doi:10.11659/jjssx.01E023098

·临床研究·

血清SOX6、VCAN表达对胃癌诊断及病情评估的价值分析

黄小平[1],李 轶[2],李 萍[1] (1.西安市第九医院消化内科,陕西 西安 710054;2.西安市第九医院血管介入科,陕西 西安 710054)

[摘 要] **目的** 探讨胃癌患者血清中性别决定区Y框蛋白6(SOX6)、多功能蛋白聚糖(VCAN)的表达情况,并分析其对胃癌患者诊断及病情评估的价值。**方法** 选取2019年1月至2021年10月本院收治的胃癌患者105例为胃癌组,依据病理分期将患者分为Ⅰ、Ⅱ期组(37例)和Ⅲ、Ⅳ期组(68例);另选取本院收治的胃良性病变患者85例为良性组;同时选取85例健康体检者为对照组。采用实时qRT-PCR法对血清中SOX6、VCAN mRNA表达水平进行检测,采用*Spearman*法分析SOX6、VCAN表达与病理分期的相关性;受试者工作特征(*ROC*)曲线评价血清SOX6、VCAN表达对胃癌的诊断价值。**结果** 胃癌组患者血清中SOX6表达水平低于对照组和良性组,VCAN表达水平高于对照组和良性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。胃癌Ⅲ、Ⅳ期组患者血清中VCAN表达水平高于Ⅰ、Ⅱ期组患者,SOX6表达水平低于Ⅰ、Ⅱ期组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,胃癌患者血清中SOX6表达与病理分期呈负相关($r=-0.485$,$P<0.05$),VCAN表达与病理分期呈正相关($r=0.518$,$P<0.05$)。*ROC*曲线结果显示,SOX6、VCAN预测胃癌患者的曲线下面积(*AUC*)分别为0.921(95%*CI*:0.873~0.955)、0.915(95%*CI*:0.865~0.950),敏感度分别为92.38%、79.05%,特异度分别为83.53%、95.29%;二者联合诊断胃癌患者的*AUC*为0.969(95%*CI*:0.934~0.989),敏感度为94.29%,特异度为90.59%。**结论** 胃癌患者血清中SOX6表达水平降低,VCAN表达水平升高,二者联合检测可作为胃癌诊断的血清标志物,同时可间接预测胃癌病情程度。

[关键词] 胃癌;性别决定区Y框蛋白6;多功能蛋白聚糖;相关性

[中图分类号] R735.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-01-30

Value of the expression of serum SOX6 and VCAN in the diagnosis and condition evaluation of gastric cancer

HUANG Xiao-ping[1], LI Yi[2], LI Ping[1] (1. Department of Gastroenterology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi 710054, China; 2. Department of Vascular Intervention, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi 710054, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of serum sex determining region Y-box 6 (SOX6) and versican (VCAN) in patients with gastric cancer, and to analyze their value in the diagnosis and condition evaluation of patients with gastric cancer. **Methods** A total of 105 patients with gastric cancer admitted to our hospital from January 2019 to October 2021 were selected as the gastric cancer group, and they were divided into stage Ⅰ and Ⅱ group (37 cases) and stage Ⅲ and Ⅳ group (68 cases) according to pathological stages; 85 patients with benign gastric lesions admitted to our hospital were selected as the benign group, and 85 healthy people were selected as the control group. The expression levels of serum SOX6 and VCAN mRNA were detected by qRT-PCR, the correlation between SOX6 and VCAN expression and pathological stage was analyzed by *Spearman* method. *Receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was used to evaluate the diagnostic value of serum SOX6 and VCAN expression for gastric cancer. **Results** The expression level of serum SOX6 in gastric cancer group was lower than those in the control group and the benign group, and the expression level of VCAN was higher than those in the control group and the benign group, with statistical significance ($P<0.05$). The expression level of serum VCAN of patients with gastric cancer in stage Ⅲ and Ⅳ group was higher than that in stage Ⅰ and Ⅱ group, and the expression level of SOX6 was lower than that in stage Ⅰ and Ⅱ group, with statistical significance ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that the expression of serum SOX6 in patients with gastric cancer was negatively correlated with pathological stage ($r=-0.485$, $P<0.05$), and the expression of VCAN was positively correlated with the pathological stage ($r=0.518$, $P<0.05$). The results of *ROC* curve showed that *the area under the curve* (*AUC*) of SOX6 and VCAN in predicting patients with gastric cancer were 0.921 (95%*CI*: 0.873 to 0.955) and 0.915 (95%*CI*: 0.865 to 0.950), respectively, the sensitivity were 92.38% and 79.05%, respectively, the specificity were 83.53% and 95.29%, respectively; the *AUC* of the combined diagnosis of SOX6 and VCAN for patients with gastric cancer was 0.969 (95%*CI*: 0.934 to 0.989), the sensitivity was 94.29%, and the

[基金项目] 西安市第九医院科研项目(2020-7)

[通信作者] 李 萍,E-mail:vlqmtui593306@163.com

specificity was 90.59%. **Conclusion** The expression level of serum SOX6 in patients with gastric cancer is decreased, and the expression level of VCAN is increased. The combined detection of SOX6 and VCAN can be used as serum markers for the diagnosis of gastric cancer, and can indirectly predict the condition severity of gastric cancer.

Keywords: gastric cancer; sex determining region Y-box 6; versican; correlation

胃癌是一种发病率和病死率都很高的疾病,多数患者表现为食欲下降和腹部不适等症状[1-2]。由于缺乏相对方便可靠的生物标志物,大量胃癌患者确诊时已为晚期,预后较差[3]。早期发现和诊断对于降低胃癌患者的病死率至关重要,因此寻找特异性、敏感性和便利性均较高的可靠生物标志物以进行早期诊断至关重要[4]。性别决定区Y框蛋白6(sex determining region Y-box 6, SOX6)是SOX基因家族D亚族成员之一。大量研究表明,SOX6异常表达与许多肿瘤疾病相关[5-6]。Dang等[7]的研究证实,SOX6在胃癌细胞中作为抑癌基因发挥功能。多功能蛋白聚糖(versican, VCAN)属蛋白聚糖家族,是一种硫酸软骨素蛋白多糖,也是重要的细胞外基质成分,与肿瘤发生密切相关。研究发现,VCAN在胃癌组织中呈高表达,可能是胃癌预后的潜在分子标志物[8]。SOX6和VCAN皆与胃癌的发生有关,但二者对胃癌诊断及病情评估的价值目前尚不明确。基于此,本研究通过检测胃癌患者血清中SOX6、VCAN的表达,探讨二者在胃癌诊断及病情评估中的价值,为胃癌的早期诊断和治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年1月至2021年10月本院收治的胃癌患者105例为胃癌组,其中男61例,女44例,年龄48~68岁,平均(54.33±2.62)岁。依据手术病理检查结果判断胃癌患者病理分期[9],将患者分为Ⅰ、Ⅱ期组(早期胃癌,37例)和Ⅲ、Ⅳ期组(中晚期胃癌,68例)。纳入标准:①符合《胃癌规范化诊疗指南(试行)》[10]中关于胃癌的诊断标准;②经病理检查确诊为胃癌;③首发胃癌。排除标准:①有精神障碍,无法进行正常沟通;②合并其他恶性肿瘤及免疫缺陷等疾病;③处于妊娠期或哺乳期;④合并心、肝、肺、脑等重要脏器疾病。另选取本院同期收治的85例胃良性病变患者为良性组,其中男48例,女37例,年龄44~65岁,平均(54.15±2.50)岁。选取同期85例健康体检者(无急慢性炎症、感染性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤疾病)为对照组,其中男43例,女42例,年龄45~67岁,平均(54.24±2.35)岁。3组研究对象的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较差异均无统计学意义(P>0.05)。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2018-10-291),获得患者或其亲属的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有研究对象的空腹静脉血5 mL,以10 000 r/min离心15 min,取上层血清,置于-80 ℃保存备用。

1.2.2 qRT-PCR法检测血清中SOX6、VCAN mRNA水平 按照制造商说明书,采用TRIzol试剂(日本TaKaRa)提取血清总RNA。采用NanoDrop 1000分光光度计(美国Thermo Fisher Scientific)检测总RNA浓度。根据标准方案,使用PrimeScript RT Master Mix(日本TaKaRa)将总RNA逆转录为cDNA。使用SYBR PREMIX EX Taq Ⅱ(日本TaKaRa)通过qRT-PCR检测血清中SOX6、VCAN mRNA表达水平,以GAPDH为内参基因。反应条件:95 ℃ 30 s;95 ℃ 10 s,57 ℃ 20 s,72 ℃ 30 s,共40个循环。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法对血清SOX6、VCAN mRNA表达水平进行定量分析。SOX6、VCAN及内参引物序列见表1。

1.3 统计学分析

利用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计数资料以率(%)表示,进行χ^2检验;计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行t检验。多组数据采用单因素方差分析,两两比较采用*LSD-t*检验。采用*Spearman*法分析SOX6、VCAN表达与病理分期的相关性。利用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*, *ROC*)曲线评价血清SOX6、VCAN表达水平对胃癌的诊断价值。P<0.05为差异有统计学意义。

表1 实时荧光定量PCR引物序列

基因	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)
SOX6	GGGAAAGTCAAATGAAGATGGAA	CGCTTAATGTGTGGCTCGCT
VCAN	GTAACCCATGCGCTACATAAAGT	GGCAAAGTAGGCATCGTTGAAA
GAPDH	GCCCCTCCCCTCTTCAAG	AATGTCACGCACGATTCCCGC

2 结果

2.1 各组血清中SOX6、VCAN的表达水平

胃癌组患者血清中SOX6表达水平低于对照组和良性组，VCAN表达水平高于对照组和良性组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表2 各组患者血清中SOX6、VCAN表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	SOX6	VCAN
胃癌组	105	0.42±0.11*#	4.15±0.82*#
良性组	85	0.83±0.17*	2.19±0.48*
对照组	85	1.28±0.23	0.96±0.24
F		581.821	714.791
P		<0.001	<0.001

*：与对照组比较，$P<0.05$；#：与良性组比较，$P<0.05$

2.2 胃癌组不同病理分期患者血清中SOX6、VCAN的表达水平

Ⅲ、Ⅳ期组患者血清VCAN表达水平高于Ⅰ、Ⅱ期组患者，SOX6表达水平低于Ⅰ、Ⅱ期组患者，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

表3 各组血清中SOX6、VCAN表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	SOX6	VCAN
Ⅰ、Ⅱ期组	37	0.50±0.12	3.12±0.68
Ⅲ、Ⅳ期组	68	0.31±0.09	4.85±0.92
t		9.163	10.035
P		<0.001	<0.001

2.3 血清SOX6、VCAN表达与病理分期的相关性分析

相关性分析结果显示，胃癌患者血清中SOX6表达与病理分期呈负相关（$r=-0.485$，$P<0.05$），VCAN表达与病理分期呈正相关（$r=0.518$，$P<0.05$）。

2.4 血清SOX6、VCAN表达对胃癌患者的诊断价值

*ROC*曲线结果显示，SOX6、VCAN及二者联合诊断胃癌患者的曲线下面积（*area under the curve*，*AUC*）、敏感度、特异度见图1、表4。

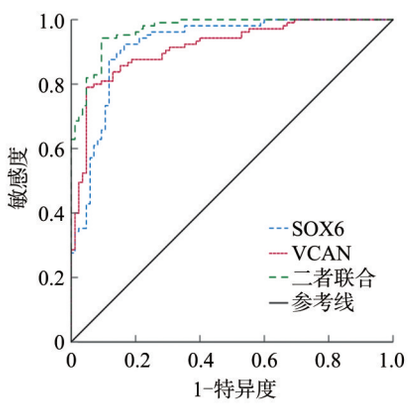


图1 SOX6、VCAN表达诊断胃癌患者的*ROC*曲线

表4 SOX6、VCAN表达对胃癌患者的诊断价值

指标	截断值	*AUC*	敏感度（%）	特异度（%）	95%*CI*
SOX6	≤0.95	0.921	92.38	83.53	0.873~0.955
VCAN	>3.20	0.915	79.05	95.29	0.865~0.950
联合诊断		0.969	94.29	90.59	0.934~0.989

3 讨论

胃癌的发病率和病死率在国内仅次于肺癌[11]。手术是其主要治疗方法，但大多数患者在确诊时已处于晚期，无法进行根治性手术。近年来，虽然胃癌的诊断技术与临床治疗不断发展，患者病死率有所降低，但是胃癌患者的预后较差，5年生存率较低[12-13]。因此，继续开发用于早期胃癌检测的有效诊断标志物仍然具有重要意义。

SOX6在中枢神经系统发育及早期胚胎软骨和肌肉组织形成过程中特异性表达，在细胞生长、发育和增殖中发挥重要作用。近期研究表明，SOX6转录因子在多种癌症中作为抑癌基因发挥作用，SOX6的表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关[14-15]。付真睿等[15]研究表明，SOX6通过降低蛋白酶体活性，在膀胱癌中发挥抑癌基因作用。黄伟钊等[16]研究表明，食管癌中SOX6的表达水平与病理分期呈负相关，检测SOX6水平有助于食管癌病情诊断。目前，SOX6的表达是否与胃癌及其病理分期有关尚不清楚。本研究结果显示，胃癌患者血清中SOX6表达水平显著降低，病理分期Ⅲ、Ⅳ期的胃癌患者血清SOX6表达水平显著低于Ⅰ、Ⅱ期的患者，提示SOX6与胃癌的发生、发展密切相关，SOX6表达水平对病理分期具有一定的指导意义，有可能成为临床治疗效果评估的指标之一。*ROC*曲线结果显示，SOX6水平诊断胃癌患者的*AUC*为0.921，敏感度为92.38%，特异度为83.53%。提示SOX6可在一定程度上作为诊断胃癌患者的生物标志物。

VCAN是一种大型的硫酸软骨素蛋白多糖，是细胞外基质的主要成分[17]。有研究表明，VCAN能够通过调节细胞黏附、凋亡、增殖、转移、迁移、侵袭和血管生成等促进癌症进展[18]。Zhai等[19]研究表明，VCAN过表达可促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭，为胃癌的诊断、治疗和预后提供潜在的生物标志物和基因靶点。张捷等[20]研究表明，VCAN可能通过调控Toll样受体、Wnt样受体等信号通路参与胃癌的发生、发展。本研究结果显示，病理分期Ⅲ、Ⅳ期的胃癌患者血清VCAN

表达水平显著高于Ⅰ、Ⅱ期的患者,表明VCAN水平可间接反映胃癌的进展,预测病情严重程度,与张捷等[20]的研究结果一致。本研究进一步通过相关性分析发现,血清中SOX6表达与病理分期呈负相关,VCAN表达与病理分期呈正相关,提示二者共同参与胃癌的发生、发展。*ROC*曲线结果显示,VCAN诊断胃癌患者的*AUC*为0.915,敏感度为79.05%,特异度为95.29%,SOX6联合VCAN诊断胃癌患者的*AUC*为0.969,敏感度为94.29%,特异度为90.59%。提示SOX6、VCAN二者联合检测可作为诊断胃癌患者的生物标志物,且诊断效能和敏感度均高于单一指标检测。

综上,胃癌患者血清中SOX6、VCAN的表达较健康人群和胃良性病变患者有明显差异,在不同病理分期胃癌患者的血清中上述指标也有明显差异,二者联合检测可作为胃癌患者诊断的生物学指标,也可间接反映病情的进展情况,具有重要的临床意义。

[参考文献]

[1] Norwood DA, Montalvan-Sanchez E, Dominguez RL, et al. Gastric cancer: emerging trends in prevention, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2022, 51(3): 501-518. doi: 10.1016/j.gtc.2022.05.001.

[2] 周真真,曾俊涛,卓恩挺,等. 血清P53、可溶性自杀因子蛋白对海南黎族胃癌患者的诊断及其在病情评估中的价值研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 291-293. doi: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.014.

[3] Liu Q, Zhang Y, Zhang J, et al. Inverse correlation between Interleukin-34 and gastric cancer, a potential biomarker for prognosis[J]. Cell Biosci, 2020, 10(1): 94. doi: 10.1186/s13578-020-00454-8. doi: 10.1186/s13578-020-00454-8.

[4] Zhou Q, Li H, Jing J, et al. Evaluation of C5orf66-AS1 as a potential biomarker for predicting early gastric cancer and its role in gastric carcinogenesis[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 2795-2805. doi: 10.2147/OTT.S239965.

[5] 郑庆蕊,周美云,韩影影,等. SOX6在口腔黏液表皮样癌中的表达及其临床意义[J]. 中华全科医学, 2021, 19(3): 402-440. doi: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001821

[6] Chapel DB, Hirsch MS. SOX6 expression is sensitive for peritoneal epithelioid malignant mesothelioma, but not specific in the differential diagnosis with tubo-ovarian serous neoplasia[J]. Am J Surg Pathol, 2022, 46(2): 213-219. doi: 10.1097/PAS.0000000000001792.

[7] Dang Y, Liu T, Yan J, et al. Gastric cancer proliferation and invasion is reduced by macrocalyxin C via activation of the miR-212-3p/SOX6 Pathway[J]. Cell Signal, 2020, 85: 109430. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109430.

[8] 刘易陇,覃小貌,郑卓婷,等. VCAN在胃癌中的表达及预后价值研究[J]. 四川医学, 2019, 40(11): 1085-1089. doi: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.11.001.

[9] 克里斯坦·维特金德,浅村尚生,莱斯利·索宾. 恶性肿瘤TNM分期图谱[M]. 天津:天津科技翻译出版有限公司, 2015: 68-73.

[10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013(8): 56-63. doi: 10.3969/j.issn.1674-7372.2013.08.012.

[11] Zhang Y, Yu J. The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26(3): 176-182. doi: 10.5152/dir.2019.19375.

[12] 杨 俭,薛 辉,穆素恩,等. 微小RNA-26a在胃癌患者血清中的表达及其对该病的诊断价值[J]. 中国医药, 2020, 15(10): 1572-1575. doi: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.10.020.

[13] 张乙川,李 玲,杨成俊,等. miR-3607在胃癌中的表达及其与预后的相关性研究[J]. 局解手术学杂志, 2021, 30(12): 1025-1029. doi: 10.11659/jjssx.06E021132.

[14] Lv L, Zhou M, Zhang J, et al. SOX6 suppresses the development of lung adenocarcinoma by regulating expression of p53, p21CIPI, cyclin D1 and β-catenin[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(1): 135-146. doi: 10.1002/2211-5463.

[15] 付真睿,盛 飞,张昌文,等. SOX6在膀胱癌发生发展中的作用及相关机制[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(4): 373-377.

[16] 黄伟钊,吴颖猛,胡荣贵,等. 食管癌组织中miR-1269a、SOX6的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2020, 60(19): 9-12. doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.19.003.

[17] 吴娅琦,罗璐遥,唐亚男,等. 多功能蛋白聚糖及其相关分子在多发性骨髓瘤患者中的表达及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(4): 1228-1233. doi: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.04.024.

[18] Li W, Han F, Fu M, et al. High expression of VCAN is an independent predictor of poor prognosis in gastric cancer[J]. J Int Med Res, 2020, 48(1): 300060519891271. doi: 10.1177/0300060519891271.

[19] Zhai L, Chen W, Cui B, et al. Overexpressed versican promoted cell multiplication, migration and invasion in gastric cancer[J]. Tissue Cell, 2021, 73: 101611. doi: 10.1016/j.tice.2021.101611.

[20] 张 捷,龚庆豪,章 波,等. 多功能蛋白聚糖在胃癌中的表达及其临床预后[J]. 安徽医药, 2020, 24(9): 1798-1803. doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.026.

(编辑:贺绍梅)