

肿瘤的实验室检测专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.01.003

肾透明细胞癌患者 SALL4、Bmi-1 蛋白水平及其与上皮-间质转化的关系*

陈敏¹, 许丹妮², 吴仁正¹, 夏威夷^{1△}

海南医科大学第一附属医院:1. 检验科;2. 肿瘤内科, 海南海口 570102

摘要:目的 探讨肾透明细胞癌患者婆罗双树样基因 4(SALL4)、B 细胞特异性莫洛尼氏白血病病毒插入位点 1(Bmi-1)蛋白水平及其与上皮-间质转化(EMT)的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2024 年 3 月该院肿瘤内科收治的手术治疗后的 87 例肾透明细胞癌患者作为研究对象。采用免疫组织化学法(简称免疫组化)检测患者癌组织及癌旁组织中 EMT 标志物(E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白)蛋白表达情况,并计算染色评分。采用蛋白质免疫印迹法检测患者癌组织及癌旁组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白及 EMT 标志物蛋白水平。依据所有患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平的均值,将患者分为高 SALL4 水平组($\geq$ 均值)与低 SALL4 水平组($<$ 均值)、高 Bmi-1 水平组($\geq$ 均值)与低 Bmi-1 水平组($<$ 均值)。采用 Pearson 相关分析肾透明细胞癌患者癌组织中 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白与 SALL4、Bmi-1 蛋白水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白对肾透明细胞癌患者发生 EMT 的预测价值。比较不同 SALL4、Bmi-1 水平患者 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白水平的差异。结果 免疫组化检测结果显示,患者癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分、蛋白表达阳性率均低于癌旁组织($P<0.001$),N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白表达阳性率均高于癌旁组织($P<0.001$)。蛋白质免疫印迹法检测结果显示,患者癌组织中 E-钙黏蛋白水平低于癌旁组织($P<0.001$),N-钙黏蛋白、波形蛋白、SALL4 蛋白、Bmi-1 蛋白水平均高于癌旁组织($P<0.001$)。Pearson 相关分析结果显示,肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平与 E-钙黏蛋白水平均呈负相关($r=-0.656, -0.654, P<0.001$),与 N-钙黏蛋白、波形蛋白水平均呈正相关($r=0.636, 0.635, 0.668, 0.674, P<0.001$)。高 SALL4 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均低于低 SALL4 水平组,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均高于低 SALL4 水平组,差异均有统计学意义($P<0.05$);高 Bmi-1 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均低于低 Bmi-1 水平组,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均高于低 Bmi-1 水平组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。发生 EMT 组癌组织 SALL4、Bmi-1 蛋白水平均高于未发生 EMT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白联合预测肾透明细胞癌患者发生 EMT 的曲线下面积(AUC)为 0.849,大于二者单独预测的 AUC(0.700、0.724),差异均有统计学意义($Z=3.121, 3.014, P<0.05$)。结论 肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平均明显升高,且与 EMT 的发生均有关,提示 SALL4、Bmi-1 蛋白可能是肾透明细胞癌进展的重要靶点。

关键词:肾透明细胞癌; 婆罗双树样基因 4; B 细胞特异性莫洛尼氏白血病病毒插入位点 1; 上皮-间质转化
中图分类号:R737.11;R446.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)01-0013-07

Levels of SALL4 and Bmi-1 protein in patients with renal clear cell carcinoma and their relationship with epithelial-mesenchymal transition*

CHEN Min¹, XU Danni², WU Renzheng¹, XIA Weiyi^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, 2. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570102, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels of sala-like gene 4 (SALL4) and B cell-specific moloney leukemia virus insertion site 1 (Bmi-1) protein in patients with renal clear cell carcinoma and their relationship with epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Methods** A total of 87 patients with renal clear cell carcinoma after surgical treatment admitted to the Department of Oncology of the hospital from March 2020 to March 2024 were selected as the research objects. The protein expression of EMT markers (E-cadherin, N-cad-

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(19A200504);海南医科大学学术提升支撑计划(XSTS2025112)。

作者简介:陈敏,男,主管技师,主要从事肿瘤标志物相关方向的研究。△ 通信作者, E-mail:xiaweiyi1981@163.com。

引用格式:陈敏,许丹妮,吴仁正,等.肾透明细胞癌患者 SALL4、Bmi-1 蛋白水平及其与上皮-间质转化的关系[J].检验医学与临床,2026,23(1):13-19.

herin, vimentin) in cancer tissues and adjacent tissues of patients was detected by immunohistochemistry (referred to as immunohistochemistry), and the staining score was calculated. The protein levels of SALL4, Bmi-1 and EMT markers in cancer tissues and adjacent tissues were detected by Western blotting. According to the mean value of SALL4 and Bmi-1 protein levels in cancer tissues of all patients, the patients were divided into high SALL4 level group ($\geq$ mean value) and low SALL4 level group ($<$ mean value), high Bmi-1 level group ($\geq$ mean value) and low Bmi-1 level group ($<$ mean value). Pearson correlation was used to analyze the correlation between E-cadherin, N-cadherin, vimentin and SALL4, Bmi-1 protein levels in cancer tissues of patients with renal clear cell carcinoma. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of SALL4 and Bmi-4 protein in cancer tissues for EMT in patients with renal clear cell carcinoma. The differences of E-cadherin, N-cadherin and vimentin levels in patients with different SALL4 and Bmi-4 levels were compared. **Results** The results of immunohistochemical detection showed that the immunohistochemical staining score and positive rate of protein expression of E-cadherin in cancer tissues were lower than those in adjacent tissues ($P < 0.001$), and the immunohistochemical staining score and positive rate of protein expression of N-cadherin and vimentin were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.001$). The results of Western blotting showed that the level of E-cadherin protein in cancer tissues was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.001$), and the levels of N-cadherin, vimentin, SALL4 protein and Bmi-1 protein were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that the protein levels of SALL4 and Bmi-1 in renal clear cell carcinoma tissues were negatively correlated with the levels of E-cadherin ($r = -0.656, -0.654, P < 0.001$), and positively correlated with the levels of N-cadherin protein and vimentin ($r = 0.636, 0.635, 0.668, 0.674, P < 0.001$). The immunohistochemical staining scores and levels of E-cadherin in cancer tissues of high SALL4 level group were lower than those of low SALL4 level group, and the immunohistochemical staining scores and protein levels of N-cadherin and vimentin in cancer tissues of high SALL4 level group were higher than those of low SALL4 level group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The immunohistochemical staining score and protein level of cancer tissue protein in the high Bmi-1 level group were lower than those in the low Bmi-1 level group, and the immunohistochemical staining score and protein level of N-cadherin and vimentin were higher than those in the low Bmi-1 level group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The protein levels of SALL4 and Bmi-1 from cancer tissue in the EMT group were higher than those in the non-EMT group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of SALL4 and Bmi-1 protein combined in cancer tissues to predict EMT in patients with renal clear cell carcinoma was 0.849, which was greater than the AUC of SALL4 and Bmi-1 protein predicted alone (0.700, 0.724), and the differences were statistically significant ($Z = 3.121, 3.014, P < 0.05$). **Conclusion** The protein levels of SALL4 and Bmi-1 in renal clear cell carcinoma tissues are significantly increased, and they are related to the occurrence of EMT, suggesting that SALL4 and Bmi-1 protein may be important targets for the progression of renal clear cell carcinoma.

Key words: renal clear cell carcinoma; sala-like gene 4; B-cell-specific moloney leukemia virus insertion site 1; epithelial-mesenchymal transition

肾透明细胞癌是最常见的肾细胞癌类型之一, 手术治疗后其复发率高于非肾透明细胞癌患者^[1]。上皮-间质转化(EMT)在多种恶性上皮性细胞瘤病情进展中均起重要作用, 可能会加速肿瘤形成^[2-3]。在肺癌、膀胱癌等上皮细胞恶性肿瘤中, EMT 均已被证明参与疾病进展及治疗后复发过程^[4-6]。婆罗双树样基因 4(SALL4)作为一种转录因子, 在调节肿瘤细胞增殖、凋亡过程中具有重要生物学作用。既往有研究提示, SALL4 下调会诱导人白血病细胞大量凋亡、乳腺癌细胞周期停滞, 进而抑制肿瘤细胞生长^[7-8]。与 SALL4 类似, B 细胞特异性莫洛尼氏白血病病毒插入位

点 1(Bmi-1)在宫颈癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中均有不同程度的表达上调, 被认为与肿瘤浸润、转移均存在明显相关性^[9]。但目前临床尚缺乏关于 SALL4、Bmi-1 在肾透明细胞癌中的表达特征及与 EMT 的相关性研究。基于此, 本研究旨在探讨肾透明细胞癌患者 SALL4、Bmi-1 蛋白水平及其与 EMT 的关系, 为未来肾透明细胞癌患者的预后评估、疾病治疗提供新的靶点。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2024 年 3 月本院肿瘤内科收治的手术治疗后的 87 例肾透明细胞癌

患者作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均经过病理检查确诊为肾透明细胞癌;(2)既往无化疗或放疗史,未接受过肾移植手术治疗^[10]。排除标准:(1)不符合手术治疗指征;(2)无法获取病理组织标本;(3)合并其他原发性恶性肿瘤;(4)临床资料缺失或实验室检查结果缺失。87 例患者中男 55 例,女 32 例;年龄 30~61 岁,平均(44.9±6.4)岁;有吸烟史 40 例;合并高血压 29 例;合并糖尿病 25 例;根治性肾切除术 38 例,肾部分切除术 49 例;T1 期 76 例,T2 期 7 例,T3 期 4 例。所有患者在手术后均保留病理组织标本和癌旁组织标本待后续检测使用。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2020-KYL-036)。

1.2 方法

1.2.1 EMT 标志物 采用免疫组织化学法(简称免疫组化)检测肾透明细胞癌患者癌组织及癌旁组织中 EMT 标志物(E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白)蛋白表达,并计算染色评分。所有患者组织标本均经过固定、取材、脱水、石蜡包埋等过程处理得到组织蜡块。将组织蜡块切片后常规进行脱蜡、水化、抗原修复、滴加过氧化氢等步骤,室温下静置后采用磷酸盐缓冲液冲洗。分别使用艾博抗(上海)贸易有限公司的兔抗人 E-钙黏蛋白抗体(货号:ab314063)、兔抗人 N-钙黏蛋白抗体(货号:ab76011)、兔抗人波形蛋白抗体(货号:ab92547)与组织标本在 37℃下孵育 60 min,滴加小鼠抗兔二抗(货号:ab99757)并在室温下孵育 20 min。在处理标本中滴加 DAB 显色液[艾博抗(上海)贸易有限公司,货号:ab64238]染色,观察各组织染色程度。组织标本均通过半定量计数法评分^[11]:(1)染色强度无染色计 0 分,低等强度染色计 1 分,中等强度染色计 2 分,强染色计 3 分;(2)染色范围:<5% 计 0 分,5%~<25% 计 1 分,25%~<75% 计 2 分,≥75%计 3 分。组织染色强度评分与染色范围评分之和为该标本的最终免疫组化染色评分,总分为 0~6 分。根据最终免疫组化染色评分结果判定蛋白表达阴性、阳性:总分≤2 分为阴性,总分>2 分为阳性。其中癌组织 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分低于癌旁组织评分中位数且 N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分高于癌旁组织评分中位数时定义

为发生 EMT,纳入发生 EMT 组,若不符合上述标准定义为未发生 EMT^[12],纳入未发生 EMT 组。

1.2.2 蛋白质免疫印迹法检测 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白及 SALL4、Bmi-1 蛋白水平 采用 BCA 蛋白检测试剂盒[艾博抗(上海)贸易有限公司,货号:ab102536]定量检测癌组织及癌旁组织总蛋白水平,通过 SDS-PAGE 凝胶电泳法将蛋白转移至 PVDF 膜上并进行蛋白质免疫印迹分析。E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白抗体与 1.2.1 相一致;另选择购自艾博抗(上海)贸易有限公司的小鼠抗人 SALL4 蛋白抗体(货号:ab57577)、兔抗人 Bmi-1 蛋白抗体(货号:ab32158)。所有蛋白均以 GAPDH 作为内参,以相对表达量评价各标志物蛋白水平。依据所有患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平的均值,将患者分为高 SALL4 水平组(≥均值)与低 SALL4 水平组(<均值)、高 Bmi-1 水平组(≥均值)与低 Bmi-1 水平组(<均值)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Pearson 相关分析肾透明细胞癌患者癌组织中 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、波形蛋白水平与 SALL4、Bmi-1 蛋白水平的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白对肾透明细胞癌患者发生 EMT 的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织及癌旁组织中 EMT 标志物免疫组化检测结果 免疫组化检测结果显示,患者癌组织中 E-钙黏蛋白染色评分、蛋白表达阳性率均低于癌旁组织($P<0.001$),N-钙黏蛋白、波形蛋白的染色评分及蛋白表达阳性率均高于癌旁组织($P<0.001$)。见表 1。

2.2 癌组织及癌旁组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白及 EMT 标志物蛋白水平比较 蛋白质免疫印迹法检测结果显示,患者癌组织中 E-钙黏蛋白水平低于癌旁组织($P<0.001$),N-钙黏蛋白、波形蛋白、SALL4 蛋白、Bmi-1 蛋白水平均高于癌旁组织($P<0.001$)。见表 2。

表 1 癌组织及癌旁组织中 EMT 标志物免疫组化检测结果[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

组织	n	染色评分(分)			蛋白表达阳性		
		E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白	E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白
癌旁组织	87	5(5,6)	0(0,1)	0(0,0)	85(97.70)	2(2.30)	2(2.30)
癌组织	87	2(1,2)	3(3,4)	4(3,5)	7(8.05)	76(87.36)	82(94.25)
Z/ χ^2		11.683	12.225	12.218	140.326	127.247	147.302
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 癌组织及癌旁组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白及 EMT 标志物蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组织	<i>n</i>	E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白	SALL4 蛋白	Bmi-1 蛋白
癌旁组织	87	1.83±0.24	0.07±0.01	0.06±0.02	0.66±0.16	0.71±0.12
癌组织	87	0.54±0.16	1.24±0.17	1.30±0.22	1.82±0.20	1.74±0.22
<i>t</i>		41.995	−63.788	−51.689	−42.299	−38.984
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平与 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示,肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平与 E-钙黏蛋白水平均呈负相关,与 N-钙黏蛋白、波形蛋白水平均呈正相关($P<0.01$)。见表 3。

2.4 低 SALL4 水平组和高 SALL4 水平组癌组织 EMT 标志物免疫组化染色评分及蛋白水平比较 以癌组织中 SALL4 蛋白水平均值(1.82)作为最佳截断值将肾透明细胞癌患者分为高 SALL4 水平组(50 例)和低 SALL4 水平组(37 例)。高 SALL4 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均低于低 SALL4 水平组,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均高于低 SALL4 水平组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 低 Bmi-1 水平组和高 Bmi-1 水平组癌组织 EMT 标志物免疫组化染色评分及蛋白水平比较 以癌组织中 Bmi-1 蛋白水平均值(1.74)作为最佳截断值将肾透明细胞癌患者分为高 Bmi-1 水平组(45 例)

和低 Bmi-1 水平组(42 例)。高 Bmi-1 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均低于低 Bmi-1 水平组,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均高于低 Bmi-1 水平组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.6 发生 EMT 组和未发生 EMT 组 SALL4、Bmi-1 蛋白水平比较 发生 EMT 组 55 例,未发生 EMT 组 32。发生 EMT 组 SALL4、Bmi-1 蛋白水平均明显高于未发生 EMT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 3 肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平与 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白水平的相关性

指标	SALL4 蛋白		Bmi-1 蛋白	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
E-钙黏蛋白	−0.656	<0.001	−0.654	<0.001
N-钙黏蛋白	0.636	<0.001	0.635	<0.001
波形蛋白	0.668	<0.001	0.674	<0.001

表 4 低 SALL4 水平组和高 SALL4 水平组癌组织 EMT 标志物免疫组化染色评分及蛋白水平比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	染色评分(分)			蛋白水平		
		E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白	E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白
低 SALL4 水平组	37	2(2,3)	3(2,3)	3(3,4)	0.67±0.12	1.10±0.12	1.09±0.13
高 SALL4 水平组	50	1(1,2)	4(3,5)	5(4,5)	0.43±0.10	1.35±0.11	1.46±0.13
<i>Z/t</i>		5.813	−7.499	−7.547	10.093	−9.647	−12.729
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 低 Bmi-1 水平组和高 Bmi-1 水平组癌组织 EMT 标志物免疫组化染色评分及蛋白水平比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	染色评分(分)			蛋白水平		
		E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白	E-钙黏蛋白	N-钙黏蛋白	波形蛋白
低 Bmi-1 水平组	42	2(2,2)	3(2,3)	3(3,4)	0.65±0.13	1.12±0.14	1.13±0.18
高 Bmi-1 水平组	45	1(1,2)	4(4,5)	5(4,5)	0.43±0.10	1.35±0.11	1.45±0.14
<i>Z/t</i>		5.539	−6.581	−6.969	8.867	−8.538	−9.609
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 发生 EMT 组和未发生 EMT 组 SALL4、Bmi-1 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SALL4 蛋白	Bmi-1 蛋白
发生 EMT 组	55	1.98±0.19	1.89±0.21
未发生 EMT 组	32	1.56±0.20	1.51±0.18
<i>t</i>		12.362	10.257
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.7 癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白对肾透明细胞癌患者发生 EMT 的预测价值 以肾透明细胞癌患者是否发生 EMT(是=1,否=0)作为状态变量,以癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白作为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白联合预测肾透明细胞癌患者发生 EMT 的曲线下面积(AUC)为 0.849,大于二者单独预测的 AUC(0.700、

0.724), 差异均有统计学意义($Z=3.121, 3.014, P=0.004, 0.006$)。见表 7、图 1。

表 7 癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白对肾透明细胞癌患者发生 EMT 的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
SALL4 蛋白	1.76	0.700(0.568~0.832)	87.45	67.78	0.552	<0.05
Bmi-1 蛋白	1.68	0.724(0.612~0.835)	85.58	70.11	0.557	<0.05
二者联合	—	0.849(0.759~0.938)	86.05	75.24	0.613	<0.05

注:—表示无数据。

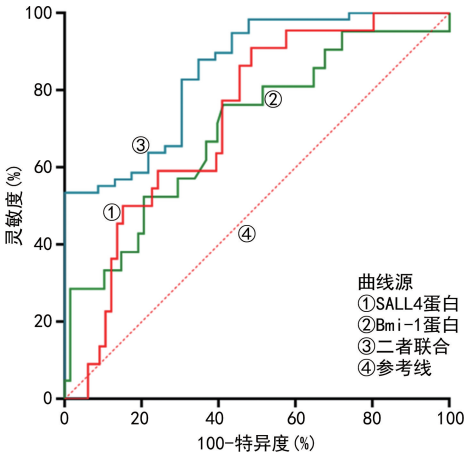


图 1 癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白预测肾透明细胞癌患者发生 EMT 的 ROC 曲线

3 讨 论

EMT 表型变化会导致上皮细胞形态、增殖和侵袭能力改变,与肿瘤的干细胞特性密切相关。既往有研究提示,EMT 在上皮细胞源性肿瘤的发生和转移中发挥重要作用^[13-14]。目前,临床主要通过检测 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和波形蛋白评估 EMT 的程度。EMT 会诱导细胞黏性丢失并抑制 E-钙黏蛋白表达,上调 N-钙黏蛋白和波形蛋白水平,在多种上皮源性肿瘤中,EMT 是恶性转化和转移的重要途径之一,在乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤中已被证实^[15-17]。

SALL4 最初被认为是生殖细胞肿瘤的特异性标志物,在肝癌、肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤中均发现 SALL4 水平变化,其与肿瘤发生、发展的相关性逐渐受到人们关注^[18-19]。有研究发现,SALL4 水平与胃癌患者淋巴结转移发生率密切相关^[20]。体外研究也发现,过表达 SALL4 会增强胃癌细胞的迁移能力,且该过程可能通过上调 N-钙黏蛋白表达及抑制 E-钙黏蛋白表达而实现,最终诱导胃癌细胞发生 EMT 并影响胃癌进展^[21]。尽管也有学者指出,SALL4 在肾透明细胞癌中与肿瘤进展及预后不良密切相关,但其表达特征及与肾透明细胞癌 EMT 是否相关仍有待进一步研究^[22]。本研究发现,肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4 蛋白水平明显升高,且 SALL4 蛋白水平与 E-钙黏蛋白水平呈负相关,与 N-钙黏蛋白、波形蛋白水平均呈正相关,提示 SALL4 可能与肾透明细胞癌的 EMT 过程密切相关。进一步以 SALL4 蛋白水平高

低分组研究发现,高 SALL4 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均明显降低,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均明显升高。上述结果与乳腺癌中 SALL4 特征类似,均说明 SALL4 是通过抑制 E-钙黏蛋白表达等诱导肿瘤细胞发生 EMT,进而间接参与恶性肿瘤的复发或转移。

Bmi-1 是一种重要的原癌基因,其与 C-myc 基因共同参与了非霍奇金淋巴瘤的形成,高表达 Bmi-1 的肿瘤细胞存在干细胞特性,能够使肿瘤细胞不断变异并导致病情加重^[23]。Bmi-1 还可以辅助癌细胞不断实行自我更新,既往研究还提示,Bmi-1 对于维持多种组织中的干细胞至关重要,其在不同类型的肾肿瘤中水平也存在一定差异。例如,在高度恶性的肾小细胞癌中 Bmi-1 存在表达缺失,但在肾透明细胞癌中表达特征尚不明确^[24]。本研究中肾透明细胞癌患者癌组织中 Bmi-1 蛋白水平明显升高,且 Bmi-1 蛋白水平与 E-钙黏蛋白水平呈负相关,与 N-钙黏蛋白、波形蛋白水平均呈正相关,提示 Bmi-1 蛋白可能影响肾透明细胞癌的 EMT 过程。进一步分析发现,高 Bmi-1 水平组癌组织中 E-钙黏蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均明显降低,N-钙黏蛋白、波形蛋白免疫组化染色评分及蛋白水平均明显升高,与既往研究中提出 Bmi-1 在高度恶性的肾小细胞癌中表达缺失的结论存在一定差异,提示 Bmi-1 可能与肾细胞癌的病理类型密切相关^[25]。同时,本研究结果显示,SALL4、Bmi-1 蛋白预测肾透明细胞癌发生 EMT 的 AUC 均 ≥ 0.700 ,提示上述指标确实与 EMT 的发生密切相关,且具有成为预测 EMT 发生的潜力。

既往有研究表明,在肿瘤转移过程中癌细胞可通过 EMT 获得迁移和侵袭能力,到达远处组织器官后又可通过从间质状态逆转为上皮状态(MET)而重新获得上皮细胞特性并实现定植和增殖^[26-27]。WANG 等^[28]指出,在唾液腺样囊性癌中 Bmi-1 过表达明显促进细胞迁移、侵袭及 EMT 相关蛋白的表达,而敲低 Bmi-1 则抑制 EMT 相关表型改变;XU 等^[29]则发现,在结直肠癌中 Bmi-1 通过上调 Snail 和激活蛋白激酶 B/GSK-3 通路促进 EMT,增强高转移性结直肠癌细胞的侵袭性,敲低 Bmi-1 则可逆转 EMT 表型并抑制肝转移。与上述肿瘤研究结果类似,本研究也发现,SALL4、Bmi-1 与肾透明细胞癌发生 EMT 密切相关,

可能对于肾透明细胞 MET 过程也具有一定的调控作用,即 SALL4 和 Bmi-1 可能通过调控 EMT 和 MET 转换影响肾透明细胞癌细胞的上皮或间质特性^[30]。基于上述推测,未来研究可在肾透明细胞癌细胞模型和动物模型中通过敲低或过表达 SALL4、Bmi-1 观察肿瘤细胞体内外的 EMT/MET 程度变化,以及对肿瘤转移和预后的影响,为未来肾透明细胞癌的靶向治疗提供更精准的理论依据。

综上所述,关于 SALL4、Bmi-1 在肾透明细胞癌发生和发展中的具体机制仍有待于通过构建细胞模型、动物模型在体外进行更深入的研究。本研究发现,肾透明细胞癌患者癌组织中 SALL4、Bmi-1 蛋白水平均明显升高,且与 EMT 的发生均有关,提示 SALL4、Bmi-1 可能是肾透明细胞癌进展的重要靶点。

参考文献

- [1] GOLIJANIN B, MALSHY K, KHALEEL S, et al. Evolution of the HIF targeted therapy in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 121: 102645.
- [2] 李雅倩, 罗新鹏, 李宇轩, 等. 肿瘤转移中 EMT 的作用及其调控网络[J]. *生命的化学*, 2024, 44(1): 64-72.
- [3] TAKI M, ABIKO K, UKITA M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4669-4679.
- [4] 潘琦璐, 马礼兵. 上皮-间质转化在恶性肿瘤发病和侵袭转移中的作用研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(17): 2443-2447.
- [5] SINGH D, SIDDIQUE H R. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer progression: unraveling the immunosuppressive module driving therapy resistance[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(1): 155-173.
- [6] 张丽瑾, 罗梦珺, 陈涛, 等. 上皮-间质转化在肝癌中的作用及中药干预的研究进展[J]. *生命的化学*, 2022, 42(2): 332-337.
- [7] ABOUELNAZAR F A, ZHANG A A, WANG M Y, et al. The new advance of SALL4 in cancer: function, regulation, and implication[J]. *J Clin Lab Anal*, 2023, 37(9/10): e24927.
- [8] ABOUELNAZAR F A, ZHANG X, ZHANG J, et al. SALL4 promotes angiogenesis in gastric cancer by regulating VEGF expression and targeting SALL4/VEGF pathway inhibits cancer progression[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 149.
- [9] XU J, LI L, SHI P F, et al. The crucial roles of Bmi-1 in cancer: implications in pathogenesis, metastasis, drug resistance, and targeted therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8231.
- [10] 张凯, 朱刚. 2020 版 EAU 肾细胞癌诊疗指南更新解读之二[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(8): 578-580.
- [11] CHEN J Y, YAO C L, QIAO N, et al. Development and validation of a PBRM1-associated immune prognostic model for clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(19): 6590-6609.
- [12] 李壮, 周欣悦, 刘夏阳. 肿瘤微环境对肿瘤细胞上皮-间质转化的多重作用研究进展[J]. *预防医学*, 2023, 35(10): 866-870.
- [13] ZHAO Q, LIU T Z, HONG B A, et al. Vascular endothelial growth inhibitor, a cytokine of the tumor necrosis factor family, is associated with epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(10): 727-733.
- [14] ABDOLAH M, TALKHOUNCHE P G, NAZARI M H D, et al. Functional enrichment analysis of tumor microenvironment-driven molecular alterations that facilitate epithelial-to-mesenchymal transition and distant metastasis[J]. *Bioinform Biol Insights*, 2024, 18: 11779322241227722.
- [15] GONCHAROV A P, VASHAKIDZE N, KHARAISHVILI G. Epithelial-mesenchymal transition: a fundamental cellular and microenvironmental process in benign and malignant prostate pathologies[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(2): 418.
- [16] 张泽霖, 全溪铷, 吴容浦, 等. E-cadherin 相关性前列腺癌上皮-间质转化调控机制的研究进展[J]. *中国男科学杂志*, 2020, 34(1): 76-80.
- [17] 杨玉帛, 冯德超, 王晓明, 等. 膀胱癌上皮间质转化的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(11): 919-924.
- [18] SHAO M, ZHANG J Y, ZHANG J H, et al. SALL4 promotes gastric cancer progression via hexokinase II mediated glycolysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 188.
- [19] DU W J, NI L, LIU B J, et al. Upregulation of SALL4 by EGFR activation regulates the stemness of CD44-positive lung cancer[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(4): 36.
- [20] REN L, DENG H, JIANG Y, et al. Dual-regulated mechanism of EZH2 and KDM6A on

- SALL4 modulates tumor progression via Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(4): 1292-1305.
 - [21] ZHANG X, ZHANG P, SHAO M, et al. SALL4 activates TGF- β /SMAD signaling pathway to induce EMT and promote gastric cancer metastasis[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 4459-4470.
 - [22] 孙进波. SALL4 在肾透明细胞癌恶性行为中的作用及机制研究[D]. 西安: 空军军医大学, 2020.
 - [23] SAHARA S, WARNER K A, HERZOG A E, et al. Therapeutic inhibition of Bmi-1 ablates chemoresistant cancer stem cells in adenoid cystic carcinoma[J]. Oral Oncol, 2023, 142: 106437.
 - [24] ZHOU Y Z, ZHU J F, ZHANG H. Correlations between C-myc expression, BMI-1 expression, and vaginal microecology with HPV-DNA load in patients with different cervical lesions[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(6): 2544-2553.
 - [25] LIU J H, BAO J, ZHANG W J, et al. The potential of visceral adipose tissue in distinguishing clear cell renal cell carcinoma from renal angiomyolipoma with minimal fat[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 8907-8914.
 - [26] THIERY J P, SHENG G J, SHU X D, et al. How studies in developmental epithelial-mesenchymal transition and mesenchymal-epithelial transition inspired new research paradigms in biomedicine[J]. Development, 2024, 151(3): dev200128.
 - [27] 杨俊杰. 基于 TCGA 数据库及 EMT 相关基因建立肾透明细胞癌预后预测模型[D]. 大连: 大连医科大学, 2023.
 - [28] WANG R Y, ZHU F Y, GAO G L, et al. B-cell specific Moloney murine leukemia virus insertion site 1 contributes to invasion, metastasis, and poor prognosis in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. J Dent Sci, 2024, 19(1): 21-31.
 - [29] XU Z Y, ZHOU Z H, ZHANG J, et al. Targeting BMI-1-mediated epithelial-mesenchymal transition to inhibit colorectal cancer liver metastasis[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(5): 1274-1285.
 - [30] HODEIB H, EL AMROUSY D, YOUSSEF A, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children and SALL4 and BMI-1 gene expression[J]. Pediatr Res, 2023, 94(4): 1510-1515.
- (收稿日期: 2025-06-17 修回日期: 2025-09-28)
(编辑: 陈秋莲)
-
- (上接第 12 页)
- [22] LI X L, HUAI Q, ZHU C, et al. GDF15 ameliorates liver fibrosis by metabolic reprogramming of macrophages to acquire anti-inflammatory properties[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023, 16(5): 711-734.
 - [23] 艾郁葱, 闫光志. 生长分化因子 15 沉默抑制人肝癌 HepG2 增殖及迁移作用研究[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(9): 1088-1091.
 - [24] 高超, 郑晨. 血清 GDF-15、CTCs 在肝细胞癌患者中的表达及与预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(7): 951-956.
 - [25] 慕喜喜, 李静, 张玄, 等. 血清长链非编码 RNA 肺癌相关转录本 1、微 RNA-514b-3p、甲胎蛋白检测对早期肝癌根治术后复发的预测价值分析[J]. 安徽医药, 2024, 28(9): 1856-1861.
 - [26] 蒋富强, 解鹏, 张嘉诚, 等. 血清 FGF19、GDF15 对肝癌介入治疗患者预后的评估价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(2): 203-207.
 - [27] 张黎然, 刘媛, 王珍子. GDF15、miR-122、AFP 和 PIVKA-II 联合评估在 HBV 感染肝硬化患者肝细胞癌发生风险中的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(2): 121-126.
 - [28] CHANG J S, AHN J H, KIM M Y, et al. Elevated serum growth differentiation factor 15 and decorin predict the fibrotic progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 27527.
 - [29] 孙勇, 赵爱祥, 周兵. 腹腔镜肝切除术对原发性肝癌患者肝功能、血清 CD73 和血清性别决定区 Y 框蛋白 9 的影响[J]. 中国内镜杂志, 2024, 30(10): 30-36.
 - [30] 高正兴, 郝金利, 刘鹏, 等. 超声心动图联合血清 cTnI、GDF-15 检测对老年乳腺癌患者术后化疗心脏损伤的评估价值[J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(3): 258-262.
 - [31] 林孔英, 林佳, 赖子森, 等. 肝细胞癌靶向联合免疫转化序贯肝切除术后辅助治疗预后分析的多中心研究[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(1): 103-112.
- (收稿日期: 2025-07-02 修回日期: 2025-09-22)
(编辑: 陈秋莲)