

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.23.015

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231108.1640.003\(2023-11-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231108.1640.003(2023-11-10))

## CHST 家族在临床无功能腺瘤组织中的表达及意义\*

董晓柳<sup>1</sup>,董伟<sup>2</sup>,陈玉娟<sup>3△</sup>,张于<sup>4</sup>,张利<sup>2</sup>,张欢<sup>2</sup>

(唐山市人民医院:1.神经康复科;2.神经外科;3.神经内科;4.重症医学科,河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的** 探讨临床无功能腺瘤中碳水化合物硫转移酶(CHST)家族基因的 RNA 表达水平及其临床意义。**方法** 收集 90 例临床无功能腺瘤的组织样本,反转录实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测样本中的 CHST1、CHST2、CHST7、CHST8、促卵泡激素亚单位  $\beta$ (FSHb)、POU 结构域转录因子 1(POU1F1)和类固醇生成因子 1(SF-1)mRNA 的表达水平;分析 CHST 家族 mRNA 水平和患者临床病理特征的关系;受试者工作特征(ROC)筛选具有诊断无功能腺瘤谱系分化的 CHST 分子。**结果** 体积大的肿瘤 CHST1 基因和 CHST7 基因表达水平高于体积小的肿瘤( $P=0.014, P=0.044$ ),女性患者 CHST2 基因表达水平高于男性患者( $P=0.016$ ),侵袭性肿瘤的 CHST8 基因表达水平低于非侵袭肿瘤( $P=0.044$ )。按照 SF-1 染色强弱分组,各组 CHST1、CHST2、CHST7、CHST8 基因表达水平的差异有统计学意义( $P<0.05$ );按照 PIT1 染色强弱分组,各组 CHST1、CHST7 基因表达水平的差异有统计学意义( $P<0.01$ )。相关性分析显示,CHST1 水平与肿瘤体积和 POU1F1 水平呈正相关( $r=0.322, P=0.002; r=0.686, P<0.001$ ),与 NR5A1 水平呈负相关( $r=-0.227, P=0.032$ );CHST7 水平与 POU1F1 水平呈正相关( $r=0.774, P<0.001$ );CHST8 与 FSHb、NR5A1 水平呈正相关( $r=0.485, P<0.001; r=0.725, P<0.001$ )。诊断未成熟 POU1F1 谱系,CHST1 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.750( $P=0.023$ );诊断 SF-1 谱系,CHST8 的 AUC 为 0.776( $P=0.008$ ),CHST1 联合 CHST8 的 AUC 为 0.823( $P=0.002$ )。**结论** CHST 家族参与临床无功能腺瘤的增殖和分化,CHST1 联合 CHST8 具有诊断 SF-1 谱系分化的价值。

**[关键词]** 临床无功能腺瘤;碳水化合物硫转移酶;谱系分化;类固醇生成因子 1;受试者工作特征曲线

**[中图法分类号]** R736.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3603-06

## Expression and meaning of CHSTs family in clinical non-functioning adenomas\*

DONG Xiaoliu<sup>1</sup>, DONG Wei<sup>2</sup>, CHEN Yujuan<sup>3△</sup>, ZHANG Yu<sup>4</sup>, ZHANG Li<sup>2</sup>, ZHANG Huan<sup>2</sup>

(1. Department of Neurorehabilitation; 2. Department of Neurosurgery; 3. Department of Neurology; 4. Department of Critical Care Medicine, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the RNA expression level of carbohydrate thiotransferase family (CHSTs) in non-functioning adenoma, and to analyze its clinical significance. **Methods** Ninety tissue samples of clinical non-functioning adenoma were collected. The mRNA expression levels of CHST1/2/7/8, follicle-stimulating hormone subunit  $\beta$  (FSHb), POU domain transcription factor 1 (POU1F1) and steroid-producing factor 1 (SF-1) were detected by real time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR). And receiver operating characteristic (ROC) curve was used to screen the CHST molecule possessing the function for diagnosing CHST molecule differentiated by non-functional adenoma lineage. **Results** The expression amounts of CHST1 gene and CHST7 gene in the tumors with large volume were higher than those with small tumors ( $P=0.014, P=0.044$ ), and the CHST2 gene level in female patients was higher than that in male patients ( $P=0.016$ ), and the CHST8 gene level in invasive tumors were lower than in non-invasive tumors ( $P=0.044$ ). The grouping was conducted according to the intensity of SF-1 staining, there were statistically significant differences in CHST1/2/7/8 gene levels among all groups ( $P<0.05$ ); the grouping was performed according to the intensity of PIT1 staining, there were statistically significant differences in CHST1/7 gene levels

\* 基金项目:河北省自然科学基金项目(H2022105014)。 作者简介:董晓柳(1981—),副主任医师,博士,主要从事脑肿瘤、脑血管病的临床及基础研究。 △ 通信作者, E-mail:12128012@qq.com。

among all groups ( $P < 0.01$ ). The correlation analysis showed that the CHST1 level was positively correlated with the tumor volume and POU1F1 level ( $r = 0.322, P = 0.002; r = 0.686, P < 0.001$ ) and negatively correlated with the NR5A1 level ( $r = -0.227, P = 0.032$ ). The CHST7 level was positively correlated with the POU1F1 level ( $r = 0.774, P < 0.001$ ); the CHST8 level was positively correlated with the FSHb and NR5A1 levels ( $r = 0.485, P < 0.001; r = 0.725, P < 0.001$ ). The area under ROC curve (AUC) of CHST1 for diagnosing the immature POU1F1 lineage was 0.750 ( $P = 0.023$ ). AUC of CHST8 for diagnosing SF-1 lineage was 0.776 ( $P = 0.008$ ), and the AUC of CHST1 combined with CHST8 was 0.823 ( $P = 0.002$ ). **Conclusion** The CHST family is involved in the proliferation and differentiation of clinical nonfunctional adenomas. CHST1 combined with CHST8 is valuable in the diagnosis of SF-1 lineage differentiation.

**[Key words]** clinical non-functioning adenoma; carbohydrate thiotransferase; lineage differentiation; steroid-producing factor 1; receiver operating characteristic curve

垂体腺瘤是起源于垂体前叶的肿瘤,约占颅内原发肿瘤的第二位,按照临床症状和血清激素水平,可以分为功能性腺瘤和无功能腺瘤。第 5 版世界卫生组织内分泌和神经内分泌肿瘤的分类指南提供了基于肿瘤细胞谱系、垂体激素类型和相关特征的详细组织学分类<sup>[1]</sup>。虽然该指南有利于患者的个性化诊疗,但是这种高度复杂的分类方式也给临床工作带来巨大的压力和困惑。碳水化合物硫转移酶(carbohydrate sulfotransferase, CHST)家族与肿瘤发生密切相关<sup>[2-3]</sup>,参与细胞黏附、信号转导和免疫反应等多个生物学过程<sup>[4-5]</sup>。文献报道 CHST 家族参与胰腺癌进展,CHST7 启动子甲基化状态与垂体腺瘤的增殖和分化有关<sup>[6-7]</sup>。本研究拟在 90 例临床无功能腺瘤患者中检测 CHST 家族成员的基因表达水平,明确其表达水平与临床特征、肿瘤谱系分化的关系,以期为临床无功能腺瘤未来的分类及治疗提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

标本来源于 2019 年 1 月至 2022 年 10 月唐山市人民医院神经外科手术切除的 90 例临床无功能腺瘤患者,用于检测患者肿瘤组织的 CHST1、CHST2、CHST7 和 CHST8 基因水平及开展临床特征相关性分析。其中男 59 例(65.6%),女 31 例(34.4%);年龄 21~75 岁,平均(51.34±1.16)岁;肿瘤体积 1.09~35.88 cm<sup>3</sup>,平均(8.12±0.79)cm<sup>3</sup>。本研究将 Knosp 分级 III~IV 级定义为侵袭,Knosp 分级 I~II 级及 Ki-67 指数 < 3% 定义为非侵袭,其中侵袭组 35 例,非侵袭组 55 例;将 Ki-67 指数 ≥ 3% 定义为高增殖,< 3% 定义为低增殖,其中高增殖组 23 例,低增殖组 67 例。本研究获得唐山市人民医院伦理委员会批准(审批号:RMY-LLKS-2022-021),患者或家属均签署知情同意书。

### 1.2 试剂与材料

RNA 抽提试剂盒购自凯杰企业管理(上海)有限公司,反转录试剂盒和实时荧光定量试剂盒购自美国 Thermo 公司;引物由北京合生基因科技有限公司合成;DAB 购自北京中山金桥生物技术有限公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 反转录实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测肿瘤标本中 CHST1、CHST2、CHST7、CHST8 和 TBX19、POU1F1、SF-1 的基因水平**

每个标本取 10 mg 左右的组织,利用一步法提取细胞总 RNA,反转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板进行 qPCR 反应。PCR 扩增条件为 50 °C 20 min, 95 °C 10 min; 95 °C 10 s, 60 °C 1 min, 40 个循环。引物序列如下:CHST1 正向引物为 5'-CCT CTT TGA CCT CAC CCC TT-3', 反向引物为 5'-CAG GTG TGA AAG GAC TTG GC-3'; CHST2 正向引物为 5'-AGA CCT GAT TCC CTG TGG TG-3', 反向引物为 5'-GCA AAG AAG AAG AGG GGC AC-3'; CHST7 正向引物为 5'-GAT TTC TTC CTG ACC GGT GC-3', 反向引物为 5'-GAG TCA TGT TGA GCG CGA AG-3'; CHST8 正向引物为 5'-CAG CAC CTA CAC CAA GAT GC-3', 反向引物为 5'-TCC CAG TGA ATG TCC ATC CC-3'; TBX19 正向引物为 5'-GTA TCT TCT CTC CGC TCC CC-3', 反向引物为 5'-CTG AAG CTC ACT CTC CAC CA-3'; POU1F1 正向引物为 5'-TCC TGA CCA CAC CTT GAG TC-3', 反向引物为 5'-GCC TCC CCA ACA TTT GTC TG-3'; SF-1 正向引物为 5'-TCT GAG TAC CCG GAG CCT TA-3', 反向引物为 5'-TGG AGA TGA AGG TCT GGT CG-3'; 内参基因 GAPDH 正向引物为 5'-CCA AGG AGT AAG ACC CCT GG-3', 反向引物为 5'-TGG TTG AGC ACA GGG TAC TT-3'。以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 表示标本中受检基因 mRNA 的相对表达水平。

**1.3.2 免疫组织化学染色检测肿瘤标本中 POU1F1 编码蛋白 PIT1、SF-1 和 TBX19 编码蛋白 TPIT 的染色水平**

肿瘤组织以 10% 中性甲醛固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,常规石蜡包埋,5 μm 厚度连续切片。烤箱 60 °C 烤片 1 h,梯度脱蜡,抗原修复后以羊血清封闭 30 min,滴加 PIT1、SF-1 和 TPIT 一抗,4 °C 孵育过夜,磷酸盐缓冲液(phosphate buffer, PBS)冲洗 3

次,二抗室温孵育 1 h, PBS 冲洗 3 次, DAB 显色后自来水冲洗, 苏木素复染, 梯度脱水, 二甲苯透明, 中性树脂封固, 显微镜下拍照观察封片。(1) 阴性: 阳性细胞数  $\leq 1\%$ ; (2) 弱阳性: 阳性细胞数  $> 1\% \sim 5\%$ ; (3) 阳性: 阳性细胞数  $> 5\%$ 。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用 LSD-*t* 检验; 计量资料以例数或百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验; 相关性分析采用 Pearson 相关分析法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 垂体腺瘤的 CHST 家族的表达水平

RT-qPCR 结果显示, CHST1 基因表达水平是  $(8.700 \pm 1.300) \times 10^{-3}$ , CHST2 基因表达水平是  $(0.060 \pm 0.010) \times 10^{-3}$ , CHST7 基因表达水平是  $(0.026 \pm 0.004) \times 10^{-3}$ , CHST8 基因表达水平是  $(0.320 \pm 0.028) \times 10^{-3}$ 。体积大的肿瘤 CHST1 基因和 CHST7 基因表达水平高于体积小的肿瘤 ( $P = 0.014, P = 0.044$ ), 女性患者 CHST2 基因表达水平高于男性患者, 侵袭性肿瘤的 CHST8 基因表达水平低于非侵袭肿瘤 ( $P = 0.044$ ), 见表 1。

相关性分析显示, CHST1 基因表达水平与肿瘤体积的相关系数(*r*)是 0.321 ( $P = 0.002$ ), CHST7 基因表达水平与肿瘤体积的相关系数是 0.426 ( $P < 0.001$ ); CHST 家族基因水平与患者年龄无关, 见表 2。

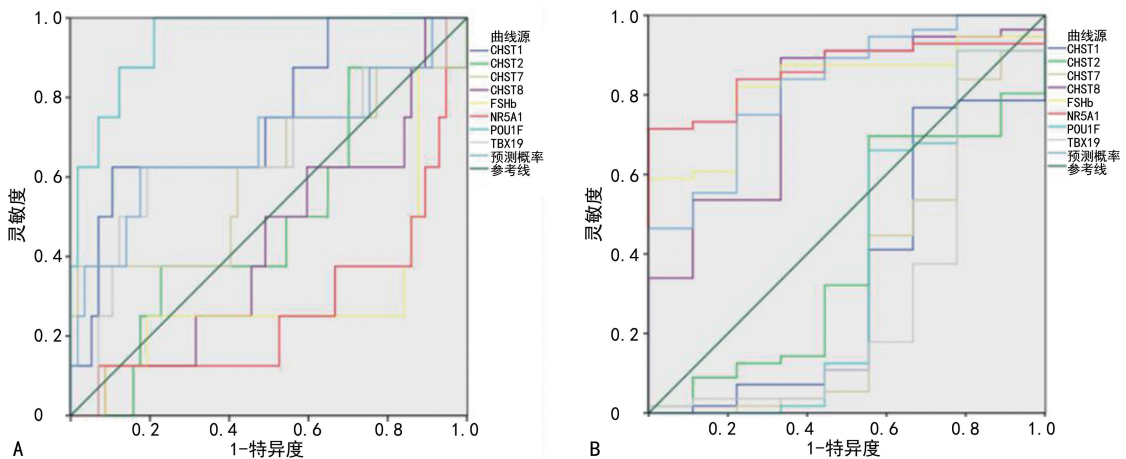
2.2 CHST 家族表达水平与垂体腺瘤谱系分化有关

按照转录因子染色强弱分为 3 组; 与 SF-1 阴性相比, SF-1 阳性或弱阳性患者具有较高的 CHST1 和 CHST8 基因表达水平, 具有较低的 CHST7 基因表达水平 ( $P < 0.05$ ); 与 PIT1 阴性相比, PIT1 阳性或弱阳性患者具有较高的 CHST1 基因表达水平, 具有较低的 CHST2 基因表达水平 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

相关性分析显示, CHST1 水平与 POU1F1 水平呈正相关 ( $r = 0.686, P < 0.001$ ), 与 NR5A1 水平呈负相关 ( $r = -0.227, P = 0.032$ ); CHST7 水平与 POU1F1 水平呈正相关 ( $r = 0.774, P < 0.001$ ); CHST8 与 FSHb、NR5A1 水平呈正相关 ( $r = 0.485, P < 0.001; r = 0.725, P < 0.001$ )。CHST 家族的基因表达水平均与转录因子 TBX19 的水平无关 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

2.3 CHST 家族在预测无功能腺瘤谱系分化中的诊断价值

在受试者工作特征(ROC)曲线分析中, 预测未成熟 POU1F1 谱系, POU1F1、CHST1 和 NR5A1 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.945 ( $P < 0.001$ )、0.750 ( $P = 0.023$ )和 0.270 ( $P = 0.036$ ); 预测 SF-1 谱系, NR5A1、FSHb 和 CHST8 的 AUC 分别为 0.861 ( $P = 0.001$ )、0.823 ( $P = 0.002$ )和 0.776 ( $P = 0.008$ )。CHST1 和 CHST8 联合预测 SF-1 谱系的 AUC 为 0.823 ( $P = 0.002$ ), 见图 1 和表 5。



A: POU1F1 谱系; B: SF-1 谱系。

图 1 ROC 曲线

表 1 90 例临床无功能腺瘤中的 CHST 家族基因表达水平 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-3}$ )

| 项目    | n  | CHST1          |       | CHST2         |       | CHST7         |       | CHST8         |       |
|-------|----|----------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
|       |    | 基因表达水平         | P     | 基因表达水平        | P     | 基因表达水平        | P     | 基因表达水平        | P     |
| 性别    |    |                | 0.651 |               | 0.016 |               | 0.54  |               | 0.196 |
| 男     | 59 | 8.280 ± 1.240  |       | 0.042 ± 0.014 |       | 0.025 ± 0.003 |       | 0.348 ± 0.031 |       |
| 女     | 31 | 18.900 ± 6.410 |       | 0.095 ± 0.026 |       | 0.028 ± 0.011 |       | 0.264 ± 0.060 |       |
| 年龄    |    |                | 0.991 |               | 0.519 |               | 0.477 |               | 0.306 |
| >52 岁 | 45 | 8.710 ± 1.670  |       | 0.067 ± 0.019 |       | 0.023 ± 0.003 |       | 0.286 ± 0.041 |       |
| ≤52 岁 | 45 | 8.720 ± 2.010  |       | 0.053 ± 0.008 |       | 0.028 ± 0.009 |       | 0.345 ± 0.041 |       |

续表 1 90 例临床无功能腺瘤中的 CHSTs 家族基因表达水平 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-3}$ )

| 项目                   | n  | CHST1        |       | CHST2       |       | CHST7       |       | CHST8       |       |
|----------------------|----|--------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                      |    | 基因表达水平       | P     | 基因表达水平      | P     | 基因表达水平      | P     | 基因表达水平      | P     |
| 肿瘤体积                 |    |              | 0.014 |             | 0.174 |             | 0.044 |             | 0.993 |
| >5.3 cm <sup>3</sup> | 45 | 18.900±3.490 |       | 0.046±0.002 |       | 0.034±0.007 |       | 0.316±0.038 |       |
| ≤5.3 cm <sup>3</sup> | 45 | 6.150±2.010  |       | 0.075±0.019 |       | 0.018±0.002 |       | 0.316±0.044 |       |
| Ki-67 指数             |    |              | 0.345 |             | 0.580 |             | 0.337 |             | 0.261 |
| >3%                  | 23 | 5.390±2.550  |       | 0.050±0.011 |       | 0.020±0.003 |       | 0.261±0.051 |       |
| ≤3%                  | 67 | 10.570±2.530 |       | 0.064±0.014 |       | 0.028±0.005 |       | 0.336±0.035 |       |
| 侵袭                   |    |              | 0.161 |             | 0.602 |             | 0.183 |             | 0.044 |
| 是                    | 35 | 15.300±3.880 |       | 0.053±0.010 |       | 0.033±0.009 |       | 0.243±0.038 |       |
| 否                    | 55 | 6.440±2.070  |       | 0.064±0.016 |       | 0.022±0.003 |       | 0.362±0.039 |       |

表 2 CHST 家族基因表达水平与肿瘤体积的相关性分析

| 项目   | CHST1 |       | CHST2  |       | CHST7  |        | CHST8  |       |
|------|-------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|
|      | r     | P     | r      | P     | r      | P      | r      | P     |
| 年龄   | 0.006 | 0.957 | -0.058 | 0.586 | -0.070 | 0.510  | -0.064 | 0.548 |
| 肿瘤体积 | 0.321 | 0.002 | -0.106 | 0.319 | 0.426  | <0.001 | 0.016  | 0.881 |

表 3 不同 PIT1 和 SF-1 染色强度的 CHST 家族基因表达水平 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-3}$ )

| 项目      | n  | CHST1        |        | CHST2       |        | CHST7       |       | CHST8       |       |
|---------|----|--------------|--------|-------------|--------|-------------|-------|-------------|-------|
|         |    | 基因表达水平       | P      | 基因表达水平      | P      | 基因表达水平      | P     | 基因表达水平      | P     |
| PIT1 染色 |    |              | 0.007  |             | 0.005  |             | 0.843 |             | 0.700 |
| 阳性      | 12 | 16.900±7.000 |        | 0.016±0.005 |        | 0.024±0.007 |       | 0.266±0.083 |       |
| 弱阳      | 24 | 9.160±2.290  |        | 0.037±0.009 |        | 0.029±0.007 |       | 0.286±0.047 |       |
| 阴性      | 54 | 5.480±1.050  |        | 0.097±0.053 |        | 0.033±0.010 |       | 0.334±0.042 |       |
| SF-1 染色 |    |              | <0.001 |             | <0.001 |             | 0.010 |             | 0.044 |
| 阳性      | 74 | 7.700±2.130  |        | 0.027±0.003 |        | 0.029±0.006 |       | 0.345±0.033 |       |
| 弱阳      | 11 | 24.600±8.610 |        | 0.114±0.059 |        | 0.024±0.006 |       | 0.160±0.058 |       |
| 阴性      | 5  | 0.540±0.120  |        | 0.045±0.010 |        | 0.121±0.064 |       | 0.033±0.017 |       |

表 4 CHST 家族基因表达水平与谱系分化相关转录因子的相关性分析

| 转录因子   | CHST1  |        | CHST2  |       | CHST7  |        | CHST8  |        |
|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
|        | r      | P      | r      | P     | r      | P      | r      | P      |
| POU1F1 | 0.686  | <0.001 | -0.078 | 0.464 | 0.774  | <0.001 | -0.119 | 0.263  |
| NR5A1  | -0.227 | 0.032  | -0.203 | 0.055 | -0.129 | 0.225  | 0.725  | <0.001 |
| TBX19  | -0.107 | 0.484  | -0.159 | 0.298 | -0.026 | 0.867  | 0.0034 | 0.823  |

表 5 CHST 家族在预测无功能腺瘤谱系分化中的诊断价值

| 变量    | 预测未成熟 PIT1 谱系 |       |       |             | 预测 SF-1 谱系 |       |       |             |
|-------|---------------|-------|-------|-------------|------------|-------|-------|-------------|
|       | AUC           | SE    | P     | 95%CI       | AUC        | SE    | P     | 95%CI       |
| CHST1 | 0.750         | 0.095 | 0.023 | 0.564~0.936 | 0.335      | 0.115 | 0.115 | 0.109~0.562 |
| CHST2 | 0.480         | 0.109 | 0.857 | 0.266~0.694 | 0.399      | 0.108 | 0.333 | 0.188~0.610 |
| CHST7 | 0.605         | 0.128 | 0.338 | 0.355~0.856 | 0.315      | 0.121 | 0.077 | 0.079~0.552 |

续表 5 CHST 家族在预测无功能腺瘤谱系分化中的诊断价值

| 变量          | 预测未成熟 PIT1 谱系 |       |        |             | 预测 SF-1 谱系 |       |       |             |
|-------------|---------------|-------|--------|-------------|------------|-------|-------|-------------|
|             | AUC           | SE    | P      | 95%CI       | AUC        | SE    | P     | 95%CI       |
| CHST8       | 0.432         | 0.104 | 0.536  | 0.227~0.637 | 0.776      | 0.082 | 0.008 | 0.615~0.937 |
| FSHb        | 0.305         | 0.119 | 0.076  | 0.071~0.538 | 0.823      | 0.058 | 0.002 | 0.710~0.936 |
| NR5A1       | 0.270         | 0.107 | 0.036  | 0.060~0.479 | 0.861      | 0.047 | 0.001 | 0.770~0.952 |
| POU1F1      | 0.945         | 0.031 | <0.001 | 0.884~0.999 | 0.367      | 0.132 | 0.203 | 0.109~0.625 |
| TBX19       | 0.649         | 0.120 | 0.175  | 0.414~0.884 | 0.290      | 0.119 | 0.044 | 0.056~0.523 |
| CHST1+CHST8 | 0.686         | 0.121 | 0.090  | 0.449~0.924 | 0.823      | 0.069 | 0.002 | 0.688~0.959 |

### 3 讨 论

垂体腺瘤是一种慢性、复杂的全身性疾病,发病机制复杂<sup>[8]</sup>,主要影响下丘脑-垂体-靶器官轴<sup>[9]</sup>,居颅内原发肿瘤的第二位,占原发性中枢神经系统肿瘤的 17%<sup>[10]</sup>,约 35% 的垂体腺瘤呈侵袭性生长<sup>[11]</sup>。多数垂体腺瘤具有较强的分泌功能,能使血液中激素水平升高,并产生相应的临床症状。但也有些垂体腺瘤并不升高血液中的激素水平,也无激素过多症状,称为临床无功能垂体腺瘤,该类腺瘤易导致诊断和治疗延误。2017 年世界卫生组织发布了新的垂体肿瘤分型指南<sup>[12]</sup>,其中垂体相关转录因子的表达情况被作为新的分型指标,为垂体腺瘤的诊治提供新依据、新方法<sup>[13]</sup>。

按照第 5 版世界卫生组织分类指南,正常腺垂体共由 3 个谱系共计 6 种腺细胞组成。基于转录因子 PIT1、TPIT 和 SF1 谱系定义的 PitNETs 分类和亚型具有明显的形态学、分子生物学和临床表型差异<sup>[14]</sup>。按照新版分类,临床无功能腺瘤包括未成熟 PIT1 谱系肿瘤、未成熟 TPIT 谱系肿瘤和 SF-1 谱系肿瘤,并且未成熟 PIT1 和 TPIT 谱系具有较高的侵袭性、无病生存时间短和复发率高的特点。本研究发现 CHST 家族与垂体腺瘤的增殖和侵袭有关,相关性分析明确 CHST1、CHST7、CHST8 与临床无功能腺瘤未成熟 PIT1 和 SF-1 谱系分化方向有关,初步确定 CHST1 和 CHST8 联合具有预测谱系分化的诊断价值。

临床无功能腺瘤占垂体腺瘤患者的 15%~37%,发病率为(13.4~25.2)/10 万人<sup>[15]</sup>,通常表现为肿瘤压迫引起的继发症状,包括头痛、视力下降、视野缺损及垂体功能低下引起的一系列症状<sup>[16-17]</sup>。手术是无功能腺瘤首选的治疗方法,手术全切率为 60%~73%<sup>[18]</sup>。大多数垂体腺瘤为良性,通过手术、药物治疗及放疗可治愈,但仍有约 10% 的垂体腺瘤表现有极高的侵袭性,且传统治疗方式无效,因此针对垂体相关转录因子的干预或许能成为一种新的治疗方式<sup>[19]</sup>。

硫酸软骨素蛋白多糖(CSPGs)通过驱动癌基因表达,在肿瘤发生发展中发挥重要作用<sup>[20-21]</sup>。CSPGs 可能通过细胞外基质(ECM)重构中参与了下丘脑-神

经垂体系的结构可塑性<sup>[22]</sup>。CHST 家族负责将糖蛋白中的硫酸盐转移到碳水化合物上,并通过控制 CSPGs 的生物合成参与致癌性<sup>[23-25]</sup>。既往研究表明,CHST7 高甲基化与垂体腺瘤 SF-1 谱系分化有关,CHST7 低甲基化与垂体腺瘤 PIT1 谱系和 TPIT 谱系分化有关。本研究结果显示,CHST1 和 CHST7 促进肿瘤增殖,CHST8 与肿瘤侵袭有关。这一结果与未成熟 PIT1 谱系肿瘤具有较高侵袭性这一结论一致。

新版指南建议病理科对所有的垂体肿瘤患者至少进行 3 类 12 个指标的检测:(1)3 个转录因子染色;(2)7 种垂体激素染色;(3)雌激素受体  $\alpha$  和 GATA 结合蛋白 3。根据病理结果,新版指南将垂体肿瘤分为 12 种亚型,这种高度复杂的分类方式也给临床工作带来巨大的压力。本研究发现 CHST1 具有预测未成熟 PIT1 谱系的诊断价值,CHST8 具有预测 SF-1 的诊断价值。CHST1 和 CHST8 联合诊断价值与指南推荐的促卵泡激素  $\beta$  亚基相似。

综上所述,CHST 家族与临床无功能腺瘤的谱系分化有关,单独检测 CHST1、CHST1 和 CHST8 联合检测是诊断未成熟 PIT1 和 SF-1 谱系分化的有效方法。遗憾的是,本研究入组的病例未包含未成熟 TPIT 谱系,仅数例散在的 TPIT 阳性病例,未能完全证实 CHST 家族与 TPIT 谱系肿瘤分化无关。

### 参考文献

- [1] ASA S L, METE O, PERRY A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors [J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1): 6-26.
- [2] DEBELJAK Ž, DUNDOVIC S, BADOVINAC S, et al. Serum carbohydrate sulfotransferase 7 in lung cancer and non-malignant pulmonary inflammations [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(8): 1328-1335.
- [3] CALAF G M, ROY D. Human drug metabolism genes in parathion-and estrogen-treated breast cells [J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20(6): 875-881.

- [4] JUNG J, ENTERINA J R, BUI D T, et al. Carbohydrate sulfation as a mechanism for fine-tuning siglec ligands[J]. *ACS Chem Biol*, 2021, 16(11):2673-2689.
- [5] OCAMPO DAZA D, HAITINA T. Reconstruction of the carbohydrate 6-O sulfotransferase gene family evolution in vertebrates reveals novel member, CHST16, lost in amniotes[J]. *Genome Biol Evol*, 2020, 12(7):993-1012.
- [6] REN Q, WANG J, LIU C, et al. Exploring the sulfate patterns of chondroitin sulfate/dermatan sulfate and keratan sulfate in human pancreatic cancer[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 205:114339.
- [7] DONG W, SHI W, LIU Y, et al. CHST7 methylation status related to the proliferation and differentiation of pituitary adenomas[J]. *Cells*, 2022, 11(15):2400.
- [8] BIERMASZ N R. The burden of disease for pituitary patients[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(2):101309.
- [9] MELMED S. Pathogenesis of pituitary tumors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(5):257-266.
- [10] OSTROM Q T, PATIL N, CIOFFI G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013—2017[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(Suppl. 2):1-96.
- [11] EZZAT S, ASA S L, COULDWELL W T, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review[J]. *Cancer*, 2004, 101(3):613-619.
- [12] METE O, LOPES M B. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors[J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(3):228-243.
- [13] METE O, ASA S L. Structure, function, and morphology in the classification of pituitary neuroendocrine tumors: the importance of routine analysis of pituitary transcription factors[J]. *Endocr Pathol*, 2020, 31(4):330-336.
- [14] 谢静, 吴哲褒. 2022 版世界卫生组织垂体神经内分泌肿瘤的病理新分类和临床启示[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(47):3723-3726.
- [15] MOLITCH M E. Nonfunctioning pituitary tumors[J]. *Handbook Clin Neurol*, 2014, 124:303-316.
- [16] GREENMAN Y, STERN N. Non-functioning pituitary adenomas[J]. *Best Pract Res*, 2009, 23(5):625-638.
- [17] BIERMASZ N R. The burden of disease for pituitary patients[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(2):101309.
- [18] PENN D L, BURKE W T, LAWS E R. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery[J]. *Pituitary*, 2018, 21(2):145-153.
- [19] DAI C, LIANG S, SUN B, et al. The progress of immunotherapy in refractory pituitary adenomas and pituitary carcinomas[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:608422.
- [20] MELLAI M, CASALONE C, CORONA C, et al. Chondroitin sulphate proteoglycans in the tumour microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1272:73-92.
- [21] PUDELKO A, WISOWSKI G, OLCZYK K, et al. The dual role of the glycosaminoglycan chondroitin-6-sulfate in the development, progression and metastasis of cancer[J]. *FEBS J*, 2019, 286(10):1815-1837.
- [22] MORITA S, OOHIRA A, MIYATA S. Activity-dependent remodeling of chondroitin sulfate proteoglycans extracellular matrix in the hypothalamo-neurohypophysial system[J]. *Neuroscience*, 2010, 166(4):1068-1082.
- [23] WU Z Y, HE Y Q, WANG T M, et al. Glycogenes in oncofetal chondroitin sulfate biosynthesis are differently expressed and correlated with immune response in placenta and colorectal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:763875.
- [24] CALA F, ROY D. Human drug metabolism genes in parathion-and estrogen-treated breast cells[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20(6):875-881.
- [25] SRIRANGAM NADHAMUNI V, KORBONITS M. Novel insights into pituitary tumorigenesis: genetic and epigenetic mechanisms[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(6):821-846.

(收稿日期:2023-02-08 修回日期:2023-09-03)

(编辑:石芸)