

·综述·

儿童卵黄囊瘤病因研究进展

许恬逸 综述 董 瑞 审校



全文二维码



开放科学码

【摘要】 卵黄囊瘤(yolk sac tumor, YST)是一种恶性程度很高的生殖细胞瘤,以儿童为主要患病群体。国内外学者对其病因及致病机制进行了诸多研究,并认为该病的发生可能与基因突变、染色体变异、表观遗传学因素及其他一些环境因素有关,但大部分机制未得到进一步的阐述。本文就近年来卵黄囊瘤的病因学研究进展进行综述。

【关键词】 内胚层窦瘤/病因学; DNA 甲基化

【中图分类号】 R729 R739.4

Advances in etiology of yolk sac tumor in children. Xu Tianyi, Dong Rui. Department of Tumor Surgery, Pediatric Hospital of Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai, 201100, China. Corresponding author: Dong Rui, Email: rdong@fudan.edu.cn

【Abstract】 Yolk sac tumor is a malignant germ cell tumor which mainly affects children. Domestic and foreign scholars have conducted a large number of studies on its etiology and pathogenesis, and the results have shown that the occurrence of the disease may be related to gene mutation, chromosome variation, epigenetics and environmental factors. However most of the mechanisms have not been further elucidated. In this review, we summarized the recent advances of the etiology of yolk sac tumor.

【Key words】 Endodermal Sinus Tumor/ET; DNA Methylation

卵黄囊瘤(yolk sac tumor, YST), 又称内胚层窦瘤(endodermal sinus tumor), 是一种分化为尿囊、胚胎卵黄囊和胚胎外间叶的生殖细胞肿瘤, 60%~70%于3岁以前发病^[1]。YST作为儿童恶性生殖细胞肿瘤中最常见的一种类型, 其恶性程度高、病情进展快, 且极易血行转移^[2]。YST可广泛发生在人体各个部位, 以性腺最为常见, 除性腺外, 盆腔和骶尾部为多见, 还可以发生于大脑、脊髓、纵隔、腹膜后、头颈部等部位^[1,3]。诸多学者对该病致病机理及治疗进行了大量研究, 但其确切病因至今尚不明确。本文就目前国内外儿童卵黄囊瘤的病因学研究进行综述。

一、遗传因素

(一) 基因突变

1. *SALL4* 基因突变: 人类 *SALL4* 基因位于20q13.13-q13.2。其中 *SALL4A* (编码1053个氨基酸) 具有全部4个外显子, 包含4个锌指结构域

(Zinc Finger, ZF1~ZF4); *SALL4B* (编码617个氨基酸) 是通过另一个剪接供体位点产生的, 该位点可导致大量外显子2和只包含ZF1与ZF4的蛋白缺失; *SALL4C* (编码277个氨基酸) 没有外显子2, 它编码的版本只有ZF1^[4]。

关于 *SALL4* 的具体突变形式, 相关研究较少。已有报道中 *SALL4* 突变都是杂合的, 且均位于外显子2和外显子3中, 而在外显子1或外显子4中尚未发现突变。这些是无意义的突变、短重复或缺失。除此之外, 还有2例在 *ZF4* 基因簇编码区发生的 *SALL4* 错义突变。尚无文献报道人类 *SALL4* 基因内的纯合突变, 可能是因为这种突变会导致早期的胚胎致死。

Sal-like 蛋白4 (spalt like transcription factor 4, *SALL4*) 是一种在胚胎干细胞中表达的锌指转录因子, 在早期胚胎发育过程中具有重要作用, 能联合其他多能性相关转录因子八聚体结合转录因子4 (recombinant octamer binding transcription factor 4, OCT4)、Nanog 同源框 (nanog homeobox, NANOG) 和Y染色体性别决定盒基因转录因子2 (SRY-Box transcription factor 2, SOX2) 等, 构成复杂的转录调控网络, 从而维持胚胎干细胞的多能性和自我更新

DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.12.018

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 82072782)

作者单位: 复旦大学附属儿科医院肿瘤外科, 上海市出生缺陷重点实验室 (上海市, 201100)

通信作者: 董瑞, Email: rdong@fudan.edu.cn

能力^[5,6]。有学者发现 *SALL4* 在卵黄囊瘤中呈高表达^[2]。且已有多次实验证明,相比传统标记物甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、胎盘碱性磷酸酶(placental alkaline phosphatase, PLAP)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3)等,*SALL4* 是一个非常敏感的新兴标记物,不论 YST 是发生在性腺还是性腺外,其敏感度均接近 100%^[7,8]。

一方面,*SALL4* 在癌细胞中充当细胞增殖和凋亡的关键调节剂。小鼠实验证实,*SALL4* 敲低会诱导人类多种癌细胞大量凋亡或显著抑制其生长。此外,*SALL4* 的下调导致癌细胞的细胞周期停滞和凋亡,而过表达 *SALL4* 的癌细胞会通过细胞周期蛋白 D1 和 D2 的上调,表现出细胞增殖能力增强和 G1 期细胞数量减少的特征。

比如,*SALL4* 通过募集核小体改构复合体(nucleosome remodeling complex, NuRD)复合物,与 NuRD 元件组蛋白去乙酰化酶 2(histone deacetylase2, HDAC2)共同占据其靶基因 *PTEN* 启动子区域,抑制 *PTEN* 基因转录和翻译形成的 mRNA 以及蛋白的水平。而 *PTEN* 基因是一种抑癌基因,可在许多癌症中抑制磷脂酰肌醇-3 激酶(Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein Kinase B, AKT)经典信号通路。有实验证明,*SALL4* 被阻断时 *PTEN* 表达明显上调,即 *PTEN* 与 *SALL4* 呈负相关。因此,当 *SALL4* 上调时,*PTEN* 基因表达下降,则 *PTEN* 对 PI3K / AKT 信号的抑制作用减弱,从而减弱了在 G1 期阻滞细胞周期的 D1 循环水平,促进了肿瘤增殖^[9]。

另一方面,*SALL4* 对于维持癌症干细胞的特性也至关重要。有研究表明,*SALL4* 可以与 β -连环蛋白(β -catenin)结合并上调 WNT(Wingless Int1)/ β -catenin 途径靶基因的表达,即 *SALL4* 可能通过与 β -catenin 的相互作用促进干细胞自我更新并抑制干细胞分化。此外,STAT3 有激活介导胚胎干细胞的自我更新和多能性的功能,*SALL4* 可与 STAT3 相互作用以调节干细胞的自我更新和分化;刺猬信号通路在器官发生和分化过程中起关键作用,*SALL4* 可以调节音猬因子(sonic hedgehog, SHH)信号传导,以防止干细胞分化^[10]。

SALL4 作为一种转录因子可以激活 OCT4,并通过形成蛋白质-蛋白质复合物与 NANOG 相互作用。当 OCT4 与 *SALL4* 启动子的 -290 至 +1 之间的区域结合后,OCT4 的表达会显著上调 *SALL4* 启动子的活性,即 OCT4 与 *SALL4* 形成了可以相互激

活的正反馈回路^[11]。而 OCT 又具有维持干细胞多能性并促进细胞增殖的作用,所以 *SALL4* 也可以通过这一途径加速癌症进程。因此,*SALL4* 基因发生突变后,可能会通过多种途径加速卵黄囊瘤细胞增殖,提高其发病率^[12]。

2. *SOX* 家族基因突变:在哺乳动物中,*SOX* 基因从 A 到 H 分为八类^[13]。*SOX2* 基因位于 3q26.33^[14]。有研究表明,*SOX2* 可以协同转化正常细胞,使其变为肿瘤细胞。同时,它还是肿瘤中的扩增基因,其过表达可导致恶性过程的发生,从而诱发肿瘤形成。*SOX2* 还参与了一些复杂的信号传导途径,Chen 等^[15]研究表明,*SOX2* 可以与 β -catenin 协同上调肿瘤细胞中细胞周期蛋白 D1(cyclin D1),从而促进细胞增殖和肿瘤发生。其他研究还表明,NANOG、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 OCT4 也被作为 *SOX2* 的靶标,而这些物质又能够促进癌症干细胞的自我更新和癌症细胞的增殖^[16,17]。除此之外,*SOX2* 还与微小 RNA(microRNA, miRNA)有紧密联系,它主要受 miRNA-145、miRNA-126 和 miRNA-9 基因家族的控制^[18-20]。同时 *SOX2* 也可以调控 miRNA,包括下调 miR-143、miR-145、miR-253-5p 和 miR-452,从而形成一个双重负反馈回路^[21]。

SOX17 基因位于 8q11.23,在研究中被认定是 WNT 信号通路传导的“拮抗剂”^[14,22,23]。WNT/ β -catenin 途径本身可促进细胞增殖,而 *SOX17* 则通过直接转录抑制 *CTNNB1*(编码 β -catenin 基因),在蛋白质水平上的直接竞争干扰 β -catenin/转录蛋白(transcription factor, TCF)相互作用,诱导 β -catenin 蛋白酶体降解和转录抑制 β -catenin/TCF 复合物的共激活因子等可能方式,来实现对 WNT/ β -catenin 途径的抑制,从而发挥抑制肿瘤的作用^[24]。

根据已有的研究报告,上述两种基因的突变包括三种,分别是错义突变、无义突变和移码突变,而引起肿瘤的原因主要是错义突变^[25]。当错义突变发生时,由于 *SOX2* 和 *SOX17* 相应蛋白质上调和下调,从而促进了肿瘤细胞的增殖并可能进一步诱导肿瘤的发生。

3. *OCT4* 基因突变: *OCT4* 也被称为 OCT3、POU5F1、OTF3 或 OTF4,是 POU 转录因子家族中的一员^[26]。*OCT4* 基因是胚胎发育过程中的关键基因,人的 *OCT4* 基因位于 6 号染色体上(6p21.31),长度为 16.40 kb,具有多个转录起始位点,转录成不同的 mRNA 亚型,进而翻译为多种蛋白质^[27]。

OCT4 是与癌症干细胞自我更新和分化相关的因子之一。实验证明, OCT4 蛋白在癌组织中的表达水平显著高于非癌组织, 而敲除 OCT4 不仅显著降低了癌细胞的增殖活性, 还会明显抑制癌细胞的侵袭潜力^[28]。OCT4 可以与 *AKT1* 基因的启动子结合并抑制其转录, 而一旦 OCT4 被 AKT 在其 T235 位点磷酸化, 磷酸化的 OCT4 将与 AKT1 启动子解离, 从而激活 AKT1 转录并促进细胞存活。由此可知, T235 磷酸化的 OCT4 (OCT4-pT235) 水平与 AKT 水平呈正相关^[29]。而 PI3K/AKT 信号传导对于癌症干细胞的自我更新和肿瘤进展至关重要。因此, OCT4 可能是通过 AKT 参与了癌症的进程^[30]。

此外, OCT4 还可以直接结合 T 细胞白血病/淋巴瘤蛋白 (T cell leukemia/lymphoma protein, TCL1) 基因的启动子区域并激活其转录。TCL1 可以与 AKT 相互作用并完全激活 AKT, 从而维持癌症干细胞的存活。同时有实验证明, 敲除 OCT4 会使癌细胞的耐药性降低, 而过表达 OCT4 会通过提高 TCL1 的表达并激活 AKT 途径增加癌细胞的抗凋亡能力, 这对肿瘤的治疗以及预后都可能产生影响^[31]。

4. LIN28 基因过表达: LIN28 蛋白具有两种类型的 RNA 结合基序, 分别是冷休克结构域 (cold shock domain, CSD) 和 Cys-Cys-His-Cys (cysteine-cysteine-histidine-cysteine, CCHC) 锌指结构域, 它们共同参与一般 mRNA 的结合^[32]。哺乳动物产生两个 LIN28 旁系同源物 LIN28A 和 LIN28B, 它们分别或共同参与各种生物学功能^[33]。

LIN28 是一种必需的 RNA 结合蛋白, 在胚胎干细胞中普遍表达, 它的生理功能与干细胞的分化发育以及肿瘤的发生有关。LIN28 的致癌特性受到包括 miRNA 和转录因子在内的多个上游调控因子的影响, 比如转录因子 C-myc 和 N-myc 都可以与 *LIN28B* 启动子结合并调节 *LIN28B* 的表达, 并且建立了直接的 N-myc/LIN28B 和 C-myc/LIN28B 调控的伙伴关系^[34]。

Let-7 基因是一种抑癌基因^[35]。有研究发现, LIN28 可以阻断几种 miRNA 的生物加工, 其中包括 *Let-7* 家族的多个成员^[36,37]。LIN28A/B 可以使用 CSD 和 CCHC 结构域来阻断 pri-let-7 和 pre-let-7 的生物发生^[32,38,39]。在细胞质中, LIN28A/B 可以通过核糖核酸内切酶与 pre-let-7 末端环的相互作用来阻断 *Let-7* 的加工, 而成熟的 *Let-7* 家族成员可以通过直接靶向 *LIN3* 的 3'-UTR 来抑制 *LIN28* 的表达, 即 LIN28/*Let-7* 轴被认为是调节各种生物学功能的双

负反馈回路^[36,40,41]。因此, *LIN28* 基因过表达可以通过抑制 *Let-7*miRNA 来加速肿瘤的发生。

除此之外, 过度激活的 LIN28B 可以通过调节胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF) 的水平来促进癌细胞进程^[40]。其次, 在癌症干细胞中, LIN28B 及其调节剂 IκB 激酶 (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKKβ) 可以通过与 WNT/TCF7 信号通路相互作用来维持癌细胞的干性^[42]。

有实验证明, LIN28 在小儿卵黄囊瘤中表达上调, 是该肿瘤的敏感标志物, 可用于将其与成熟畸胎瘤区分^[43]。因此, *LIN28* 基因的过表达可能是导致 YST 发生的驱动因素之一^[44]。

5. 其他相关基因: 有研究表明, 儿童睾丸卵黄囊瘤中通常有 RUNX3 启动子的高甲基化, 而成人生殖细胞肿瘤中少有发生。对儿童睾丸卵黄囊瘤患者, RUNX3 mRNA 在正常的对照睾丸中有表达, 而在病例的正常睾丸组织中却检测不到甲基化。以上证据表明 *RUNX3* 基因可能是儿童睾丸卵黄囊瘤的抑制基因。研究表明, PRDM14 可与 OCT4、SOX2 和 NANOG 一起参与人类多能性核心网络的组成, 因此其相关基因的异常也可能引起卵黄囊瘤的发生^[45]。除此之外, 还有 *KITLG*、*SPRY4*、*BAKI*、*DMRT1* 等基因也可能与该肿瘤相关^[46]。

(二) 染色体变异

在关于儿童卵黄囊瘤的染色体报告中, 最常见失衡是 1q 和 20q 染色体上的重复以及 1p 和 6q 染色体上的丢失。除此之外, 还包括染色体 3p 的重复以及染色体 4q、18q 和 20p 的丢失^[47,48]。但是这些通过实验检测出的特征性染色体变异具体如何通过基因表达影响肿瘤的发展还有待进一步研究。

二、表观遗传学因素

1. DNA 甲基化: DNA 甲基化异常是许多癌症的重要特征, 由于在生殖细胞正常发育过程中发生广泛的表观遗传重编程^[49]。同样, DNA 甲基化异常在儿童 YST 中也发挥着重要的作用。有研究表明, YST 在大量与癌症相关的基因中表现出启动子甲基化, 其中包含许多与生殖细胞生物学高度相关的基因, 如 *TCF4*、*WNT10B*、*BDNF*、*FGF2*、*BMP3*、*FZD9*、*WNT2*、*APC*、*SOX2*、*NTRK2*、*NTRK3*、*TGFB3*、*TGFB2*、*WNT1*、*PDGFRB* 等, 其中包括 3 个重要的抑癌基因 (*APC*、*RUNX3* 和 *HIC1*)^[50]。这些基因启动子的甲基化会影响其转录翻译的过程, 从而导致相应的蛋白质无法正常表达^[51]。同时, 卵黄囊瘤中甲基化程度较高的 CpG 基因位点上, 显著富集了与胚

胎干细胞多能性和发育信号通路相关的基因,例如 *PTEN*、*PDGF* 和 *NF- κ B*^[50]。还有实验研究发现,2 个印记基因和 17 个抑癌基因的甲基化水平存在差异,在 YST 中发生异常的表观遗传重编程^[52]。因此,以 DNA 甲基化为代表的表观遗传学也有可能引起 YST 的发生。

2. miRNA: miRNA 是小的内源性非编码 RNA 在特定的细胞类型和发育阶段调节基因功能的方式。miRNA 在转录后翻译中发挥着重要的调节作用,因此它的差异性表达与人类癌症有关^[53]。已有多篇论文阐述 miR-371-373 和 miR-302 簇与生殖细胞肿瘤有一定相关性,其中 miRNA-372 和 miRNA-373 通过与 p53 途径的相互作用,特别是通过调节 LATS2,在 GCT 中作为癌基因发挥作用,而 miR-302 簇则可调节淋巴抑制因子左右决定因子 1 (left-right determination factor 1, LEFTY1) 和 LEFTY2,从而在胚层规范中发挥重要作用^[54]。此外,还发现 miRNA-122、miR-200b、miR-200c、miR-375 和 miR-638 等在卵黄囊瘤中过度表达,这些 miRNA 的上调/下调可能也在一定程度上导致了癌症的发生^[55,56]。

3. 印记基因:已知在从原始生殖细胞正常发育成性腺细胞/卵母细胞的过程中会发生印记清除,因此据推测,当其发生恶性转化时,肿瘤细胞的印记状态可能反映了原始生殖细胞的发育阶段。*IGF2* 和 *H19* (分别在母本和父本上印记) 是迄今为止研究最广泛的印记基因。有研究应用甲基化敏感性单核苷酸引物延伸技术研究了这两个基因的启动子甲基化状态,发现所有恶性生殖细胞瘤在 *IGF2/H19* 的印记控制区域均发生了甲基化。因此印记基因的甲基化及其表达的改变极有可能与儿童 YST 的发生有关^[57]。

三、综合征伴发因素

有研究表明,患有克氏综合征 (47, XXY) 的男性儿童更有可能发展成 YST,尤其是纵隔肿瘤^[58]。虽然确切的致癌原因还不清楚,但无疑提示了 X 染色体对 YST 的潜在作用。此外,患有特纳综合征 (46, XY) 的女性儿童也有更大概率发展成恶性生殖细胞瘤,这与其 Y 染色体序列有一定的相关性^[59]。纯性腺发育不全以及其他一些性染色体疾病也可能与儿童 YST 的发生有关^[60]。

四、其他因素

一项研究表明,亚裔/太平洋岛民和西班牙裔儿童的卵黄囊肿瘤发展风险最高,出生时年龄 ≤ 19

岁的年轻母亲其孩子患 YST 的风险也会有所增加^[61]。同时,儿童 YST 也被认为与环境有关。有研究表明,若父母日常工作、生活的环境可能接触有机溶剂,如苯、甲苯、二氯甲烷等,或者母亲怀孕时暴露于类似环境中,这些溶剂会影响性腺相关激素的分泌,从而导致孩子患 YST 的概率增加^[62]。

综上所述,儿童 YST 的发生原因较为复杂,可能是遗传、发育、环境等多重因素导致的结果。相对而言,相关基因的异常改变应是所有病因中的关键,但现在针对该方面的研究还较匮乏。因此,还需要更多样本及更深入的研究来明确 YST 的致病因素并阐明其致病机制,为 YST 的诊断、治疗以及预后提供最大程度的帮助。

参考文献

- 施全,王凤华,高秋,等. 儿童及青少年卵黄囊瘤的临床病理分析[J]. 中国妇幼健康研究,2019,30(3):342-346. DOI:10.3969/j.issn.1673-5293.2019.03.019.
Shi Q, Wang FH, Gao Q, et al. Clinicopathological analysis of yolk sac tumor in children and adolescents[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2019, 30(3): 342-346. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2019.03.019.
- 吕敏,张浩川,同毓龙,等. 婆婆双树基因 4 干扰载体对儿童睾丸卵黄囊瘤的转染及干扰效果评价[J]. 中华小儿外科杂志,2016,37(9):673-676. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.09.008.
Lü M, Zhang HC, Tong YL, et al. Efficacy of RNA interference after a transfection of SALL4 shRNA vector in pediatric testicular yolk sac tumor[J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37(9): 673-676. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.09.008.
- 李晓明,邓敏,向进,等. 儿童盆腔卵黄囊瘤的 64 层螺旋 CT 诊断与临床病理对照分析[J]. 临床小儿外科杂志,2016,15(4):411-413. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.04.029.
Li XM, Deng M, Xiang J, et al. Multi-slice computed tomography diagnosis and clinicopathological characteristics of ovarian yolk sac tumor[J]. J Clin Ped Sur, 2016, 15(4): 411-413. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.04.029.
- Tatetsu H, Kong NR, Chong G, et al. SALL4, the missing link between stem cells, development and cancer [J]. Gene, 2016, 584(2): 111-119. DOI: 10.1016/j.gene.2016.02.019.
- Miettinen M, Wang Z, Mccue PA, et al. SALL4 Expression in Germ Cell and Non-Germ Cell Tumors [J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(3): 410-420. DOI: 10.1097/PAS.00000

- 00000000116.
- 6 Bradshaw A, Wickremesekera A, Brasch HD, et al. Cancer Stem Cells in Glioblastoma Multiforme [J]. *Front Surg*, 2016, 3:48. DOI:10.3389/fsurg.2016.00048.
 - 7 Cao DF, Li JP, Guo CC, et al. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(7):1065-1077. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181a13eef.
 - 8 Wang F, Liu A, Peng Y, et al. Diagnostic utility of SALL4 in extragonadal yolk sac tumors; an immunohistochemical study of 59 cases with comparison to placental-like alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, and glypican-3 [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(10):1529-1539. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181ad25d5.
 - 9 Liu C, Wu H, Li Y, et al. SALL4 suppresses PTEN expression to promote glioma cell proliferation via PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Neurooncol*, 2017, 35(2):263-272. DOI:10.1007/s11060-017-2589-3.
 - 10 Zhang X, Yuan X, Zhu W, et al. SALL4: An emerging cancer biomarker and target[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1):55-62. DOI:10.1016/j.canlet.2014.11.037.
 - 11 Yang J, Gao C, Chai L, et al. A novel SALL4/OCT4 transcriptional feedback network for pluripotency of embryonic stem cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):e10766. DOI:10.1371/journal.pone.0010766.
 - 12 Chan AL, La HM, Legrand J, et al. Germline Stem Cell Activity Is Sustained by SALL4-Dependent Silencing of Distinct Tumor Suppressor Genes [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(3):956-971. DOI:10.1016/j.stemcr.2017.08.001.
 - 13 She Z, Yang W. SOX family transcription factors involved in diverse cellular events during development [J]. *Eur J Cell Biol*, 2015, 94(12):547-563. DOI:10.1016/j.ejcb.2015.08.002.
 - 14 Kumar P, Mistri TK. Transcription factors in SOX family: Potent regulators for cancer initiation and development in the human body[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(1):105-113. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.06.016.
 - 15 Liu K, Lin B, Zhao M, et al. The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(5):1264-1271. DOI:10.1016/j.cellsig.2013.02.013.
 - 16 Wu F, Zhang J, Wang P, et al. Identification of two novel phenotypically distinct breast cancer cell subsets based on Sox2 transcription activity [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(11):1989-1998. DOI:10.1016/j.cellsig.2012.07.008.
 - 17 Xiang R, Liao D, Cheng T, et al. Downregulation of transcription factor SOX2 in cancer stem cells suppresses growth and metastasis of lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(9):1410-1417. DOI:10.1038/bjc.2011.94.
 - 18 Otsubo T, Akiyama Y, Hashimoto Y, et al. MicroRNA-126 inhibits SOX2 expression and contributes to gastric carcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16617. DOI:10.1371/journal.pone.0016617.
 - 19 Jeon HM, Sohn YW, Oh SY, et al. ID4 Imparts chemoresistance and cancer stemness to glioma cells by derepressing miR-9*-mediated suppression of SOX2 [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(9):3410-3421. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-3340.
 - 20 Liu T, Cheng W, Huang Y, et al. Human amniotic epithelial cell feeder layers maintain human iPS cell pluripotency via inhibited endogenous microRNA-145 and increased Sox2 expression [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(4):424-434. DOI:10.1016/j.yexcr.2011.12.004.
 - 21 Fang X, Yoon JG, Li L, et al. The SOX2 response program in glioblastoma multiforme; an integrated ChIP-seq, expression microarray, and microRNA analysis [J]. *BMC Genomics*, 2011, 12:11. DOI:10.1186/1471-2164-12-11.
 - 22 Chew LJ, Shen W, Ming X, et al. SRY-Box Containing Gene 17 Regulates the Wnt/-Catenin Signaling Pathway in Oligodendrocyte Progenitor Cells [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(39):13921-13935. DOI:10.1523/JNEUROSCI.3343-11.2011.
 - 23 Kormish JD, Sinner D, Zorn AM. Interactions between SOX factors and Wnt/ β -catenin signaling in development and disease [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(1):56-68. DOI:10.1002/dvdy.22046.
 - 24 Tan DS, Holzner M, Weng M, et al. SOX17 in cellular reprogramming and cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(1):65-73. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.08.008.
 - 25 Suzuki J, Azuma N, Dateki S, et al. Mutation spectrum and phenotypic variation in nine patients with SOX2 abnormalities [J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(6):353-356. DOI:10.1038/jhg.2014.34.
 - 26 Li C, Yan Y, Ji W, et al. OCT4 positively regulates Survivin expression to promote cancer cell proliferation and leads to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e49693. DOI:10.1371/journal.pone.0049693.
 - 27 Liu Y, Timani K, Ou X, et al. C-MYC controlled TIP110 protein expression regulates OCT4 mRNA splicing in human embryonic stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(5):689-694. DOI:10.1089/scd.2012.0271.
 - 28 Lin H, Sun L, Han W, et al. Knockdown of OCT4 suppresses the growth and invasion of pancreatic cancer cells through inhibition of the AKT pathway [J]. *Mol Med Rep*,

- 2014, 10 (3) : 1335 – 1342. DOI: 10. 3892/mmr. 2014. 2367.
- 29 Lin Y, Yang Y, Li W, et al. Reciprocal regulation of Akt and Oct4 promotes the self-renewal and survival of embryonal carcinoma cells [J]. *Mol Cell*, 2012, 48 (4) : 627–640. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2012. 08. 030.
- 30 Zhao QW, Zhou YW, Li WX, et al. Akt-mediated phosphorylation of Oct4 is associated with the proliferation of stem-like cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33 (4) : 1621–1629. DOI: 10. 3892/or. 2015. 3752.
- 31 Wang XQ, Ongkeko WM, Chen L, et al. Octamer 4 (Oct4) mediates chemotherapeutic drug resistance in liver cancer cells through a potential Oct4-AKT-ATP-binding cassette G2 pathway [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (2) : 528–539. DOI: 10. 1002/hep. 23692.
- 32 Huang Y. A mirror of two faces: Lin28 as a master regulator of both miRNA and mRNA [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2012, 3 (4) : 483–494. DOI: 10. 1002/wrna. 1112.
- 33 Shyh-Chang N, Daley GQ. Lin28: Primal Regulator of Growth and Metabolism in Stem Cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12 (4) : 395–406. DOI: 10. 1016/j. stem. 2013. 03. 005.
- 34 Molenaar JJ, Domingo-Fernández R, Ebus ME, et al. LIN28B induces neuroblastoma and enhances MYCN levels via let-7 suppression [J]. *Nat Genet*, 2012, 44 (11) : 1199–1206. DOI: 10. 1038/ng. 2436.
- 35 Nguyen LH, Zhu H. Lin28 and let-7 in cell metabolism and cancer [J]. *Transl Pediatr*, 2015, 4 (1) : 4–11. DOI: 10. 3978/j. issn. 2224–4336. 2015. 01. 05.
- 36 Thornton JE, Gregory RI. How does Lin28 let-7 control development and disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22 (9) : 474–482. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2012. 06. 001.
- 37 Rehfeld F, Rohde AM, Nguyen DTT, et al. Lin28 and let-7: ancient milestones on the road from pluripotency to neurogenesis [J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 359 (1) : 145–160. DOI: 10. 1007/s00441–014–1872–2.
- 38 Mayr F, Heinemann U. Mechanisms of Lin28-Mediated miRNA and mRNA Regulation-A Structural and Functional Perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (8) : 16532–16553. DOI: 10. 3390/ijms140816532.
- 39 Nam Y, Chen C, Gregory RI, et al. Molecular basis for interaction of let-7 microRNAs with Lin28 [J]. *Cell*, 2011, 147 (5) : 1080–1091. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 10. 020.
- 40 Jiang S, Baltimore D. RNA-binding protein Lin28 in cancer and immunity [J]. *Cancer Lett*, 2016, 375 (1) : 108–113. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2016. 02. 050.
- 41 Wang X, Cao L, Wang Y, et al. Regulation of let-7 and its target oncogenes (Review) [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3 (5) : 955–960. DOI: 10. 3892/ol. 2012. 609.
- 42 Chen C, Cao F, Bai L, et al. IKK Enforces a LIN28B/TCF7L2 Positive Feedback Loop That Promotes Cancer Cell Stemness and Metastasis [J]. *Cancer Res*, 2015, 75 (8) : 1725–1735. DOI: 10. 1158/0008–5472. CAN–14–2111.
- 43 Feng S, Huang S, Tong Y, et al. RNA-binding protein LIN28 is a sensitive marker of pediatric yolk sac tumors [J]. *Pediatr Surg Int*, 2016, 32 (8) : 819–825. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2016. 02. 050.
- 44 Balzeau J, Menezes MR, Cao S, et al. The LIN28/let-7 Pathway in Cancer [J]. *Front Genet*, 2017, 8: 31. DOI: 10. 3389/fgene. 2017. 00031.
- 45 Gell JJ, Zhao J, Chen D, et al. PRDM14 is expressed in germ cell tumors with constitutive overexpression altering human germline differentiation and proliferation [J]. *Stem Cell Res*, 2018, 27: 46–56. DOI: 10. 1016/j. scr. 2017. 12. 016.
- 46 Poynter JN, Hooten AJ, Lindsay Frazier A, et al. Associations between variants in KITLG, SPRY4, BAK1, and DMRT1 and pediatric germ cell tumors [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2012, 51 (3) : 266–271. DOI: 10. 1002/gcc. 20951.
- 47 Frazier AL, Weldon C, Amatruda J. Fetal and neonatal germ cell tumors [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17 (4) : 222–230. DOI: 10. 1016/j. siny. 2012. 05. 004.
- 48 Cusack M, Scotting P. DNA methylation in germ cell tumour aetiology: current understanding and outstanding questions [J]. *Reproduction*, 2013, 146 (2) : R49–R60. DOI: 10. 1530/REP–12–0382.
- 49 Amatruda JF, Ross JA, Christensen B, et al. DNA methylation analysis reveals distinct methylation signatures in pediatric germ cell tumors [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 313. DOI: 10. 1186/1471–2407–13–313.
- 50 Kato N, Shibuya H, Fukase M, et al. Involvement of adenomatous polyposis coli (APC) gene in testicular yolk sac tumor of infants [J]. *Hum Pathol*, 2006, 37 (1) : 48–53. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2005. 09. 008.
- 51 Furukawa S, Haruta M, Arai Y, et al. Yolk sac tumor but not seminoma or teratoma is associated with abnormal epigenetic reprogramming pathway and shows frequent hypermethylation of various tumor suppressor genes [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100 (4) : 698–708. DOI: 10. 1111/j. 1349–7006. 2009. 01102. x.
- 52 Rosa A, Spagnoli FM, Brivanlou AH. The miR-430/427/302 Family Controls Mesendodermal Fate Specification via Species-Specific Target Selection [J]. *Dev Cell*, 2009, 16 (4) : 517–527. DOI: 10. 1016/j. devcel. 2009. 02. 007.
- 53 Poynter JN, Bestashniy JRB, Silverstein KAT, et al. Cross

- platform analysis of methylation, miRNA and stem cell gene expression data in germ cell tumors highlights characteristic differences by tumor histology [J]. BMC Cancer, 2015, 15: 769. DOI: 10.1186/s12885-015-1796-6.
- 54 Fustino N, Rakheja D, Ateek CS, et al. Bone morphogenetic protein signalling activity distinguishes histological subsets of paediatric germ cell tumours [J]. Int J Androl, 2011, 34 (4pt2): e218-e233. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01186.x.
 - 55 Murray MJ, Saini HK, van Dongen S, et al. The two most common histological subtypes of malignant germ cell tumour are distinguished by global microRNA profiles, associated with differential transcription factor expression [J]. Mol cancer, 2010, 9: 290. DOI: 10.1186/1476-4598-9-290.
 - 56 Sievers S, Alemazkour K, Zahn S, et al. IGF2/H19 imprinting analysis of human germ cell tumors (GCTs) using the methylation-sensitive single-nucleotide primer extension method reflects the origin of GCTs in different stages of primordial germ cell development [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2005, 44(3): 256-264. DOI: 10.1002/gcc.20237.
 - 57 Williams LA, Pankratz N, Lane J, et al. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group [J]. Cancer, 2018, 124(19): 3900-3908. DOI: 10.1002/encr.31667.
 - 58 de Marqui AB, da Silva-Grecco RL, Balarin MA. Prevalence of Y-chromosome sequences and gonadoblastoma in Turner syndrome [J]. Rev Paul Pediatr, 2016, 34(1): 114-121. DOI: 10.1016/j.rppede.2015.12.004.
 - 59 Piazza MJ, Urbanetz AA. Germ Cell Tumors in Dysgenetic Gonads [J]. Clinics, 2019, 74: e408. DOI: 10.6061/clinics/2019/e408.
 - 60 Hall C, Ritz B, Cockburn M, et al. Risk of malignant childhood germ cell tumors in relation to demographic, gestational, and perinatal characteristics [J]. Cancer Epidemiol, 2017, 46: 42-49. DOI: 10.1016/j.canep.2016.12.002.
 - 61 Le Cornet C, Fervers B, Pukkala E, et al. Parental Occupational Exposure to Organic Solvents and Testicular Germ Cell Tumors in their Offspring: NORD-TEST Study [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125(6): 067023. DOI: 10.1289/EHP864.
 - 62 Hall C, Heck JE, Ritz B, et al. Prenatal Exposure to Air Toxics and Malignant Germ Cell Tumors in Young Children [J]. J Occup Environ Med, 2019, 61(6): 529-534. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001609.

(收稿日期: 2020-10-05)

本文引用格式: 许恬逸, 董瑞. 儿童卵黄囊瘤病因研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(12): 1194-1200. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.12.018.

Citing this article as: Xu TY, Dong R. Advances in etiology of yolk sac tumor in children [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(12): 1194-1200. DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.12.018.

·编者·作者·读者·

本刊对于论文中统计学方法的要求

①资料的表达与描述: 用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。②统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。③统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应描述为对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量和 P 的具体值 (如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P = 0.000$ 。当涉及总体参数估计 (如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等) 时, 在给出显著性检验结果 (统计量、 P 值) 的同时, 给出 95% 置信区间。

本刊编辑部