

• 论 著 •

甲状腺癌组织 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况及与临床病理特征和生存预后的关系*

李 屏,陶红朗,张 甜,左云海

深圳市宝安区石岩人民医院病理科,广东深圳 518108

摘要:目的 探讨甲状腺癌组织微小 RNA-93-5p(miRNA-93-5p)、神经调节蛋白 1(NRG1)表达情况,分析其与临床病理特征和预后的关系。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 5 月在该院接受手术治疗的 136 例甲状腺疾病患者的冰冻组织标本,其中甲状腺癌 84 例(甲状腺癌组)、甲状腺良性疾病 52 例(甲状腺良性疾病组),另选择正常甲状腺组织 40 例(对照组)。比较甲状腺癌组、甲状腺良性疾病组和对照组组织 miRNA-93-5p 相对表达水平、NRG1 阳性表达率,分析甲状腺癌患者 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与临床病理特征的关系。采用多元 Logistic 回归分析 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析甲状腺癌组织 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与患者生存预后的关系。结果 甲状腺癌组、甲状腺良性疾病组和对照组 miRNA-93-5p 相对表达水平、NRG1 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);甲状腺癌组织中 miRNA-93-5p 相对表达水平与 NRG1 阳性表达率呈负相关($r=-0.216, P=0.013$);miRNA-93-5p 高表达组肿瘤最大径 >1 cm 占比、中低分化率、包膜浸润率、淋巴结转移率、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期占比高于 miRNA-93-5p 低表达组($P<0.05$),NRG1 高表达组上述指标均低于 NRG1 低表达组($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析发现,肿瘤最大径、分化程度、包膜浸润、淋巴结转移及 TNM 分期均为 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素。miRNA-93-5p 高表达组 3 年累积生存率低于 miRNA-93-5p 低表达组($P<0.05$),NRG1 高表达组 3 年累积生存率高于 NRG1 低表达组($P<0.05$)。结论 甲状腺癌组织 miRNA-93-5p 高表达、NRG1 低表达,二者可作为患者生存预后评估的生物标志物。

关键词:甲状腺癌; 微小 RNA-93-5p; 神经调节蛋白 1; 生存预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.12.013 **中图法分类号:**R736.1;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)12-1479-06

文献标志码:A

Expression of miRNA-93-5p and NRG1 in thyroid cancer tissues and their relationship with clinicopathological characteristics and survival prognosis*

LI Ping,TAO Honglang,ZHANG Tian,ZUO Yunhai

Department of Pathology,Shiyan People's Hospital,Bao'an District,Shenzhen,
Guangdong 518108,China

Abstract: Objective To exploring the expression of microRNA-93-5p (miRNA-93-5p) and neuregulin protein 1 (NRG1) in thyroid cancer tissues and their relationship with clinicopathological characteristics and survival prognosis. **Methods** Frozen tissue specimens of 136 patients with thyroid diseases who underwent surgical treatment in the hospital from January 2018 to May 2020 were selected,including 84 cases of thyroid cancer (thyroid cancer group),52 cases of benign thyroid diseases (benign thyroid disease group),and another 40 cases of normal thyroid tissues (control group). The relative expression levels of miRNA-93-5p and the positive expression rate of NRG1 in the tissues of the thyroid cancer group,the benign thyroid disease group and the control group were compared,and the relationship between the expression of miRNA-93-5p and NRG1 in patients with thyroid cancer and the clinicopathological characteristics was analyzed. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of miRNA-93-5p and NRG1 expression. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the expression of miRNA-93-5p and NRG1 and survival prognosis in patients with thyroid cancer. **Results** There were statistically significant differences in

* 基金项目:深圳市宝安区医疗卫生科研项目(2022JD181)。

作者简介:李屏,女,主管技师,主要从事病理学临床研究。

the relative expression levels of miRNA-93-5p and the positive expression rate of NRG1 among the thyroid cancer group, the benign thyroid disease group and the control group ($P<0.05$). The relative expression level of miRNA-93-5p in thyroid cancer tissues was negatively correlated with the positive expression rate of NRG1 ($r=-0.216, P=0.013$). The proportion of tumor maximum diameter >1 cm, the rate of moderate and low differentiation, the rate of capsular invasion, the rate of lymphatic metastasis, and the proportion of TNM stage III + IV in the miRNA-93-5p high-expression group were higher than those in the miRNA-93-5p low-expression group ($P<0.05$), and the above indicators in the NRG1 high-expression group were all lower than those in the NRG1 low-expression group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis revealed that the maximum diameter of the tumor, degree of differentiation, capsular invasion, lymphatic metastasis and TNM stage were all influencing factors for the expression of miRNA-93-5p and NRG1. The 3-year cumulative survival rate of the miRNA-93-5p high-expression group was lower than that of the miRNA-93-5p low-expression group ($P<0.05$), and the 3-year cumulative survival rate of the NRG1 high-expression group was higher than that of the NRG1 low-expression group ($P<0.05$). **Conclusion** In thyroid cancer tissues, miRNA-93-5p is highly expressed and NRG1 is lowly expressed. Both can be used as biomarkers for evaluating the survival prognosis of patients.

Key words: thyroid cancer; microRNA-93-5p; neuregulin protein 1; survival prognosis

甲状腺癌是主要起源于甲状腺滤泡上皮细胞和滤泡旁细胞的内分泌系统恶性肿瘤,也是临床发病率较高的恶性肿瘤之一^[1-2]。统计数据显示,目前全球范围内每年有 58.6 万例新发甲状腺癌病例,且发病率呈增加趋势^[3]。尽管手术切除和放射性¹³¹I 放射对甲状腺癌取得了显著的治疗疗效,但仍有部分患者疗效不理想,最终发展为难治性甲状腺癌,甚至发生远处脏器和组织转移,对生存预后产生严重影响^[4]。寻找新的肿瘤标志物对甲状腺癌的进展情况和生存预后做出准确评估,有利于临床医师采取针对性干预措施,改善患者生存预后。微小 RNA(miRNA)是一种非编码 RNA,由 19~25 个核苷酸组成,miRNA 的异常表达在恶性肿瘤的发生、分化和肿瘤组织迁移、侵袭等生物学行为中具有重要作用^[5]。有研究发现,miRNA 参与了分化型甲状腺癌的发生和进展,可作为甲状腺癌诊断和生存预后评估的有效指标^[6]。还有研究发现,肝癌、宫颈癌组织和细胞中 miRNA-93-5p 呈高表达^[7],而乳腺癌组织和细胞中 miRNA-93-5p 呈低表达^[8],因此,不同组织类型恶性肿瘤组织中 miRNA-93-5p 表达情况不尽一致。神经调节蛋白 1(NRG1)是表皮生长因子中具有神经调节作用的膜糖蛋白,可介导细胞间信号转导,参与多个器官、系统的生长发育^[9]。研究表明 NRG1 在甲状腺癌组织中呈低表达,NRG1 过表达可诱导甲状腺癌细胞凋亡,抑制其增殖^[10]。本研究以正常甲状腺组织、甲状腺良性病变组织作对照,观察甲状腺癌组织 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况,探讨甲状腺癌组织 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与临床病理特征和生存预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 5 月在

本院接受手术治疗的 136 例甲状腺疾病患者作为研究对象。其中甲状腺癌 84 例(甲状腺癌组),男 27 例,女 57 例;年龄 34~69 岁,平均(47.52±9.06)岁;甲状腺乳头状癌 73 例,甲状腺滤泡状癌 7 例。甲状腺良性疾病 52 例(甲状腺良性疾病组),男 18 例,女 34 例;年龄 29~68 岁,平均(45.99±9.13)岁;甲状腺腺瘤 21 例,桥本甲状腺炎 18 例,结节性甲状腺肿 13 例。另选择本院保存的正常甲状腺组织标本 40 例(对照组),男 16 例,女 24 例;年龄 28~68 岁,平均(45.34±9.34)岁。3 组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)各组经组织病理学明确诊断;(2)甲状腺癌组、良性疾病组均为首次诊断,未接受相关治疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)病理切片保存不完整;(3)合并血液病、严重感染性疾病、结缔组织病等。本研究在获得医院伦理委员会审查后开展(伦理审批号:2023SYLL03)。所有研究对象对本研究均知情同意,并签署相关知情同意协议。

1.2 方法

1.2.1 miRNA-93-5p 相对表达水平检测 取甲状腺组织 10 g,荧光定量 PCR 技术测定其 miRNA-93-5p 相对表达水平,应用 TRIzol 试剂盒(购自美国 Sigma 公司)提取组织细胞总 RNA,紫外线分光光度计检测 RNA 浓度和纯度,在 260 nm 和 280 nm 的吸光度值符合要求,以 RNA 为模板,应用逆转录试剂盒(Thermo Scientific 公司)将总 RNA 逆转录为互补 DNA(cDNA),以 cDNA 为模板进行扩增,反应条件:95 ℃ 15 min,94 ℃ 15 s,55 ℃ 30 s,70 ℃ 30 s,共 40 个循环,以 U6 为内参,2^{-ΔΔCt} 测定 miRNA-93-5p 相对表达水平,取 3 次检测平均值。引物由上海百力格生物

技术有限公司设计合成,引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列(5′-3′)

基因	正向引物	反向引物
miRNA-93-5p	GGGGAAACAAACATGGTGAC	CAGTGC GTGTCGTGGAGT
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.2 NRG1 相对表达水平测定 取所得组织做病理切片,免疫组化染色,福尔马林浸泡固定标本,石蜡包埋,制成 4 μm 连续切片,常规脱蜡、水化,加入 3% 过氧化氢溶液,孵育 15 min,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,之后封存,滴加一抗孵育过夜,再次用 PBS 冲洗,滴加二抗后孵育 30 min,二氨基联苯胺显色,苏木素再次复染,最后显微镜下观察染色情况。以甲状腺癌组织中 miRNA-93-5p 相对表达水平中位数为界限,将甲状腺癌患者分为 miRNA-93-5p 高表达组和 miRNA-93-5p 低表达组。

1.2.3 NRG1 表达及分组 由 2 位病理科医师分别单独观察切片,按照以下标准进行 NRG1 染色强度评分:细胞未染色或染色不明确计 0 分,50% 以上肿瘤细胞微弱染色计 1 分,50% 以上细胞为中等程度染色计 2 分,50% 以上细胞为强染色程度计 3 分,其中染色评分 1、2、3 分计为 NRG1 阳性,0 分为 NRG1 阴性。阳性细胞百分率评分:阳性细胞占比为 6%~25% 计 1 分;阳性细胞占比>25%~50% 计 2 分;阳性细胞占比>50%~75% 计 3 分。NRG1 染色强度评分与阳性细胞百分率评分的乘积≥3 分为高表达,≤2 分为低表达。

1.3 随访 术后对所有患者以门诊复查、电话、微信等形式进行随访,随访截至 2023 年 5 月 31 日,以患者死亡或随访结束为观察终点,统计患者生存情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS23.0 软件分析统计数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用 Pearson 相关分析甲状腺癌组织中 miRNA-93-5p 相对表达水平与 NRG1 阳性表达率相关性,多元 Logistic 回归分析 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素,Kaplan-Meier 生存曲线分析甲状腺癌组织中 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与患者生存预后的关系。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同甲状腺组织 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况比较 甲状腺癌组、甲状腺良性疾病组和对照组 miRNA-93-5p 相对表达水平、NRG1 阳性表达率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),甲状腺癌组 miR-

NA-93-5p 相对表达水平高于甲状腺良性疾病组和对照组,甲状腺良性疾病组 miRNA-93-5p 相对表达水平高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);甲状腺癌组 NRG1 阳性表达率低于甲状腺良性疾病组和对照组,甲状腺良性疾病组 NRG1 阳性表达率低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。相关性分析结果显示,甲状腺癌组织中 miRNA-93-5p 相对表达水平与 NRG1 阳性表达率呈负相关(*r*=−0.216, *P*=0.013)。见表 2。

表 2 不同甲状腺组织 miRNA-93-5p 相对表达水平、NRG1 阳性表达率比较

组别	<i>n</i>	miRNA-93-5p ($\bar{x} \pm s$)	NRG1 [<i>n</i> (%)]
甲状腺癌组	84	1.78±0.46	41(48.81)
甲状腺良性疾病组	52	1.34±0.37 ^a	40(76.92) ^a
对照组	40	1.02±0.31 ^{ab}	37(92.50) ^{ab}
<i>F</i> / χ^2		52.103	26.670
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与甲状腺癌组比较,^a*P*<0.05;与甲状腺良性疾病组比较,^b*P*<0.05。

2.2 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与甲状腺癌患者临床病理参数的关系 miRNA-93-5p 高表达组肿瘤最大径>1 cm 占比、中低分化率、包膜浸润率、淋巴结转移率、TNM 分期Ⅲ+Ⅳ期占比高于 miRNA-93-5p 低表达组(*P*<0.05),NRG1 高表达组上述指标均低于 NRG1 低表达组(*P*<0.05)。见表 3。

2.3 多元 Logistic 回归分析 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素 以 miRNA-93-5p、NRG1 表达为因变量,以表 2 中差异有统计学意义的项目为自变量进行赋值,多元 Logistic 回归分析发现,肿瘤最大径、分化程度、包膜浸润、淋巴结转移及 TNM 分期均为 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素。见表 4。

2.4 甲状腺癌组织 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与生存预后的关系 84 例甲状腺癌患者 3 年有 60 例患者存活,累积生存率为 71.43%,miRNA-93-5p 高表达组 3 年累积生存率低于 miRNA-93-5p 低表达组(*P*<0.05),NRG1 高表达组 3 年累积生存率高于 NRG1 低表达组(*P*<0.05)。见图 1、2。

表 3 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与甲状腺癌患者临床病理参数的关系[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	miRNA-93-5p				NRG1			
		高表达组 (<i>n</i> = 44)	低表达组 (<i>n</i> = 40)	χ^2	<i>P</i>	高表达组 (<i>n</i> = 13)	低表达组 (<i>n</i> = 71)	χ^2	<i>P</i>
性别				1.005	0.316			0.043	0.836
男	27	12(44.44)	15(55.56)			4(14.81)	23(85.19)		
女	57	32(56.14)	25(43.86)			9(15.79)	48(84.21)		
年龄				1.269	0.260			0.001	0.982
≤45 岁	39	23(58.97)	16(41.03)			6(15.38)	33(84.62)		
>45 岁	45	21(46.67)	24(53.33)			7(15.56)	38(84.44)		
肿瘤数量				2.122	0.145			2.505	0.114
1 个	52	24(46.15)	28(53.85)			5(9.62)	47(90.38)		
≥2 个	32	20(62.50)	12(37.50)			8(25.00)	24(75.00)		
肿瘤最大径				8.354	0.004			17.650	<0.001
≤1 cm	18	4(22.22)	14(87.78)			9(50.00)	9(50.00)		
>1 cm	66	40(60.61)	26(39.39)			4(6.06)	62(93.94)		
分化程度				5.049	0.025			5.740	0.017
高分化	25	9(36.00)	16(64.00)			8(32.00)	17(68.00)		
中低分化	59	35(59.32)	24(40.68)			5(8.47)	54(91.53)		
包膜浸润				12.349	<0.001			4.250	0.039
是	31	24(77.42)	7(22.58)			1(3.23)	30(96.77)		
否	53	20(37.74)	33(62.26)			12(22.64)	41(77.36)		
淋巴结转移				15.195	<0.001			6.436	0.011
是	33	26(78.79)	7(21.21)			1(3.03)	32(96.97)		
否	51	18(35.29)	33(64.71)			12(23.53)	39(76.47)		
病理类型				0.643	0.423			0.033	0.856
乳头状癌	73	37(50.68)	36(49.32)			11(15.07)	62(84.93)		
滤泡状癌	7	5(71.43)	2(28.57)			1(14.29)	6(85.71)		
髓样癌	3	2(66.67)	1(33.33)			1(33.33)	2(66.67)		
未分化癌	1	0(0.00)	1(100.00)			0(0.00)	1(100.00)		
TNM 分期				7.876	0.005			7.866	0.005
I + II 期	35	12(34.29)	23(65.71)			10(28.57)	25(71.43)		
III + IV 期	49	32(65.31)	17(34.69)			3(6.12)	46(93.88)		

表 4 多元 Logistic 回归分析 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素

项目	赋值	miRNA-93-5p					
		β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
性别	男=0,女=1	-0.550	0.436	1.589	0.577	0.125	0.122~0.891
年龄	≤45 岁=0,>45 岁=1	-0.206	0.180	1.312	0.814	0.203	0.137~0.995
肿瘤数量	1 个=0,≥2 个=1	-0.574	0.502	1.306	0.563	0.211	0.126~0.887
肿瘤最大径	≤1 cm=0,>1 cm=1	0.554	0.251	4.883	1.741	0.002	1.012~5.983
分化程度	高分化=0,中低分化=1	0.633	0.275	5.308	1.883	<0.001	1.109~6.244
包膜浸润	否=0,是=1	0.564	0.253	4.972	1.757	0.002	1.217~3.988
淋巴结转移	否=0,是=1	0.699	0.248	7.949	2.012	<0.001	1.305~4.348
病理类型	乳头状癌=0,滤泡状癌=1, 髓样癌=2,未分化癌=3	-0.351	0.255	1.894	0.704	0.129	0.213~0.982
TNM 分期	I + II 期=0,III + IV 期=1	0.765	0.267	8.231	2.149	<0.001	1.116~6.348

续表 4 多元 Logistic 回归分析 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素

项目	赋值	NRG1					
		β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
性别	男=0,女=1	-0.624	0.539	1.342	0.536	0.233	0.149~0.899
年龄	≤45 岁=0,>45 岁=1	-0.354	0.310	1.305	0.702	0.247	0.201~0.918
肿瘤数量	1 个=0,≥2 个=1	-0.516	0.457	1.274	0.597	0.182	0.133~0.956
肿瘤最大径	≤1 cm=0,>1 cm=1	-0.061	0.028	4.909	0.941	0.013	0.703~0.995
分化程度	高分化=0,中低分化=1	-0.086	0.040	4.660	0.918	0.024	0.642~0.973
包膜浸润	否=0,是=1	-0.229	0.104	4.854	0.795	0.030	0.320~0.918
淋巴结转移	否=0,是=1	-0.221	0.087	6.452	0.802	0.028	0.452~0.908
病理类型	乳头状癌=0,滤泡状癌=1, 髓样癌=2,未分化癌=3	-0.298	0.216	1.903	0.742	0.135	0.203~0.978
TNM 分期	I+II 期=0,III+IV 期=1	-0.200	0.078	6.497	0.819	0.020	0.325~0.897

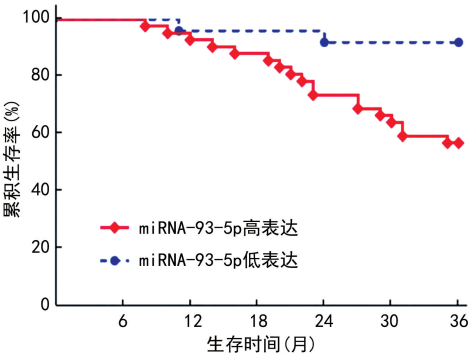


图 1 miRNA-93-5p 高表达和低表达患者生存曲线

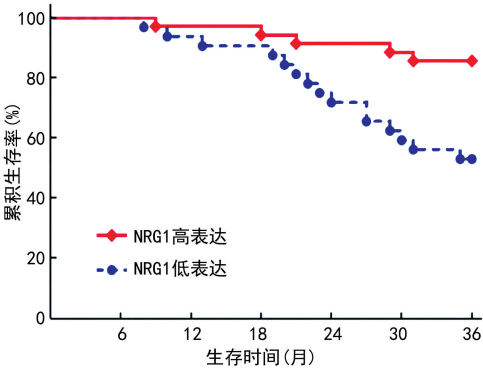


图 2 NRG1 高表达和低表达患者生存曲线

3 讨 论

甲状腺癌发病机制复杂,研究显示电离辐射、碘摄入异常、甲状腺炎性病变、雌激素分泌紊乱及遗传等多种因素均与甲状腺癌的发生发展有关^[11-12]。尽管甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌分化较好,恶性程度较低,预后较好^[13],但肿瘤复发和远处转移仍然是临床诊治中面临的严峻问题,且与患者的预后密切相关^[14]。寻找有效的生物标志物对甲状腺癌病情和预后做出评估,并制订针对性的诊治方案,对于改善患者预后具有重要意义。

近年研究发现,miRNA 参与包括甲状腺癌在内的多种恶性肿瘤的病理机制,了解 miRNA 与甲状腺

临床病理特点及预后的关系至关重要^[15-16]。miRNA-93 是一种致癌基因,可促进抗肿瘤细胞凋亡蛋白的合成,进而加速恶性肿瘤细胞分化、增殖和肿瘤组织侵袭,促进肿瘤新生血管的形成^[17]。miRNA-93-5p 是 miRNA-93 家族重要成员,位于人类 7 号染色体上,在宫颈癌、肝癌、肺腺癌组织和细胞中呈高表达,并可增强上述肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[18]。有研究表明,甲状腺癌细胞中 miRNA-93-5p 表达升高,抑制 miRNA-93-5p 表达可抑制甲状腺癌细胞的增殖,促进甲状腺癌细胞凋亡^[19]。NRG1 是一类含有表皮生长因子样结构域的神经营调蛋白,这种蛋白可以多种异构体的形式产生,可介导细胞间信号传导,参与多个器官、系统的生长和发育,执行多种生理功能。既往有研究表明,NRG1 与恶性肿瘤的发生发展密切相关,NRG1 过表达可抑制甲状腺癌细胞增殖、分化,诱导其凋亡^[20]。

本研究结果显示,甲状腺癌组、甲状腺良性疾病组和对照组 miRNA-93-5p 相对表达水平、NRG1 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),甲状腺癌组 miRNA-93-5p 相对表达水平升高、NRG1 阳性表达率降低,并且二者呈负相关,表明甲状腺癌的发生与 miRNA-93-5p 高表达、NRG1 低表达密切相关。本研究还发现,甲状腺癌组织 miRNA-93-5p、NRG1 表达情况与患者肿瘤最大径、分化程度、包膜浸润、淋巴结转移、TNM 分期等临床病理参数存在相关性,以 miRNA-93-5p、NRG1 表达为因变量,以 $P<0.05$ 的项目为自变量,多元 Logistic 回归分析发现,肿瘤最大径、分化程度、包膜浸润、淋巴结转移及 TNM 分期均为 miRNA-93-5p、NRG1 表达的影响因素。这可能与 miRNA-93-5p 促进细胞增殖、分化和肿瘤新生血管形成,以及加速肿瘤组织侵袭等病理生理特点有关。明旭等^[21]的研究也表明,NRG1 基因 rs3924999

位点多态性与甲状腺癌的发生、侵袭和转移具有相关性,并有助于预测肿瘤包膜浸润和淋巴结转移。本研究生存分析发现,miRNA-93-5p 高表达、NRG1 低表达患者 3 年生存率较低,miRNA-93-5p 高表达、NRG1 低表达患者复发转移的风险更大,提示 miRNA-93-5p、NRG1 可作为甲状腺癌患者预后评估的生物标志物。但本研究所收取的病理标本较少,所得结论需扩大样本量进一步验证。

综上所述,甲状腺癌组织 miRNA-93-5p 高表达, NRG1 低表达,二者可作为患者生存预后评估的生物标志物。

参考文献

[1] WANG Q Y, PAN G, ZHANG Y, et al. Emerging insights into thyroid cancer from immunotherapy perspective: a bibliometric analysis[J]. Hum Vaccin Immunother, 2024, 20(1): 240317.

[2] ZHANG B T, LI Y, JIANG Q L, et al. Human adipose-derived stem cells promote migration of papillary thyroid cancer cell via leptin pathway[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2419990.

[3] HYUNA S, JACQUES F, REBECCA L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[4] LI M, DAL MASO L, VACCARELLA S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of over diagnosis [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(6): 468-470.

[5] CHANG K W, HUNG W W, CHOU C H, et al. LncRNA MIR31HG drives oncogenicity by inhibiting the limb-bud and heart development gene (LBH) during oral carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8383.

[6] LUZÓN-TORO B, FERNÁNDEZ R M, VILLALBA-BENITO L, et al. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis[J]. Genes (Basel), 2019, 10(11): 913.

[7] LI Y, WU B, SUN R, et al. miR-93-5p knockdown repressed hepatocellular carcinoma progression via increasing ERBB4 and TETs dependent DNA demethylation[J]. Autoimmunity, 2021, 54(8): 547-560.

[8] PAN C, SHAO S S, GU Y W, et al. Radiation prevents tumor progression by inhibiting the miR935p/EphA4/NFκB pathway in triple negative breast cancer[J]. Oncol Rep, 2023, 49(4): 78.

[9] BONDRESCU M, DEHELEAN, L FARCAS S S, et al.

Cognitive impairments related to COMT and neuregulin 1 phenotypes as transdiagnostic markers in schizophrenia spectrum patients[J]. J Clin Med, 2024, 13(21): 6405.

[10] 樊新龙, 郭囡, 高鑫, 等. 上调 NRG1 对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及可能机制[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(1): 21-25.

[11] VIERING O, RINSCHIED A, HOLZLEITNER N, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for 68 Ga-DOTA-CCK-66, a novel CCK2R-targeting compound for imaging of medullary thyroid cancer[J]. Clin Nucl Med, 2024, 49(12): 1091-1097.

[12] PENNA G C, RAJÃO K, SANTANA D C, et al. Challenges in treating radioiodine-refractory thyroid cancer: a global perspective with a focus on developing nations in Latin America[J]. Endocrine, 2024, 86(3): 890-902.

[13] 陈肖玥, 孙健雯, 张国强, 等. 免疫检查点 IDO-1、LAG-3、TIM-3 与分化型甲状腺癌临床病理特征及预后的相关性[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 196-200.

[14] SARAVANA-BAWAN B, BAJWA A, PATERSON J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. Surgery, 2020, 167(1): 46-55.

[15] ZHANG T, YUAN B, YU S. The application of micro RNAs in papillary thyroid cancer: a bibliometric and visualized analysis[J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 4681-4699.

[16] 马震, 王薇. 血清 miRNAs 在甲状腺乳头状癌诊断和预后评估中的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6): 661-664.

[17] 杨茂省, 杨到凤, 李世杰, 等. 胃癌患者的血清 miRNA-93 水平及与临床特征和预后的关系[J]. 癌症进展, 2022, 20(24): 2545-2548.

[18] 马海军, 尚春香, 韩娜, 等. miR-93-5p 靶向 PKMYT1 对肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(2): 156-162.

[19] 李宗禹, 徐金锴, 赖婧玥, 等. miR-93-5p 靶向 CCNG2 基因对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(19): 3325-3330.

[20] LIU WL, CAO Y M, LIAO T, et al. Multiple lectin assays in detecting glycol-alteration status of serum NRG1 in papillary thyroid cancer. [J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(7): 3218-3224.

[21] 明旭, 张婷婷. NRG1 基因多态性协同 miRNA-142 水平与甲状腺癌侵袭转移的关系研究[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(10): 835-840.

(收稿日期: 2024-11-16 修回日期: 2025-02-19)