $\chi^2$ value | P value | SATB1     | $\chi^2$ value | P value | ROR2      | $\chi^2$ value | P value |
|----------------------------------|-----|-----------|----------------|---------|-----------|----------------|---------|-----------|----------------|---------|
| Age                              |     |           |                |         |           |                |         |           |                |         |
| <45 years                        | 121 | 65(53.72) | 0.402          | 0.526   | 49(40.50) | 1.965          | 0.161   | 52(42.98) | 1.993          | 0.158   |
| ≥ 45 years                       | 77  | 43(55.84) |                |         | 39(50.65) |                |         | 41(53.25) |                |         |
| Gender                           |     |           |                |         |           |                |         |           |                |         |
| Male                             | 50  | 28(56.00) | 0.057          | 0.811   | 24(48.00) | 0.060          | 0.807   | 23(46.00) | 0.025          | 0.874   |
| Female                           | 148 | 80(54.05) |                |         | 74(50.00) |                |         | 70(47.30) |                |         |
| Tumor diameter                   |     |           |                |         |           |                |         |           |                |         |
| > 1 cm                           | 95  | 49(51.58) | 0.648          | 0.421   | 43(45.26) | 1.308          | 0.253   | 42(44.21) | 0.558          | 0.455   |
| ≤ 1 cm                           | 103 | 59(57.28) |                |         | 55(53.40) |                |         | 51(49.51) |                |         |
| Number of lesions                |     |           |                |         |           |                |         |           |                |         |
| Single lesion                    | 78  | 46(58.97) | 1.018          | 0.313   | 41(52.56) | 0.485          | 0.486   | 40(51.28) | 0.961          | 0.327   |
| Multiple lesions                 | 120 | 62(51.67) |                |         | 57(47.50) |                |         | 53(44.17) |                |         |
| Degree of differentiation        |     |           |                |         |           |                |         |           |                |         |
| Moderate to high differentiation | 121 | 59(48.76) | 4.200          | 0.040   | 51(42.15) | 6.717          | 0.010   | 48(39.67) | 6.657          | 0.010   |
| Low differentiation              | 77  | 49(63.64) |                |         | 47(61.04) |                |         | 45(58.44) |                |         |
| TNM stage                        |     |           |                |         |           |                |         |           |                |         |
| I ~ II stage                     | 126 | 61(48.41) | 5.256          | 0.022   | 53(42.06) | 7.655          | 0.006   | 50(39.68) | 7.387          | 0.007   |
| III stage                        | 72  | 47(65.28) |                |         | 45(62.50) |                |         | 43(59.72) |                |         |
| Lymph node metastasis            |     |           |                |         |           |                |         |           |                |         |
| Yes                              | 95  | 63(66.32) | 10.205         | 0.001   | 59(62.11) | 11.617         | 0.001   | 55(57.89) | 8.751          | 0.003   |
| No                               | 103 | 45(43.69) |                |         | 39(37.86) |                |         | 38(36.89) |                |         |

### 2.3 复发组和未复发组癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达比较

随访 2 年失访 1 例,复发 21 例,复发率为 10.66%。复发组

癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率高于未复发组癌组织( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 复发组和未复发组癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达比较【例(%)】

Table 3 Comparison of positive expression of YAP, SATB1 and ROR2 in cancer tissues between recurrence group and non-recurrence group[n(%)]

| Groups               | n   | YAP       | SATB1     | ROR2      |
|----------------------|-----|-----------|-----------|-----------|
| Recurrence group     | 21  | 13(61.90) | 14(66.67) | 12(57.14) |
| Non-recurrence group | 176 | 56(31.82) | 58(32.95) | 55(31.25) |
| $\chi^2$ value       |     | 7.574     | 9.322     | 5.601     |
| P value              |     | <0.001    | <0.001    | <0.001    |

### 2.4 甲状腺乳头状癌术后复发的单因素分析

复发组肿瘤直径>1 cm、低度分化、TNM 分期Ⅲ期、淋巴结转移、单侧小叶伴有峡部切除比例高于未复发组( $P<0.05$ ),淋巴结清扫比例低于未复发组( $P<0.05$ ),年龄、性别、基础疾病、病灶数量比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

### 2.5 甲状腺乳头状癌术后复发的多因素 Cox 分析

以甲状腺乳头状癌复发情况为因变量,以肿瘤直径(赋值:0=≤ 1 cm,1=>1 cm)、分化程度(赋值:0= 中高分化,1= 低度分化)、TNM 分期(赋值:0= I ~ II 期,1=Ⅲ期)、淋巴结转移(赋值:0= 否,1= 是)、手术方式(赋值:0= 全切或近全切,1= 单侧

小叶伴有峡部切除),淋巴结清扫(赋值:0= 是,1= 否)、YAP(赋值:0=,阴性,1= 阳性)、SATB1(赋值:0= 阴性,1= 阳性)、ROR2(赋值:0= 阴性,1= 阳性)为自变量,进行多因素 Cox 回归分

析。结果显示低分化、TNM 分期III期、未淋巴结清扫、YAP 阳性表达、SATB1 阳性表达、ROR2 阳性表达比是甲状腺乳头状癌术后复发的危险因素( $P<0.05$ ),见表 5。

表 4 甲状腺乳头状癌术后复发的单因素分析  
Table 4 Univariate analysis of postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma

| Projects                           | Recurrence group(n=21) | Non-recurrence group(n=176) | $\chi^2$ value | P value |
|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------|---------|
| Age [n(%)]                         |                        |                             |                |         |
| <45 years                          | 15(71.43)              | 105(59.66)                  | 1.092          | 0.296   |
| ≥ 44 years                         | 6(28.57)               | 71(40.34)                   |                |         |
| Gender [n(%)]                      |                        |                             |                |         |
| Male                               | 5(23.81)               | 45(25.57)                   | 0.031          | 0.861   |
| Female                             | 16(76.19)              | 131(74.43)                  |                |         |
| Basic disease [n(%)]               |                        |                             |                |         |
| Hyperlipemia                       | 7(33.33)               | 52(29.55)                   | 0.128          | 0.720   |
| Hypertension                       | 7(33.33)               | 54(30.68)                   | 0.062          | 0.804   |
| Diabetes mellitus                  | 8(38.10)               | 56(31.82)                   | 0.337          | 0.562   |
| Tumor diameter [n(%)]              |                        |                             |                |         |
| > 1 cm                             | 16(76.19)              | 78(44.32)                   | 7.639          | 0.006   |
| ≤ 1 cm                             | 5(23.81)               | 98(55.68)                   |                |         |
| Number of lesions [n(%)]           |                        |                             |                |         |
| Single lesion                      | 7(33.33)               | 70(39.77)                   | 0.327          | 0.568   |
| Multiple lesions                   | 14(66.67)              | 106(60.23)                  |                |         |
| Degree of differentiation [n(%)]   |                        |                             |                |         |
| Moderate to high differentiation   | 8(38.10)               | 112(63.64)                  | 5.141          | 0.023   |
| Low differentiation                | 13(61.90)              | 64(36.36)                   |                |         |
| TNM stage [n(%)]                   |                        |                             |                |         |
| I ~ II stage                       | 7(33.33)               | 119(67.61)                  | 9.564          | 0.002   |
| III stage                          | 14(66.67)              | 57(32.39)                   |                |         |
| Lymph node metastasis [n(%)]       |                        |                             |                |         |
| Yes                                | 15(71.43)              | 79(44.89)                   | 5.298          | 0.021   |
| No                                 | 6(28.57)               | 97(55.11)                   |                |         |
| Operation methods [n(%)]           |                        |                             |                |         |
| Full cut or near full cut          | 12(57.14)              | 141(80.11)                  | 5.707          | 0.017   |
| Unilateral lobule with isthmectomy | 9(42.86)               | 35(19.89)                   |                |         |
| Lymph node cleaning [n(%)]         |                        |                             |                |         |
| Yes                                | 5(23.81)               | 91(51.70)                   | 5.843          | 0.016   |
| No                                 | 16(76.19)              | 85(48.30)                   |                |         |

### 3 讨论

甲状腺乳头状癌是常见的恶性内分泌肿瘤,以颈部甲状腺结节肿大,压迫和侵犯症状为主,其发病率逐年上升<sup>[4]</sup>。手术是目前甲状腺乳头状癌主要的治疗方法之一,但由于甲状腺乳头状癌早期诊断率低,目前影像技术无法准确判断病灶范围和转

移情况,另外甲状腺血管神经丰富且解剖结构复杂,手术往往不能彻底清除病灶,术后复发的概率较高,影响手术治疗效果,增加死亡风险<sup>[15]</sup>。因此有必要探讨甲状腺乳头状癌术后复发的相关因素和标志物,以提高手术治疗效果,降低复发发生率,改善患者预后。

Hippo 通路在调控器官发育,维持机体稳态以及肿瘤发生

表 5 甲状腺乳头状癌术后复发的多因素 Cox 分析

Table 5 Multivariate Cox analysis of postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma

| Variable                  | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | HR(95%CI)          | P value |
|---------------------------|---------|-------|---------------|--------------------|---------|
| Constant                  | 13.659  | 4.065 | 11.290        | -                  | <0.001  |
| Degree of differentiation | 0.745   | 0.321 | 5.386         | 2.106(1.123~3.952) | 0.009   |
| TNM stage                 | 0.956   | 0.395 | 5.857         | 2.601(1.199~5.642) | 0.003   |
| Lymph node cleaning       | 0.642   | 0.319 | 4.050         | 1.900(1.017~3.551) | 0.015   |
| YAP                       | 0.423   | 0.153 | 7.643         | 1.526(1.131~2.060) | <0.001  |
| SATB1                     | 0.352   | 0.108 | 10.622        | 1.421(1.151~1.757) | <0.001  |
| ROR2                      | 0.503   | 0.182 | 7.638         | 1.653(1.157~2.362) | <0.001  |

和进展方面发挥重要作用,YAP 是 Hippo 通路的主要下游效应因子,参与调控炎症、血管生成、氧化应激等病理生理过程<sup>[16,17]</sup>。YAP 被认为是一种有效的致癌基因,其表达与甲状腺乳头状癌的发生发展密切相关<sup>[18]</sup>。既往研究显示 YAP 在胰腺癌中表达增高<sup>[19]</sup>,YAP 蛋白阳性表达被认为与肝癌肝移植术后肿瘤复发有关<sup>[20]</sup>。本研究显示甲状腺乳头状癌组织中 YAP 阳性表达率增高,与恶性临床病理特征有关,YAP 阳性表达是术后复发的危险因素,表明 YAP 也参与甲状腺乳头状癌发病和术后复发过程,在甲状腺乳头状癌中可能发挥致癌基因作用。分析原因 YAP 在细胞核内与缺氧诱导因子-1 $\alpha$  结合形成复合物,激活肿瘤细胞中糖代谢基因-葡萄糖转运体-1 的转录,加速缺氧条件下甲状腺乳头状癌细胞的糖酵解,促进甲状腺乳头状癌的进展<sup>[21]</sup>。

SATB1 是一种核基质相关蛋白,参与染色质重塑和基因调控,在细胞分化、胸腺细胞发育、肿瘤发生转移等病理生理过程中发挥关键作用。临床研究表明 SATB1 在乳腺癌<sup>[22]</sup>、甲状腺癌<sup>[23]</sup>等多种类型的癌症中均过表达,SATB1 蛋白过表达与肝细胞肝癌的复发转移有关<sup>[24]</sup>。本研究发现 SATB1 阳性表达与甲状腺乳头状癌恶性病理特征和术后复发有关,提示 SATB1 在甲状腺乳头状癌中也可能发挥致癌作用。原因为磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路激活可促进甲状腺乳头状癌上皮间质转化进程,增强其增殖、迁移和侵袭能力<sup>[25]</sup>。SATB1 可启动 PI3K/AKT 信号通路促使甲状腺乳头状癌侵袭转移<sup>[26]</sup>,导致术后肿瘤进展和复发。

ROR2 是一种受发育调控的蛋白,参与早期胚胎发育,在恶性肿瘤中 ROR2 与 Wnt5a 结合激活非经典的 Wnt 信号通路,抑制经典 Wnt 信号途径导致细胞极化,介导极化细胞迁移、侵袭和肿瘤生长,发挥瘤诱导蛋白和癌基因作用<sup>[27]</sup>。ROR2 已被证实乳腺癌<sup>[28]</sup>、原发性甲状腺淋巴瘤<sup>[29]</sup>等多种癌症中表达增高,ROR2 过表达可促进肿瘤的生长、迁移和侵袭。本研究发现甲状腺乳头状癌组织 ROR2 阳性表达与低分化、晚 TNM 分期、淋巴结转移有关,ROR2 阳性表达是甲状腺乳头状癌术后复发的危险因素,可见 ROR2 可能也参与甲状腺乳头状癌病情恶性进展过程。ROR2 与其配体 Wnt 成员 5a 结合并相互作用,增强甲状腺乳头状癌细胞克隆形成和侵袭能力,促使癌症恶性进展<sup>[30]</sup>,导致术后复发。

多因素 Cox 回归分析显示低分化、TNM 分期Ⅲ期、未淋巴结清扫与甲状腺乳头状癌术后复发也有关,低分化和晚 TNM 分期甲状腺乳头状癌恶性程度高,呈多中心生长,易发生转移。未淋巴结清扫可能因术前评估不充分,术前可能已经存在颈部淋巴结转移而导致复发<sup>[15]</sup>。

综上,甲状腺乳头状癌组织中 YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率增高,YAP、SATB1、ROR2 阳性表达与甲状腺乳头状癌低分化、淋巴结转移、晚 TNM 分期有关;YAP、SATB1、ROR2 阳性表达率越高的甲状腺乳头状癌患者,术后复发风险越高。

#### 参考文献(References)

- [1] Bergdorf K, Ferguson DC, Mehrad M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(6): 601-614.
- [2] Gordon AJ, Dublin JC, Patel E, et al. American Thyroid Association Guidelines and National Trends in Management of Papillary Thyroid Carcinoma [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 148(12): 1156-1163.
- [3] 许正强,吴兴桂,朱军华,等. 经口腔前庭入路与经乳晕入路腔镜甲状腺切除术对甲状腺微小乳头状癌 VAS 评分、创伤-免疫指标及美观程度的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11): 2135-2138.
- [4] 徐楠,蔡永聪,孙荣昊,等. 持续 / 复发甲状腺乳头状癌再手术临床特征及预后分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(9): 1052-1058.
- [5] 林胜. MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 联合检测在甲状腺癌中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(4): 431-434.
- [6] 张勇,张炜,范崇盛. 喉癌组织中 p21、Yes 相关蛋白的表达情况与喉癌患者术后复发的关系[J]. *癌症进展*, 2021, 19(1): 35-37, 52.
- [7] 林钦,张丽婷,吴文艺,等. 特异性核基质结合区结合蛋白 1 和微小 RNA-495-3P 在甲状腺乳头状癌侵袭和转移中的作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(1): 139-143.
- [8] 马博,周军,李建刚,等. SATB1、CBX7 表达预测结直肠癌患者术后复发的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(20): 90-95.
- [9] 刘婷婷,罗德钦,邓斌,等. 受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(8): 985-990.
- [10] 陈亮,张亮,刘肖俊,等. Wnt5a 与酪氨酸激酶样孤儿受体 2 在甲状腺乳头状癌组织的表达及其临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(7): 1320-1322.

- [11] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 96-115.
- [12] 董文武, 张浩. 2018 年版日本《甲状腺肿瘤诊疗指南》外科治疗部分更新解读[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(12): 1260-1264.
- [13] 姜阳阳, 陈卉, 许冰磊, 等. 甲状腺乳头状癌中 NTRK 基因融合变异的检测比较[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(8): 726-732.
- [14] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [15] 徐志勇, 马晓良. 甲状腺癌患者术后复发风险预测的列线图模型建立[J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(1): 35-40.
- [16] Nguyen CDK, Yi C. YAP/TAZ Signaling and Resistance to Cancer Therapy[J]. Trends Cancer, 2019, 5(5): 283-296.
- [17] Yang W, Yang S, Zhang F, et al. Influence of the Hippo-YAP signalling pathway on tumor associated macrophages (TAMs) and its implications on cancer immunosuppressive microenvironment [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(6): 399.
- [18] 叶明, 张丽婷, 吴文艺, 等. Yes 相关蛋白和转录共激活因子 PDZ 结合基序表达在甲状腺乳头状癌发生发展过程中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(4): 644-648.
- [19] Mao W, Mai J, Peng H, et al. YAP in pancreatic cancer: oncogenic role and therapeutic strategy[J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1753-1762.
- [20] 王寿华, 李华, 张志刚, 等. Hippo 信号通路相关蛋白对肝癌肝移植术后肿瘤复发的影响[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(5): 345-351.
- [21] Song H, Qiu Z, Wang Y, et al. HIF-1 $\alpha$ /YAP Signaling Rewrites Glucose/Iodine Metabolism Program to Promote Papillary Thyroid Cancer Progression[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(1): 225-241.
- [22] Zhang S, Gao X, Ma Y, et al. Expression and significance of SATB1 in the development of breast cancer [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 3309-3317.
- [23] Luo G, Zhang L, Wu W, et al. Upregulation of ubiquitin carboxy terminal hydrolase 47 (USP47) in papillary thyroid carcinoma ex vivo and reduction of tumor cell malignant behaviors after USP47 knockdown by stabilizing SATB1 expression in vitro [J]. Oncol Lett, 2023, 26(3): 370.
- [24] Li J, Zheng Z, Zhang J, et al. miR-449a regulates biological functions of hepatocellular carcinoma cells by targeting SATB1 [J]. J BUON, 2020, 25(3): 1375-1382.
- [25] Luo X, Wang J, Lu J, et al. Rab22a Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Papillary Thyroid Carcinoma by Activating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway[J]. Biomed Res Int, 2022, 11(6): 1874550.
- [26] 龚龙, 许颖, 温飒飒, 等. SATB1 在甲状腺癌启动 PI3 K/Akt 信号通路中的作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(14): 1352-1355, 1356.
- [27] Wang K, Ma F, Arai S, et al. WNT5a Signaling through ROR2 Activates the Hippo Pathway to Suppress YAP1 Activity and Tumor Growth[J]. Cancer Res, 2023, 83(7): 1016-1030.
- [28] Guo M, Ma G, Zhang X, et al. ROR2 knockdown suppresses breast cancer growth through PI3K/ATK signaling[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(13): 13115-13127.
- [29] Pavlidis ET, Pavlidis TE. A Review of Primary Thyroid Lymphoma: Molecular Factors, Diagnosis and Management [J]. J Invest Surg, 2019, 32(2): 137-142.
- [30] Chen L, Zhao L, Ding M, et al. Higher expression level of tyrosine kinase-like orphan receptor 2 and Wnt member 5a in papillary thyroid carcinoma is associated with poor prognosis [J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5966-5972.

(上接第 2087 页)

- [20] Saura O, Luyt CE. Procalcitonin as a biomarker to guide treatments for patients with lower respiratory tract infections [J]. Expert Rev Respir Med, 2023, 17(8): 651-661.
- [21] 周楠, 王晓雯, 白丹, 等. PCT 作为骨科术后切口感染指标的临床价值[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(3): 329-331.
- [22] 罗钰填, 吕常艳, 刘振密, 等. 高迁移率族蛋白 1、乳酸及降钙素原对脓毒症患者病情及预后评估价值研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(5): 322-325.
- [23] 朱军, 赵学臣, 汪阳林, 等. 血清降钙素原和超敏 C 反应蛋白对脊柱术后患者感染的预测效果分析 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35(4): 664-667.
- [24] Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 386.
- [25] 叶琨, 刘超, 杨杰, 等. 血清 C-反应蛋白与胆碱酯酶预测多发骨折二次术后感染的价值分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 901-904.
- [26] 史颖颖, 冯金梅, 黄丽霞, 等. 熊果酸对脂多糖诱导的人髓系白血病单核细胞来源巨噬细胞炎症因子的调节作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13): 1663-1667.
- [27] Chen YCE, Mapp S, Blumenthal A, et al. The duality of macrophage function in chronic lymphocytic leukaemia [J]. Biochim Biophys Acta, 2017, 1868(1): 176-182.
- [28] 田建华, 张新枝, 王洪, 等. 血清 PCT 和 CRP 及 D-D 水平与危重症感染患者 IPS 评分的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(19): 2910-2913.