·临床研究·

联合检测SNAI1与miR-153-3p对甲状腺癌诊断及预后的价值

钱朦敖，姚旭枫，钱晓宇

【摘要】目的 探讨联合检测Snail家族转录抑制因子1（SNAI1）与miR-153-3p对甲状腺癌诊断及预后的价值。方法 收集2018年1月至2019年6月嘉兴市第一医院收治的甲状腺癌患者93例（观察组），另取同时期于本院治疗的甲状腺良性疾病患者48例，设为对照组，采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测并比较两组SNAI1及miR-153-3p表达差异，并分析观察组预后。结果 观察组SNAI1表达显著高于对照组，miR-153-3p表达显著低于对照组（均$P<0.05$）。观察组SNAI1及miR-153-3p表达与病理分级、原发灶最大径、淋巴结转移数、远处转移及TNM分期有关（均$P<0.05$）。SNAI1表达≥0.97、miR-153-3p表达≤0.48均为甲状腺癌预后不良的独立危险因素（均$P<0.05$）。SNAI1≥0.97且miR-153-3p≤0.48患者5年生存率显著低于SNAI1表达＜0.97或miR-153-3p＞0.48患者（$P<0.05$）。结论 联合检测SNAI1与miR-153-3p在甲状腺癌患者预后不良预测中的效能均高于单独检测SNAI1及miR-153-3p，临床应将SNAI1与miR-153-3p两者动态有机结合以提高其检测效能。

【关键词】 甲状腺肿瘤；癌；Snail家族转录抑制因子1；miR-153-3p
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.005
【中图分类号】 R736.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)11-1117-04

基因检测在甲状腺癌诊断及预后评估中有重要的临床意义，是肿瘤标志物外最有价值的评估手段[1]。Snail家族转录抑制因子1（snail family transcriptional repressor 1，SNAI1）具有介导上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT），参与恶性肿瘤发生、发展及转归等功能[2]。生物信息学发现甲状腺癌SNAI1表达增高，体外实验发现SNAI1可通过增强EMT促进甲状腺癌进展[3]。miR-153-3p可抑制恶性肿瘤细胞EMT及化疗药物敏感性等多种功能[4-5]，可抑制甲状腺癌细胞增殖、侵袭和糖酵解，可能在甲状腺癌中扮演抑癌基因的功能[6]。本研究旨在探讨联合检测SNAI1与miR-153-3p在甲状腺癌诊断及预后中的价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月至2019年6月嘉兴大学附属医院（嘉兴市第一医院）收治的甲状腺癌患者93例（观察组），纳入标准：（1）病理检查确诊为甲状腺癌；（2）初诊患者，既往未进行任何抗肿瘤治疗；（3）具有完整的病史及临床病理资料，有明确的TNM分期（AJCC第八版）。排除标准：（1）合并甲状腺转移瘤或其他肿瘤者；（2）随访脱落者。另选同时期来本院治疗的甲状腺良性疾病患者48例，原发疾病为甲状腺结节、甲状腺炎，均为可取得明确病理组织者，设为对照组。本研究获得嘉兴市第一医院伦理委员会批准。

1.2 方法 观察组取甲状腺癌组织，对照组患者取甲状腺活检组织。采用实时荧光定量聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）检测SNAI1及miR-153-3p表达。SNAI1上游引物为5’-TGCCCTCAAGATGCACATCCGA-3’，下游引物为5’-GGGACAGGAGAAGGGCTTCTC-3’；miR-153-3p上游引物为5’-ACACTCCAGCTGGGTTGCATAGTCACAAAAGT-3’，下游引物为5’-CTCAACTGGTGTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGGATCACTTT-3’；内参GAPDH上游引物为5’-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3’，下游引物为5’-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3’；内参U6

基金项目： 嘉兴市科技计划项目（2022AD30076）
作者单位： 314000 浙江省嘉兴，嘉兴大学附属医院（嘉兴市第一医院）
通信作者： 钱朦敖，Email：qmaqwyx@163.com

上游引物为 5’-GCTTCGGCA GCACATATAC-TAAAAT-3’，下游引物为 5’-CGCTTCACGAA-TTTGCGTGTCAT-3’。PCR 体系 25 μl，扩增条件：阶段 1，活化 50 ℃持续 2 min。阶段 2，预浸泡 95 ℃持续 10 min。阶段 3，变性 95 ℃持续 15 s；退火，60 ℃持续 1 min。阶段 4，熔化曲线 95 ℃持续 15 s，60 ℃持续 15 s，95 ℃持续 15 s。采用 $2^{-\Delta\Delta ct}$ 法分别计算 SNAI1 及 miR-153-3p 相对表达量。

1.3 随访 观察组每 6 个月随访 1 次，随访内容包括甲状腺超声及颈部 MRI 等，随访截止时间为 2024 年 10 月。分析观察组 5 年生存率，其中肿瘤复发进展或出现严重并发症定义为预后不良。

1.4 观察指标 （1）两组临床基线资料、SNAI1 及 miR-153-3p 表达的比较。（2）观察组预后状况。

1.5 统计方法 数据采用 Sigmaplot 12.5 分析，符合正态分布的计量资料以均数±标准差，采用 t 检验或单因素方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线分析预测效能。危险因素采用多因素 Cox 回归分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 曲线描述。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料比较 两组性别、年龄、体质量指数（BMI）、Karnofsky 功能状态评分（KPS 评分）及合并甲状腺内分泌疾病史差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。

2.2 SNAI1 及 miR-153-3p 表达比较 观察组 SNAI1 表达为 0.97±0.13，对照组表达为 0.56±0.08；观察组 miR-153-3p 表达为 0.48±0.07，对照组表达为 0.71±0.11。观察组 SNAI1 表达显著高于对照组，miR-153-3p 表达显著低于对照组（t=19.96、15.11，均 $P < 0.05$）。

2.3 观察组 SNAI1 及 miR-153-3p 表达与临床病理特征的关系 观察组 SNAI1 及 miR-153-3p 表达与病理分级、原发灶最大径、淋巴结转移数、远处转移及 TNM 分期有关（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.4 SNAI1 联合 miR-153-3p 检测预测甲状腺癌预后不良效能 SNAI1 联合 miR-153-3p 预测甲状腺癌

表 1 两组临床基线资料比较

组别	例数	性别（男/女，例）	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	KPS 评分（分）	甲状腺内分泌疾病史（有/无，例）
对照组	48	21/27	52.0±7.4	22.01±3.37	94.97±3.91	15/33
观察组	93	39/54	51.6±7.9	21.83±3.05	95.14±4.06	27/66
χ^2（t）值		0.04	（0.28）	（0.32）	（0.23）	0.07
P 值		＞0.05	＞0.05	＞0.05	＞0.05	＞0.05

注：BMI 为体质量指数，KPS 为 Karnofsky 功能状态评分

表 2 观察组 SNAI1 及 miR-153-3p 表达与临床病理特征的关系

特征		例数	SNAI1 表达	t 值	P 值	miR-153-3p 表达	t 值	P 值
性别	男	39	0.96±0.11	0.35	＞0.05	0.49±0.09	1.12	＞0.05
	女	54	0.98±0.15			0.47±0.08		
年龄	≥60 岁	38	0.99±0.14	1.41	＞0.05	0.47±0.07	1.24	＞0.05
	＜60 岁	55	0.95±0.13			0.49±0.08		
肿瘤部位	单侧	78	0.96±0.11	0.61	＞0.05	0.47±0.08	0.86	＞0.05
	双侧	15	0.98±0.14			0.49±0.09		
病理类型	乳头状癌	82	0.96±0.11	1.02	＞0.05	0.47±0.08	1.14	＞0.05
	其他	11	0.98±0.15			0.49±0.08		
病理分级	1～2 级	79	0.94±0.12	2.99	＜0.05	0.52±0.08	3.11	＜0.05
	3 级	14	1.05±0.16			0.45±0.06		
原发灶最大径	＜4 cm	67	0.93±0.11	2.83	＜0.05	0.51±0.08	2.79	＜0.05
	≥4 cm	26	1.01±0.15			0.46±0.07		
淋巴结转移数	N0	61	0.95±0.12	2.16	＜0.05	0.49±0.09	2.82	＜0.05
	N1a～1b	32	1.01±0.14			0.44±0.06		
远处转移	无	85	0.92±0.12	2.40	＜0.05	0.56±0.08	4.84	＜0.05
	有	8	1.03±0.16			0.42±0.05		
TNM 分期	Ⅰ～Ⅱ期	73	0.93±0.11	3.11	＜0.05	0.53±0.07	4.65	＜0.05
	Ⅲ～Ⅳ期	20	1.02±0.13			0.45±0.06		

注：SNAI1 为 Snail 家族转录抑制因子 1

患者预后不良敏感度、特异度及 *AUC* 均高于单独 SNAI1 及 miR-153-3p，见表 3。

2.5　甲状腺癌预后不良危险因素分析　以 SNAI1 及 miR-153-3p 表达为自变量，预后状况为因变量，行多因素 Cox 回归分析，结果显示，SNAI1 表达≥0.97、miR-153-3p 表达≤0.48 均为甲状腺癌预后不良的独立危险因素（均 $P < 0.05$），见表 4。

2.6　SNAI1、miR-153-3p 表达与甲状腺癌患者 5 年生存率分析　观察组术后 SNAI1 表达≥0.97 且 miR-153-3p 表达≤0.48 患者 21 例，5 年后存活 13 例，死亡 8 例；观察组术后 SNAI1 表达＜ 0.97 或 miR-153-3p ＞ 0.48 患者 72 例，5 年后存活 63 例，死亡 9 例。SNAI1≥0.97 且 miR-153-3p≤0.48 患者 5 年生存率显著低于 SNAI1 表达＜ 0.97 或 miR-153-3p ＞ 0.48 患者（χ^2=5.51，$P < 0.05$）。

3　讨论

EMT 可为上皮细胞获得间充质细胞表型，会增加细胞迁移及侵袭能力，增强肿瘤干细胞特性、抑制细胞凋亡及衰老并促进肿瘤细胞产生免疫逃逸，在恶性肿瘤迁移及侵袭发生远处转移中发挥重要作用[7]。SNAI1 可通过锌指结构域特异性地抑制 *CDH1* 基因表达，促进 EMT 导致肿瘤细胞侵袭及迁移能力增加而发生转移[8]。SNAI1 在恶性肿瘤中表达上调，与其发病机制及远处转移密切相关，可为病情及预后评估提供客观证据[9]。SNAI1 的表达与甲状腺 TNM 分期系统关系密切。研究显示诊断为 I ～ II 期甲状腺乳头状癌患者癌组织 SNAI1 表达显著高于甲状腺良性疾病，在 III ～ IV 期中增高达 15 倍以上[10]。本研究结果显示，甲状腺癌患者癌组织 SNAI1 表达显著增高且与 TNM 分期等临床病理特征密切相关，进一步发现 SNAI1 高表达为甲状腺癌预后不良的危险因素，表明 SNAI1 为甲状腺癌病情及预后评估的潜在标志物。

miR-153-3p 在细胞增殖、凋亡等过程中发挥重要作用[11]。此外，miR-153-3p 通过多种信号通路作用机制参与恶性肿瘤的发病机制，同时与其病情及预后存在关联[12]。研究证实，miR-153-3p 在恶性肿瘤中主要表现为抑癌基因功能，其表达降低可促进恶性肿瘤发生发展，为其预后不良的危险因素[13]。Deng 等[14]细胞实验发现 miR-153-3p 在非小细胞肺癌细胞中下调，miR-153-3p/ROCK1 轴参与促进上皮间质转化信号通路并调节肺癌细胞的恶性生物学行为。Gilyazova 等[15]发现前列腺癌中 miR-153-5p 水平显著降低且与病情及预后相关，可为其病情及预后评估提供较高的临床价值。本研究结果显示，甲状腺癌患者癌组织中 miR-153-3p 表达显著降低且与 TNM 分期等临床病理特征密切相关，进一步发现 miR-153-3p 低表达为甲状腺癌预后不良的危险因素，提示 miR-153-3p 在甲状腺癌病情及预后评估中具有一定价值。

目前临床上甲状腺癌患者预后评估、诊疗方案制定及调整指标主要为影像学检查及病理检测，存在可重复性差、效能低及受检测机器精度影响等缺点。随着基因检测技术的更新，以其敏感度及特异度高而适用于甲状腺癌病情及预后评估，但存在检测费效比高等缺点[16-17]。研究发现，基因水平 mRNA 检测因 PCR 扩增具有倍增放大作用，其敏感度及特异度高于传统的蛋白检测[18]。本研究结果显示，SNAI1 联合 miR-153-3p 在甲状腺癌患者预后不良预测中的效能均高于单独 SNAI1 及 miR-153-3p，临床应将 SNAI1 与 miR-153-3p 两者动态有机结合以提高其检测效能。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

表 3　联合检测 SNAI1 与 miR-153-3p 预测甲状腺癌预后不良效能分析

指标	敏感度	特异度	*AUC*	*SE* 值（95%*CI*）	约登指数
SNAI1	0.739	0.698	0.764	0.081（0.601 ～ 0.927）	0.437
miR-153-3p	0.718	0.681	0.752	0.077（0.565 ～ 0.939）	0.399
SNAI1 联合 miR-153-3p	0.861	0.884	0.905	0.104（0.579 ～ 1.231）	0.745

注：SNAI1 为 Snail 家族转录抑制因子 1

表 4　甲状腺癌患者预后不良危险因素分析

变量	*β* 值	*SE* 值	Wald χ^2 值	*P* 值	*OR* 值（95%*CI*）
SNAI1 表达≥0.97	1.147	0.105	15.45	＜ 0.05	3.149（1.256 ～ 5.042）
miR-153-3p 表达≤0.48	1.023	0.092	14.68	＜ 0.05	2.782（1.211 ～ 4.353）

注：SNAI1 为 Snail 家族转录抑制因子 1

作者贡献声明 钱朦敖：实验操作、论文撰写；姚旭枫：数据整理、统计学分析；钱晓宇：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] ZHANG L Z, FENG Q Q, WANG J F, et al. Molecular basis and targeted therapy in thyroid cancer: Progress and opportunities[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(4): 188928.

[2] HU Y, XU R T, MA J X, et al. Curcumol enhances cisplatin sensitivity of gastric cancer: Involvement of microRNA-7 and the nuclear factor-kappa B/snail family transcriptional repressor 1 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 11668-11683.

[3] JIN X, FU C L, QI J H, et al. Revolutionary multi-omics analysis revealing prognostic signature of thyroid cancer and subsequent in vitro validation of SNAI1 in mediating thyroid cancer progression through EMT[J]. Clin Exp Med, 2024, 24(1): 127.

[4] BERTOLI G, PANIO A, CAVA C, et al. Secreted miR-153 controls proliferation and invasion of higher gleason score prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6339.

[5] JIA Z W, TANG X F, ZHANG X C, et al. miR-153-3p attenuates the development of gastric cancer by suppressing SphK2[J]. Biochem Genet, 2022, 60(5): 1748-1761.

[6] DENG X Z, GUO B M, FAN Y B. miR-153-3p suppresses cell proliferation, invasion and glycolysis of thyroid cancer through inhibiting E3F3 expression[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 519-529.

[7] LIU X, WANG X, YANG Q X, et al. Th17 cells secrete TWEAK to trigger epithelial-mesenchymal transition and promote colorectal cancer liver metastasis[J]. Cancer Res, 2024, 84(8): 1352-1371.

[8] DONG B, WU Y D. Epigenetic regulation and post-translational modifications of SNAI1 in cancer metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11062.

[9] ZHANG X L, LUO Y, CEN Y, et al. MACC1 promotes pancreatic cancer metastasis by interacting with the EMT regulator SNAI1[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11): 923.

[10] WIECZOREK-SZUKALA K, LEWINSKI A. The role of snail-1 in thyroid cancer-what we know so far[J]. J Clin Med, 2021, 10(11): 2324.

[11] DONG X L, WANG H, ZHAN L P, et al. miR-153-3p suppresses the differentiation and proliferation of neural stem cells via targeting GPR55[J]. Aging, 2023, 15(16): 8518-8527.

[12] CAO H L, ZHANG P, YU H, et al. Extracellular vesicles-encapsulated miR-153-3p potentiate the survival and invasion of lung adenocarcinoma[J]. Mol Cells, 2022, 45(6): 376-387.

[13] RAHMAN K U, YANG S, AZAM N, et al. miR-153-3p modulates the breast cancer cells' chemosensitivity to doxorubicin by targeting KIF20A[J]. Cancers, 2023, 15(6): 1724.

[14] DENG Y X, XUE R Y, PATEL N, et al. Serum extracellular nanovesicles miR-153-3p to identify micronodular lung cancer from sub-centimeter lung nodules[J]. J Biomed Nanotechnol, 2022, 18(3): 705-717.

[15] GILYAZOVA I, IVANOVA E, SINELNIKOV M, et al. The potential of miR-153 as aggressive prostate cancer biomarker[J]. Noncoding RNA Res, 2023, 8(1): 53-59.

[16] DING Z X, WANG P L, LI Z R, et al. Sulfur dots/Au@Ag nanorods array-based polarized ECL sensor for the detection of thyroid cancer biomarker[J]. Talanta, 2023, 265: 124925.

[17] 张海姣,兰丽珍.甲状腺癌分子标志物的研究进展[J].安徽医药,2023,27(5):875-879.

[18] 许坤明,刘香,朱凯,等.食管鳞状细胞癌中CD88表达及其与上皮-间质转化的关系[J].临床与实验病理学杂志,2024,40(6):615-620.

收稿日期：2025-05-21

（本文编辑：钟美春）

· 编读往来 ·

关于论文写作中的作者署名

1 署名的意义 (1)标明论文的责任人，文责自负。(2)医学论文是医学科技成果的总结和记录，是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶，也是作者对医学事业作出的贡献，并以此获得社会的尊重和承认的客观指标，是应得的荣誉，也是论文排版权归作者的一个声明。(3)作者署名便于编辑、读者与作者联系，沟通信息，互相探讨，共同提高。作者姓名在文题下按序排列，排序应在投稿时确定，在编排过程中不应再做更改；作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

2 作者应具备下列条件 (1)参与选题和设计，或参与资料的分析和解释者。(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3)能对编辑部的修改意见进行核修，在学术界进行答辩，并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者，仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。对文章中的各主要结论，均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定，如在来稿中未特殊标明，则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时，在论文首页脚注通信作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者，应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位，于文末列整理者姓名，并于论文首页脚注通信作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列1位，由投稿者决定。

本刊编辑部