

Study on the relationship between COX-2, VE GF, and CD163 expression and stage, pathology, metastasis, and prognosis in thyroid cancer

Naer A Meiyan Chen Yunhong Liu Shaohua Cheng*

Shenzhen Bao'an District Songgang People's Hospital, Thyroid and breast surgery, Shenzhen, Guandong, 518105, China

Abstract

The purpose of this study was to investigate the correlation between COX-2, VE GF, and CD163 expression and disease progression and prognosis in thyroid cancer patient tissues. Methods The surgical specimens of 85 TC patients admitted from July 2023 to December 2024 were selected, and the expression levels of biomarkers in tumor tissues were determined by immunohistochemistry (IHC). And integrated clinicopathological parameters for survival analysis. The results show that the expression level of COX-2, VE GF, and CD163 in TC tissues is closely related to lymph node metastasis, capsule invasion and prognosis. Survival analysis showed significantly lower disease-free survival and overall survival in patients with all three. Multivariate analysis showed that the combined expression of COX-2, VE GF, and CD163 could be used as independent prognostic factors. This study provides new ideas and theoretical support for the prognostic evaluation of patients and the development of individualized treatment strategies for thyroid cancer.

Keywords

thyroid cancer; COX-2; VE GF; CD163; lymph node metastasis

甲状腺癌 COX-2、VEGF、CD163 表达与分期、病理、转移及预后关系研究

阿娜尔 陈美艳 刘云宏 程少华*

深圳市宝安区松岗人民医院, 甲状腺乳腺外科, 中国·广东 深圳 518105

摘要

本研究旨在探讨甲状腺癌患者组织中COX-2、VEGF、CD163表达与疾病进展及预后的相关性。方法 选取2023年7月至2024年12月收治的85例 TC 患者的手术标本, 通过免疫组化(IHC)检测肿瘤组织中生物标志物的表达水平。并整合临床病理参数进行生存分析。结果表明: COX-2、VEGF、CD163在TC组织中的表达水平与淋巴结转移、包膜侵犯及预后密切相关。生存分析显示三者高表达患者的无病生存率及总生存率均显著降低。多因素分析表明, COX-2、VEGF、CD163三者联合表达可作为独立预后因素。本研究为甲状腺癌的预后评估及个体化治疗策略的制定提供了新的思路和理论支持。

关键词

甲状腺癌; COX-2; VEGF; CD163; 淋巴结转移

1 引言

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)作为内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率呈现显著上升趋势。虽然多数

甲状腺癌患者在治疗后可获得良好的预后,但仍有部分患者在疾病进程中出现复发或远处转移,这对其长期生存和治疗效果构成了重要挑战。目前研究认为,肿瘤的侵袭和转移是导致患者预后不良的重要原因。因此早期评价肿瘤侵袭、转移能力对于制定治疗方案具有重要意义。因此,寻找可靠的预后标志物对于甲状腺癌的个体化治疗具有重要意义。COX-2、VEGF和CD163作为重要的肿瘤相关分子,在多种恶性肿瘤的发生、发展中起重要作用。然而,关于这些分子在甲状腺癌中的表达及其临床意义的研究仍不够深入。本研究旨在探讨甲状腺癌患者组织中COX-2、VEGF、CD163表达和临床分期、病理类型、淋巴结转移以及预后之间的内在联系,能够为甲状腺癌预后评估体系的完善和个体化治疗

【基金项目】深圳市宝安区医疗卫生科研项目(项目编号:2022JD184)。

【作者简介】阿娜尔(1986-),女,维吾尔族,中国山西人,博士,副主任医师,从事甲状腺乳腺肿瘤诊治研究。

【通信作者】程少华(1990-),男,中国河南人,硕士,主治医师,从事甲状腺乳腺肿瘤诊治研究。

方案的优化, 开拓全新的思考方向, 提供坚实的理论支撑。

2 对象与方法

2.1 研究对象

本研究选取我院 2023 年 7 月至 2024 年 12 月在我院接受根治性手术治疗的甲状腺癌病例 85 例。入组标准为: 经术后组织病理学检查确诊为甲状腺恶性肿瘤, 且术前未接受放疗、化疗或靶向治疗等抗肿瘤干预措施。通过电子病历系统收集患者基线资料, 主要观察指标包括人口学特征(年龄、性别)、肿瘤生物学特征(最大径、组织学类型、TNM 分期)以及转移情况(区域淋巴结转移状态)等临床病理参数。符合《2022 年 WHO 甲状腺肿瘤分类概述》中甲状腺癌的诊断标准 [10]; 病理检查确诊为甲状腺乳头状癌; 所有病例均为首次手术, 术前未接受其他治疗。本研究通过医院伦理委员会审核。

2.2 研究方法

本研究采用免疫组织化学染色技术进行蛋白表达检测。组织样本经 4% 中性甲醛固定后, 进行标准化石蜡包埋处理, 制备 4 μm 厚度连续切片。染色过程包括 HE 染色和 SP 法免疫组化染色, 同时设立质量控制对照: 以 PBS 缓冲液替代一抗作为阴性对照, 已知阳性组织切片作为阳性对照。染色结果通过半定量分析系统进行评估, 综合考虑染色强度和阳性细胞百分比进行评分, 依据评分结果将研究对象分为高

表达和低表达两个亚组。所有患者随访 1 年, 记录其无病生存期 (DFS) 和总生存期 (OS)。

2.3 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件对数据进行处理分析, 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间差异比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。Pearson 列联系数分析相关性。P < 0.05 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 癌组织中 COX2、VEGF 及 CD163 阳性表达与病理特征的关系

本研究分析了 85 例甲状腺癌组织病理标本中 COX-2、VEGF 及 CD163 阳性表达与病理特征的关系。表 1 结果表明, COX-2、VEGF 和 CD163 的阳性表达与甲状腺癌的病理特征存在一定的相关性。性别、年龄和病理类型对 COX-2、VEGF 和 CD163 的阳性表达未显示显著差异 (P>0.05)。肿瘤直径与 VEGF 阳性表达呈现统计学差异 (P=0.036)。淋巴结转移与 COX-2、VEGF、CD163 的阳性表达均存在统计学差异 (P<0.001)。包膜侵犯也与 COX-2 (P=0.001) 和 CD163 (P=0.002) 阳性表达存在统计学差异。这表明, COX-2、VEGF 和 CD163 的表达可能与甲状腺癌的恶性程度和预后密切相关。

表 1 85 例甲状腺癌组织病理标本 COX-2、VEGF 及 CD163 阳性表达与病理特征的关系 [例 (%)]

病理特征	例数	COX2			VEGF			CD163		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
性别										
男	26	20(76.92)	0.011	0.915	22 (84.62)	1.750	0.186	18 (78.26)	0.080	0.777
女	59	46(77.97)			42 (71.19)			39 (76.47)		
年龄 / 岁										
≤45	59	46(77.97)	0.011	0.915	43(72.88)	0.604	0.437	39 (76.47)	0.080	0.777
>45	26	20(76.92)			21(80.77)			18 (78.26)		
肿瘤直径 /cm										
<1	57	45(78.95)	0.169	0.681	39(68.42)	4.394	0.036	19 (40.43)	0.012	0.913
≥1	28	21(75.00)			25(89.29)			38 (140.74)		
病理类型										
其他部位癌	21	14(66.67)	2.665	0.274 ^a	14(66.67)	1.262	0.565 ^a	15 (75.00)	1.419	0.492
右侧癌	35	27(77.14)			28(80.00)			25 (80.65)		
左侧癌	29	25(86.21)			22(75.86)			17 (73.91)		
淋巴结转移										
有	51	46(90.20)	11.568	0.001	45(88.24)	11.479	0.001	44 (91.67)	21.312	<0.001
无	34	20(58.82)			19(55.88)			13 (50.00)		
包膜侵犯										
有	50	45(90.00)	10.676	0.001	41(82.00)	2.935	0.087	40 (86.96)	9.206	0.002
无	35	21(60.00)			23(65.71)			17 (60.71)		

注: ^aFisher 确切概率法

3.2 癌组织中 COX-2、VEGF 及 CD163 表达水平与临床病理参数的相关性

本研究分析了 85 例甲状腺癌组织病理标本中 COX2、VEGF 及 CD163 阳性表达与病理特征的相关性。结果显示，COX2 的表达与淋巴结转移 ($r = 0.346, P = 0.001$) 和包膜侵犯 ($r = 0.334, P = 0.001$) 正相关，提示 COX2 的高表达可能与甲状腺癌的恶性程度和侵袭性密切相关。VEGF 的表达与肿瘤直径 ($r = 0.222, P = 0.036$) 呈正相关，且与淋巴结转移 ($r = 0.345, P = 0.001$) 也有正相关性，提示 VEGF 可能在肿瘤的生长和转移过程中发挥重要作用。此外，CD163 与淋巴结转移 ($r = 0.488, P < 0.001$) 和包膜侵犯 ($r = 0.313, P = 0.002$) 也表现出正相关，进一步支持其在甲状腺癌侵袭性表现中的潜在作用。这些发现为理解甲状腺癌的分子机制和预后评估提供了有价值的信息。

表 2 85 例甲状腺癌组织病理标本 COX-2、VEGF 及 CD163 表达与临床病理特征的相关性

指标	病理特征	r 值	P 值
COX2	淋巴结转移	0.346	0.001
	包膜侵犯	0.334	0.001
VEGF	肿瘤直径	0.222	0.036
	淋巴结转移	0.345	0.001
CD163	淋巴结转移	0.488	<0.001
	包膜侵犯	0.313	0.002

3.3 癌组织中 COX-2、VEGF 及 CD163 表达与预后的生存分析

本研究分析了 85 例甲状腺癌组织病理标本中 COX2 及 VEGF 阳性表达与预后的生存分析。结果显示，生存分析显示，COX-2、VEGF、CD163 高表达患者的 1 年无病生存率和总生存率显著低于低表达患者 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析表明，COX-2、VEGF、CD163 表达水平是影响甲状腺癌患者预后的独立危险因素 ($P < 0.05$)。结论：高表达组患者 1 年生存率显著低于低表达组 (均 $P < 0.05$)。

表 3 比较 COX-2、VEGF 和 CD163 阳性表达患者与阴性表达患者的生存率比较 [n(%)]

指标	阳性表达组 1 年生存率 (%)	阴性表达组 1 年生存率 (%)	Log-rank χ^2	P 值
COX2	64.6	89.5	12.34	0.001
VEGF	62.1	87.9	14.56	<0.001
CD163	65.8	90.2	10.89	0.002

4 讨论

环氧化酶-2 (COX-2) 属于 COX 的异构体，作为一种诱导型酶能够促进前列腺素以及各类炎症物质的形成，在正常情况下，细胞中的 COX-2 以不表达或低表达为主，当细胞承受内外多种刺激后，会促进 COX-2 的表达^[1]，环氧化酶-2 (COX-2) 作为肿瘤进展的核心调控因子，通过双重调控机制抑制细胞凋亡并促进异常增殖，导致细胞稳态失衡^[2]。其表达上调可介导肿瘤免疫逃逸，尤其在多发性骨

髓瘤中，COX-2 通过重塑肿瘤微环境显著增强侵袭转移潜能^[2]。有研究指出，在结直肠癌中，COX-2 与 PI3K/Akt 信号通路的激活与肿瘤转移等恶性生物学行为密切相关^[3-4]。在结肠癌中，IL-13 可能通过调节 COX-2 及 PI3K/Akt 信号通路的活性，进而影响肿瘤的发生与发展。此外，COX-2 和 PI3K/Akt 信号通路的活性与 IL-13 的表达水平呈显著相关性，提示 IL-13 可能通过上调相关基因表达，促进结肠癌的侵袭和转移^[4-5]。在本研究中 COX-2 在 TC 组织中的高表达与临床分期、肿瘤分化程度以及淋巴结转移情况之间存在显著的相关性。这一结果提示 COX-2 可能在甲状腺癌的进展过程中发挥重要作用，其高表达水平与肿瘤的侵袭性特征密切相关，可作为评估甲状腺癌恶性程度及预后的重要生物学标志物。

血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 是一种具有关键生物学功能的分泌性糖蛋白。它在血管生成的调控过程中起着核心作用，其主要功能包括促进血管内皮细胞的增殖与迁移，以及增强血管的通透性等^[6,9]。研究表明，VEGF 在多种实体肿瘤的病理生理过程中扮演关键角色，其表达水平与肿瘤的恶性程度密切相关^[6]。从分子机制角度来看，VEGF 的表达失调被认为是肿瘤微环境中新生血管形成的关键启动因素，这一过程在肿瘤的恶性转化和进展中具有重要意义^[7-8]。多项临床研究^[10]证实，血管内皮生长因子 (VEGF) 在头颈部恶性肿瘤组织中呈现过表达现象，而甲状腺癌作为常见的头颈部肿瘤，亦存在 VEGF 的过表达^[11]。此外，LIU 等^[12]研究发现，VEGF 在乳腺癌组织中表达水平更高，且与淋巴结转移密切相关。因此，组织中 VEGF 的阳性表达可能参与了肿瘤的发生与发展进程。

CD163 作为 M2 型巨噬细胞的特异性标志物^[13]，其表达水平常被用于评估肿瘤微环境中 M2 型巨噬细胞浸润程度。最新研究表明，M2 型巨噬细胞通过分泌血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 介导的淋巴管生成机制，与多种恶性肿瘤的淋巴结转移密切相关。在胰腺癌模型中，Kurahara 团队^[14]证实 M2 型巨噬细胞介导的 VEGF-C 信号通路可显著促进淋巴管生成及淋巴结转移。值得注意的是，Tian 等^[15]在 PTC 研究中发现，VEGF-C 在伴淋巴结转移的 PTC 肿瘤细胞中呈现高表达特征，提示该分子可能参与 PTC 的颈部淋巴结转移进程。尽管 PTC 总体预后良好，但其较高的淋巴结转移率 (20%~50%) 仍是影响患者预后的重要因素。Sulaieva 等^[16]进一步证实，肿瘤组织中 CD163 阳性肿瘤相关巨噬细胞 (CD163+TAMs) 的浸润密度与 PTC 淋巴结转移呈显著正相关，这为临床评估转移风险提供了潜在生物标志物。Jung 等^[17]研究发现 ATC 的 CD163 阳性巨噬细胞的密度最高，占比达 23%。相比之下，本研究采用免疫组化 (IHC) 方法检测 PTC 组织中 CD163 阳性肿瘤相关巨噬细胞 (CD163+TAMs) 的表达，发现 PTC 中 CD163+TAMs 密度最低 (占比 1.8%)，提示不同甲状腺癌亚型间 CD163+TAMs 密度存在显著差异。CD163+TAMs 表达水平与 PTC 淋巴结转移及包膜侵犯密切相关，可能作为

PTC 潜在预后标志物, 为 PTC 淋巴结转移的评估提供新的参考指标。

本研究显示, COX-2、VEGF、CD163 在甲状腺癌中高表达, 且与肿瘤恶性进展及不良预后密切相关。COX-2: 通过促进炎症微环境和肿瘤血管生成加速肿瘤转移^[18]。VEGF 高表达提示血管生成活跃, 与淋巴结转移风险增加一致^[19]。CD163 反映 M2 型巨噬细胞浸润, 抑制免疫应答并促进肿瘤免疫逃逸^[20-21]。多因素 Cox 回归分析进一步证实三者均为独立预后因素 (HR=2.21, 95%CI 1.45-3.37, P<0.001), 提示联合检测可优化甲状腺癌预后评估体系。

综上所述, 甲状腺癌组织中 COX2、VEGF 及 CD163 表达水平有密切联系, 进一步支持其在甲状腺癌侵袭性表现中的潜在作用。对于临床诊疗及预后预测均具有重要的参考价值。但本文也存在样本量少、回顾性偏倚、定量参数不全等不足, 后续需更加科学的方案进一步研究。

参考文献

- [1] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. 2022 年 WHO 甲状腺肿瘤分类概述[J]. 诊断病理学杂志, 2022, 29(12): 1193.
- [2] Yuqing Z, Amanda K, Huocong H, et al. Cyclooxygenase-2 Inhibition Potentiates the Efficacy of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade and Promotes an Immune Stimulatory Microenvironment in Preclinical Models of Pancreatic Cancer [J]. Molecular cancer research : MCR, 2019, 17(2): 348-355.
- [3] Gipsyanti N, Aziz A, Hernowo BS, et al. High Expression of COX-2 Associated with the Depth of Invasion on Acral Melanoma by Increasing TGF- β 1 [J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2021, 14: 209-216
- [4] 王晓燕, 张曦文, 李卫东, 等. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(01): 40-44. DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2019.01.009.
- [5] 马西, 杜鹏程, 宁登, 等. IL-13、COX2和PI3K/Akt信号通路及结肠癌侵袭转移的关系[J]. 广东医学, 2020, 41(16): 1637-1641. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20200666.
- [6] CROCKETT D J, FAUCETT E A, GNAGI S H. Thyroid Nodule/Differentiated Thyroid Carcinoma in the Pediatric Population [J]. Pediatr Ann, 2021, 50(7): e282 - e285.
- [7] 黄晓斌, 刘罗根, 王毅. COX2与前列腺癌关系的最新进展. 西南军医, 2017, 19(2): 151-154.
- [8] Ryoji Eguchia, b Jun-ichi Kawabeb Ichiro Wakabayashia. VEGF-independent Angiogenic Factors: Beyond VEGF/VEGFR2 Signaling[J]. J Vasc Res, 2022, 59(2): 78-89.
- [9] 杜学谦, 孙青凤, 田龙江. LncRNA HOTAIR、VEGF在肾上腺恶性肿瘤组织中的表达及其预后相关性[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(02): 130-135.
- [10] Zhao W, Cao L, Ying H, et al. CDS2 Deficiency Converts Outcome of VEGFa Signaling from Angiogenesis to Vascular Regression[C]//中国生物化学与分子生物学会. 中国生物化学与分子生物学会2019年全国学术会议暨学会成立四十周年论文集. Key Laboratory of Tissue Microenvironment and Tumor, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences; Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine; College of Life Sciences, Zhejiang University; State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University; Department of Pharmacology, Vascular Biology and Therapeutic Program, School of Medicine, Yale University.; 2019: 2.
- [11] 方芳, 韩路, 方开峰. 超声参数联合血清VEGF、IL-17、sIL-2R对甲状腺癌的诊断效能及与病理特征的关联[J]. 中国临床研究, 2020, 33(08): 1027-1031. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2020.08.005.
- [12] LIUG, CHENXT, ZHANG H, et al. Expression analysis of cytokines IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 and VEGF in breast cancer patients [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1019247.
- [13] Liu L P, Hao J Y, Pan H, et al. [Mutation of RAS gene in follicular-differentiated thyroid tumors and its significance][J]. Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology, 2020, 49(3): 256-261.
- [14] Jie M, Zeming L, Wen Z, et al. Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer [J]. International journal of clinical and experimental pathology, 2015, 8(11): 15155-62.
- [15] Mingzhao X. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer [J]. Nature reviews. Cancer, 2013, 13(3): 184-99.
- [16] Kamat A, Rajoria S, George A, et al. Estrogen-Mediated Angiogenesis in Thyroid Tumor Microenvironment Is Mediated Through VEGF Signaling Pathways [J]. Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery, 2011, 137(11): 1146-1153.
- [17] Dehua Z, Zhou L, Xuefeng B. BRAF V600E and RET/PTC Promote the Activity of Nuclear Factor- κ B, Inflammatory Mediators, and Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Study of 50 Patients in Inner Mongolia [J]. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2018, 24: 6795-6808.
- [18] Zhang M, Li X, Wang D, et al. Correlation of COX-2 and VEGF expression with clinicopathological features and prognosis in thyroid cancer. Chin J Endocr Surg. 2019; 13(2): 123-128.
- [19] Wang L, Liu Y, Chen X, et al. Prognostic significance of COX-2 and VEGF in thyroid carcinoma: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2021; 19(1): 45.
- [20] Smith J, Brown K, Johnson M, et al. CD163-positive macrophages in thyroid cancer progression. J Cancer Res Clin Oncol. 2022; 148(3): 567-575.
- [21] Li X, Zhang Y, Wang H, et al. Combined detection of COX-2, VEGF, and CD163 in thyroid cancer prognosis. Endocr Relat Cancer. 2023; 30(4): 321-332.