

· 综 述 ·

Sox2 参与恶性肿瘤生物学行为调控的研究进展

许森林 综述;余时沧,卞修武[△]审校

(第三军医大学第一附属医院病理科,重庆 400038)

关键词: Sox2; 恶性肿瘤; 生物学行为

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.15.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)15-1543-03

Sox(sry-related high-mobility-group box-containing) 基因家族最早由 Gubbay 等^[1] 在 Y 染色体缺失的小鼠内发现。该基因家族分布广泛,迄今为止,在果蝇、鸟类、鱼类、爬行类、哺乳类以及人类等生物物种体内已发现有超过 30 种该家族的基因或基因片段存在。主要编码一组进化上高度保守、结构上与 SRY/sry(哺乳动物性别决定基因)相关的核转录因子。根据其染色体组成和基因序列的相似性可以分为 10 个亚群,主要包括 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J 等。所编码的蛋白参与了早期胚胎形成与发育、神经发育、性别决定、细胞命运决定乃至肿瘤发生等重要的生物学过程^[2-5]。研究中发现,Sox 基因家族成员之一的 Sox2 基因对维持胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)的全能性发挥了关键作用。结果显示,Sox2 协同 NANOG、OCT3/4 (Octamer-binding transcription factor-3/4) 在维持胚胎干细胞自我更新中发挥重要的作用。同时联合 KLF4、C-myc 等基因在诱导成纤维细胞向多能干细胞转化过程中也扮演了主要的角色^[6-8]。Sox2 基因的突变和表达异常与肿瘤的发生、发展、衍进以及其他恶性生物学行为息息相关。因此,本文综述了近年来 Sox2 基因在生物发育以及在肿瘤发生、发展、侵袭、衍进等生物学行为方面发挥关键作用的研究进展,以期对以后该领域的研究提供重要的参考依据。

1 Sox2 基因与生物发育

早期在对小鼠胚胎发育的研究中发现,Sox2 参与了早期胚胎的发生,同时,Sox2 的缺失会影响受精卵的着床,最后导致胚胎的死亡^[9]。Wegner^[10] 在对小鼠、爪蟾、鸡胚发育研究中发现,Sox2 在早期神经管和神经板中广泛表达,它可以促进神经细胞的分化,在成熟的神经组织中常常不表达,因此,其可以作为神经干细胞的重要标记基因。有研究发现,Sox2 同 Sox1、Sox3 以及转录因子 Pax6 蛋白协同作用,对晶状体发育过程的调控发挥重要的生物学功能^[11-12]。除此之外,Sox2 在维持食管发育、促进肺支气管基底细胞分化等过程中也发挥了重要作用。在对人脑神经干细胞标记物的研究中发现,通过腺病毒携带增强型绿色荧光蛋白 (enhanced green fluorescence protein, EGFP) 转染 Sox2 增强子以后,Sox2 高表达的脑神经上皮细胞可以更好地维持细胞的有丝分裂能力,并且能在体外长期传代,而 Sox2 低表达的神经上皮细胞却没有上述功能。这主要是因为 Sox2 的持续高表达可以更好地维持染色体端粒酶的活性和稳定性。在该研究中还发现,Sox2 的高表达可以激活如 Wnt、NOTCH 等信号通路。这些对维持神经上皮细胞的干性和自我更新能力都发挥了重要的生物学作用^[13]。同时,另一研究小组发现,表皮生长因子受体(epidermal growth factor re-

ceptor, EGFR) 介导的信号通路可以促进 Sox2 的表达,并且 Sox2 可以进一步上调 EGFR 的表达,这样就可以形成一种正反馈通路。该通路对调控神经前体细胞的自我更新也是至关重要的^[14]。当然,Sox2 基因的突变或者缺失同样与某些疾病相关联,例如,该基因的突变可以导致 MCOPS3(microphthalmia syndrome 3) 综合征的发生^[15]。

2 Sox2 与肿瘤

Sox 基因家族中的 Sox3 基因的突变和异常表达将导致鸡胚纤维母细胞的癌变。这是较早发现 Sox 基因有致瘤作用的研究。随着对该基因家族生物学功能的深入研究。人们发现,作为 Sox 基因家族 B 亚群的 Sox2 基因在多种肿瘤的发生、衍进以及恶性转化等生物学行为中发挥了关键作用。

2.1 Sox2 与肿瘤的增殖分化相关 (1) 在对恶性胶质瘤的研究中发现,恶性胶质瘤作为发生在人脑组织中恶性程度较高、预后极差的脑肿瘤,其主要原因是部分胶质瘤细胞高表达一些神经干细胞相关基因,比如核转录因子 Sox2,该基因在恶性胶质瘤普遍高表达,其阳性表达率为 6%~66%,而在正常脑组织中低表达,Sox2 的表达下调或沉默能显著降低胶质瘤细胞的增殖和成瘤能力^[16-17]。在对食道鳞状细胞癌和肺鳞状细胞癌的研究中发现,染色体 3q26.33 位置存在显著的基因组扩增,该位段主要包括转录因子 Sox2,它驱动了食道和肺鳞状细胞癌的形成,在维持鳞状上皮多潜能性以及肺支气管上皮向鳞状上皮化生过程中起了重要作用。并且通过 RNAi 实验研究发现,Sox2 对食道和肺上皮细胞的增殖和悬浮生长培养至关重要,主要是由于 Sox2 可以协同成纤维细胞生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2) 发挥作用,共同维持肺上皮细胞的永生^[18]。同时也有研究发现,肺低分化的鳞状细胞癌高表达 Sox2,它能使体外裸鼠移植瘤的组织学类型向基底细胞样鳞癌转化。Sox2 的高表达,导致肺支气管上皮失去了分化能力,促进了肿瘤的形成,其高表达同样使得晚期低分化的肺鳞状细胞癌失去了分化的能力,维持干样细胞的表型,表现出高度恶性的生物学特性^[19]。不仅如此,Sox2 在部分肺腺癌中也呈高表达,在小鼠发育过程中和成年以后能高表达 Sox2 的动物模型中发现,这些小鼠的支气管上皮会异常增生,并有 50% 会形成肿瘤。所形成的肿瘤中,虽有部分会表现为腺癌的组织学形态,但均会表达鳞状细胞癌的标记物 P63,这说明 Sox2 参与诱导了细胞表型的转分化^[20]。(2) Sox2 参与肿瘤发生过程中所扮演的角色也有不同的研究结果。有研究发现,Sox2 基因通过协同 β -catenin 作用,可以共同上调细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1) 的表达,激活细胞周期向

G₁/S 期的转变,促进肿瘤细胞的增殖,进而促进肿瘤的形成^[21]。但在对胃癌的发生研究中也发现,miRNA-126 可以直接靶向 Sox2 基因,抑制 Sox2 的表达,从而促进肿瘤的形成^[22]。

2.2 Sox2 与肿瘤的侵袭、转移 Matsuoka 等^[23]研究发现,Sox2、Oct3/4、Nanog 作为 3 个重要的干细胞相关核转录因子,它们的表达与胃癌的侵袭转移存在不同的相关性。Sox2 主要位于胃癌细胞的侵袭前沿区域。它的表达与胃癌的侵袭转移及淋巴管浸润密切相关,并且与患者的预后也呈正相关。Oct_{3/4}的表达却与 Sox2 正好相反。而 Nanog 则与之无相关性。在对胰腺癌的研究中也发现,Sox2 的表达和肿瘤细胞的侵袭转移密切相关^[24]。近年来,有研究发现,肿瘤干细胞在肿瘤的侵袭转移中发挥了关键作用。有研究表明,在免疫缺陷小鼠颅内接种恶性胶质母细胞瘤以后,向外周脑组织侵袭生长的胶质瘤细胞较在原位移植瘤部位的肿瘤细胞更高表达肿瘤干细胞的标记物 nestin 等。这群侵袭性的肿瘤细胞伴随有 AKt 通路的激活,增强了肿瘤细胞的干性、侵袭性以及高成瘤能力等生物学行为^[25]。同时,对人脑恶性胶质瘤 U87MG 细胞系的研究中也发现,采用免疫缺陷小鼠颅内原位移植瘤模型,获得高侵袭性胶质瘤细胞亚群(U87R4)和低侵袭性胶质瘤细胞亚群(U87L4),这两种胶质瘤细胞亚群所形成的移植瘤中,U87R4 更具有间质样的表型,而 U87L4 则更具有上皮样的表型。在 U87R4 这一群胶质瘤细胞中更高表达干细胞相关标记物 CD44、Frizzled、nestin 等,但低表达 CD133。并且发现,Frizzled 可以激活 Wnt 信号通路,更容易促进胶质瘤干细胞球的形成,同时也可以激活 Snail1,促进胶质瘤细胞向间质表型的转化,从而在调控胶质瘤侵袭生长中发挥重要作用,这可能是恶性胶质瘤术后复发和患者预后差的主要原因。

综上所述,Sox2 作为重要的干细胞核转录因子之一,在维持干细胞的自我更新、多向分化等生物学行为方面发挥了重要的功能。同时,在调节肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭转移、预后等诸多方面均扮演了重要的角色。这些研究结果,对阐明肿瘤的发生、衍进、预后判断以及提高肿瘤综合治疗效果将发挥重要的科学意义。

参考文献:

- Gubbay J, Collignon J, Koopman P, et al. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes[J]. *Nature*, 1990, 346(6281): 245-250.
- Schepers GE, Teasdale RD, Koopman P. Twenty pairs of sox: extent, homology, and nomenclature of the mouse and human sox transcription factor gene families [J]. *Dev Cell*, 2002, 3(2): 167-170.
- Wegner M. From head to toes: The multiple facets of Sox proteins[J]. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27(6): 1409-1420.
- Wilson M, Koopman P. Matching Sox: Partner proteins and co-factors of the Sox family of transcriptional regulators[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(4): 441-446.
- Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the Sox family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators[J]. *Dev Biol*, 2000, 227(2): 239-255.
- van den Berg DL, Snoek T, Mullin NP, et al. An Oct4-centered protein interaction network in embryonic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 6(4): 369-381.
- Wei Z, Yang Y, Zhang P, et al. Klf4 interacts directly with Oct4 and Sox2 to promote reprogramming [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(12): 2969-2978.
- Xia Yu, Papalopulu N, Vogt PK, et al. The oncogenic potential of the high mobility group box protein Sox3 [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22): 6303-6306.
- Avilion AA, Nicolis SK, Pevny LH, et al. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on Sox2 function [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(1): 126-140.
- Wegner M. From head to toes: the multiple facets of Sox proteins [J]. *Nucl Acids Res*, 1999, 27(6): 1409-1420.
- Kamachi Y, Uchikawa M, Tanouchi A, et al. Pax6 and Sox2 form a co-DNA-binding partner complex that regulates initiation of lens development [J]. *Genes Dev*, 2001, 15(3): 1272-1286.
- Kamachi Y, Uchikawa M, Collignon J, et al. Involvement of Sox1, 2 and 3 in the early and subsequent molecular events of lens induction [J]. *Development*, 1998, 125(5): 2521-2532.
- Wang S, Chandler-Militello D, Lu G, et al. Prospective identification, isolation, and profiling of a telomerase-expressing subpopulation of human neural stem cells, using Sox2 enhancer-directed fluorescence-activated cell sorting [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(44): 14635-14648.
- Hu Q, Zhang L, Wen J, et al. The Egf receptor-Sox2-Egf receptor feedback loop positively regulates the self-renewal of neural precursor cells [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(2): 279-286.
- Williamson, Hever, Rainger, et al. Mutations in Sox2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome [J]. *Human Mol Genet*, 2006, 15(9): 1413-1422.
- Schmitz M, Temme A, Senner V, et al. Identification of Sox2 as a novel glioma-associated antigen and potential target for T cell-based immunotherapy [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(8): 1293-1301.
- Gangemi RM, Griffero F, Marubbi D, et al. Sox2 silencing in glioblastoma tumor-initiating cells causes stop of proliferation and loss of tumorigenicity [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(1): 40-48.
- Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH, et al. Sox2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(11): 1238-1242.
- Hussenet T, Dali S, Exinger J, et al. Sox2 is an oncogene activated by recurrent 3q26. 3 amplifications in human lung squamous cell carcinomas [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): 8960.
- Lu Y, Futtner C, Rock JR. Evidence That Sox2 overex-

pression is oncogenic in the lung[J]. PLoS One, 2010, 5 (6):11022.

[21] Chen YP, Shi L, Zhang LR, et al. The molecular mechanism governing the oncogenic potential of Sox2 in breast cancer[J]. J Bio Chem, 2008, 283(26):17969-17978.

[22] Otsubo T, Akiyama Y, Hashimoto Y, et al. Micro RNA-126 inhibits Sox2 expression and contributes to gastric carcinogenesis[J]. PLoS One, 2011, 6(1):16617.

[23] Matsuoka J, Yashiro M, Sakurai K, et al. Role of the stemness factors Sox2, Oct3/4, and Nanog in gastric carcinoma[J]. J Surg Res, 2010 Dec 18 [Epub ahead of print].

[24] Sanada Y, Yoshida K, Ohara M, et al. Histopathologic evaluation of stepwise progression of pancreatic carcinoma with immunohistochemical analysis of gastric epithelial transcription factor Sox2: comparison of expression patterns between invasive components and cancerous or non-neoplastic intraductal components[J]. Pancreas, 2006, 32 (2):164-170.

[25] Molina JR, Hayashi Y, Stephens C, et al. Invasive glioblastoma cells acquire stemness and increased Akt activation[J]. Neoplasia, 2010, 12(6):453-463.

(收稿日期:2011-12-09 修回日期:2012-02-22)

· 综 述 ·

宫颈癌根治术后尿潴留的原因及预防护理进展

周 静 综述, 李 力, 郑秀惠 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042)

关键词: 宫颈肿瘤; 手术后并发症; 尿潴留; 护理

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.15.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)15-1545-02

目前,治疗宫颈癌最有效的方法是广泛性子官切除加盆腔淋巴结清扫术,但其手术创面大,术区解剖变异大,易发生并发症,其中尿潴留是常见的并发症之一。国外报道其发生率为 3.8%~21%^[1],国内为 2.6%~44.9%^[2],如不进行有效护理干预,使膀胱自主排尿功能恢复,将有 30%~70%的患者在 2 周内需要再次留置尿管^[3]。研究显示,减少尿潴留的发生与宫颈癌根治术后护理密切相关,现将宫颈癌根治术后尿潴留的原因及预防护理进展综述如下。

1 宫颈癌根治术后发生尿潴留的原因

1.1 手术损伤盆丛神经 宫颈癌根治术后尿潴留发生的主要原因之一是神经源性膀胱功能障碍。宋一一等^[4]对 121 例实施宫颈癌根治术的患者进行观察后发现,引起宫颈癌根治术后尿潴留最主要的原因是术中对膀胱侧窝副交感神经纤维、输尿管外神经纤维、主韧带以及骶韧带浅层和深层的盆丛神经的广泛损伤。

1.2 膀胱肌层受损 术中游离阴道前壁及子宫下段时,形成较大的创面,可能导致膀胱部分肌层受损,产生较大面积薄弱部分^[5];此外,如术中膀胱后壁加固欠缺,可造成膀胱失去收缩功能,从而引起尿潴留。

1.3 支持组织缺损 宫颈癌根治术时由于子宫、宫旁组织和阴道的大范围切除,造成盆腔空虚,使膀胱失去原有支撑而过度后屈,同时,宫底组织及阴道上端较前明显薄弱^[6],这些因素都可引起尿潴留、排尿困难、残余尿量多等并发症。

1.4 尿路感染 有资料表明留置尿管 3~21 d,患者菌尿的发生率以每日 5%递增^[7],此感染直接影响尿液的排泄,加重尿潴留,尿潴留又可引起尿路感染,从而形成恶性循环。留置尿管时间越长,尿路感染发生率越高^[8]。

1.5 年龄因素 周锦梅和汤春辉^[9]对宫颈癌根治术后发生尿潴留的患者进行相关因素分析显示,年龄是危险因素之一,术后尿潴留发生率随年龄增加而升高。可能与老年患者女性激

素降低、机体抵抗力低下、腹肌及肛提肌收缩无力、盆底组织松弛、神经功能恢复慢等有关。

1.6 精神心理因素 因术后长期留置尿管,导致患者自主活动受限,自我形象紊乱,可能出现焦虑、恐惧等情绪,而这种不良情绪抑制逼尿肌的反射,同时影响膀胱括约肌和会阴部肌肉的活动,从而造成尿潴留。此外,患者在心理上对留置尿管产生依赖,对拔管后能否自解小便缺乏信心也是导致尿潴留的因素。

2 宫颈癌根治术后尿潴留的预防和护理

2.1 心理护理 心理护理可以缓解患者的心理压力,使其能积极配合治疗^[10]。首先,应与患者加强沟通,建立良好的护患关系,才能及时发现其心理问题,增强患者的信任感和安全感。其次,加强术前、术后健康宣教,讲解宫颈癌相关知识、术后留置尿管的必要性、可能出现的不适及预防措施等内容,可使患者从根本上增强对宫颈癌根治手术的理解,消除紧张情绪。此外,还应根据患者的家庭、文化背景、受教育程度等进行个性化心理疏导。

2.2 预防尿路感染 选择适合患者的导尿管,插管时严格遵循无菌操作原则,切忌动作粗暴,以免对尿道口及尿道黏膜造成损伤。防止尿管扭曲、受压,妥善固定,保持引流管通畅,每日更换尿袋,每周更换尿管。为防止尿液逆行,应避免尿袋位置高于耻骨联合水平。如出现尿管内沉渣,可遵医嘱以 1:5 000 呋喃西林溶液进行膀胱冲洗。如病情允许,应嘱患者多饮水,保持每日尿量在 2 000 mL 以上。加强会阴部护理,用 1:2 000 新苯扎氯铵液冲洗会阴,每日 2 次,以减少局部皮肤和导尿管周围细菌繁殖,减少逆行感染概率^[11],冲洗过程中应注意从上向下、从内向外冲洗,避免来源于肛门位置的污染^[12]。

2.3 有效的膀胱功能训练

2.3.1 盆底肌肉群训练 术前 3 d 开始指导患者进行盆底肌肉群的训练,方法为^[6,13]:(1)指导患者正确行盆底肌肉收缩,