

• 论 著 •

NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与分化型甲状腺癌患者¹³¹I 清甲治疗疗效的关系*

丰茹^{1,2}, 孙武刚³, 石佩⁴, 丁翠平³, 步鹏¹, 郝彦凤^{1△}

1. 山西医科大学附属肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院山西医院/山西省肿瘤医院, 山西太原 030000;
2. 长治医学院附属和平医院检验科, 山西长治 046000; 3. 山西医科大学附属运城市中心医院病理科,
山西运城 044000; 4. 长治医学院附属和平医院内分泌科, 山西长治 046000

摘要:目的 探讨神经母细胞瘤 RAS 病毒致癌基因同源物(NRAS)Q61R、v-raf 小鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B1(BRAF)V600E 基因突变与分化型甲状腺癌(DTC)患者¹³¹I 清甲治疗疗效的关系。**方法** 选取 2023 年 4 月至 2024 年 5 月于长治医学院附属和平医院行¹³¹I 清甲治疗的 563 例 DTC 患者作为研究对象,均已接受甲状腺全切除术。提取患者术后石蜡包埋组织 DNA,采用扩增阻滞突变系统多聚酶链式扩增技术进行 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变检测。分析 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 病理特征的关系。¹³¹I 清甲治疗 6 个月时评价疗效,采用多因素 Logistic 回归分析探讨 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的影响因素。**结果** 563 例 DTC 患者中共有 107 例检测到 NRAS Q61R 基因突变,突变率为 19.01%;364 例检测到 BRAF V600E 基因突变,突变率为 64.65%。不同年龄、包膜侵犯 DTC 患者 NRAS Q61R 基因突变占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄、中央区淋巴结转移 DTC 患者 BRAF V600E 基因突变占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄 <55 岁、原发病灶单侧、NRAS Q61R 基因突变阴性、BRAF V600E 基因突变阴性患者的¹³¹I 清甲治疗总有效率高于年龄 ≥ 55 岁、原发病灶双侧、NRAS Q61R 基因突变阳性、BRAF V600E 基因突变阳性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄 ≥ 55 岁、原发病灶双侧、NRAS Q61R 基因突变阳性、BRAF V600E 基因突变阳性是 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效有关。

关键词:分化型甲状腺癌; 神经母细胞瘤 RAS 病毒致癌基因同源物; v-raf 小鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.24.009

中图法分类号:R736.1

文章编号:1673-4130(2025)24-2992-06

文献标志码:A

Relationship between NRAS Q61R and BRAF V600E gene mutations and the therapeutic efficacy of ¹³¹I remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer*

FENG Ru^{1,2}, SUN Wugang³, SHI Pei⁴, DING Cuiping³, BU Peng¹, XI Yanfeng^{1△}

1. Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University/Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences/Shanxi Province Cancer Hospital, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China; 3. Department of Pathology, Yuncheng Central Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Yuncheng, Shanxi 044000, China; 4. Department of Endocrinology, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between neuroblastoma RAS viral oncogene homolog (NRAS) Q61R and v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) V600E gene mutations and the therapeutic efficacy of ¹³¹I remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer (DTC). **Methods** A total of 563 patients with DTC who underwent ¹³¹I remnant ablation at the Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College from April 2023 to May 2024 were enrolled. All patients had previously undergone total thyroidectomy. DNA was extracted from postoperative paraffin-embedded tissue samples, and mutations in NRAS Q61R and BRAF V600E were detected using the amplification refractory mutation system-polymer-

* 基金项目:2020 年度山西省高等学校科技创新计划项目(2020L0230)。

作者简介:丰茹,女,主管技师,主要从事肿瘤病理研究。△ 通信作者,E-mail:xiyanfeng1999@163.com。

ase chain reaction. The relationships between NRAS Q61R and BRAF V600E mutations and the clinicopathological characteristics of DTC were analyzed. The therapeutic efficacy at 6 months after ^{131}I remnant ablation was evaluated, and multivariate Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing the treatment response in patients with DTC. **Results** Among the 563 patients with DTC, 107 cases were found to have NRAS Q61R gene mutations, with a mutation rate of 19.01%, and 364 cases had BRAF V600E gene mutations, with a mutation rate of 64.65%. The proportion of NRAS Q61R mutations differed significantly among DTC patients of different ages and with or without capsular invasion ($P < 0.05$). The proportion of BRAF V600E mutations differed significantly among patients of different ages and those with central lymph node metastasis ($P < 0.05$). The overall effective rate of ^{131}I remnant ablation was significantly higher in patients aged < 55 years, those with unilateral primary lesions, and those negative for NRAS Q61R and BRAF V600E gene mutations than in patients aged ≥ 55 years, those with bilateral primary lesions, and those positive for NRAS Q61R or BRAF V600E gene mutations ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 55 years, bilateral primary lesions, positive NRAS Q61R gene mutation, and positive BRAF V600E gene mutation were independent risk factors affecting the therapeutic efficacy of ^{131}I remnant ablation in DTC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The NRAS Q61R and BRAF V600E gene mutations are associated with the therapeutic efficacy of ^{131}I remnant ablation in patients with DTC.

Key words: differentiated thyroid cancer; neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,其全球发病率呈持续迅速上升趋势^[1]。根据世界卫生组织分类标准,甲状腺癌在组织学上主要分为分化型甲状腺癌(DTC)、髓样癌及未分化癌,其中 DTC 约占所有甲状腺癌病例的 90%,包括甲状腺乳头状癌和滤泡状癌^[2-3]。手术通常是 DTC 患者的首选治疗方式,具有较好的临床效果,但 10%~30% 的患者术后仍可能出现局部复发或远处转移,严重影响生存质量及长期生存率^[4]。目前,临床在 DTC 患者术后采取 ^{131}I 清甲治疗,通过 ^{131}I 释放的 β 射线选择性破坏残留甲状腺组织及转移灶,可显著降低血清甲状腺球蛋白(Tg)水平并改善无病生存期^[5-6]。然而,临床观察显示不同患者对 ^{131}I 治疗的敏感性存在显著差异,部分患者可能出现治疗抵抗现象^[7]。因此,寻找与 DTC 患者 ^{131}I 清甲治疗疗效相关的生物标志物,对优化个体化治疗方案、监测疾病治疗进展具有重要意义。神经母细胞瘤 RAS 病毒致癌基因同源物(NRAS)Q61R 突变可导致 RAS 蛋白持续激活,通过下游效应分子促进细胞增殖与分化异常^[8]。v-raf 小鼠肉瘤病毒癌基因同源物 B1(BRAF)V600E 突变是甲状腺癌常见的遗传学改变,可通过组成性激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路增强肿瘤细胞的侵袭性及去分化潜能^[9]。目前临床关于 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 患者 ^{131}I 清甲治疗疗效的研究较少。基于此,本研究拟探讨 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与分化型甲状腺癌患者 ^{131}I 清甲治疗疗效的关系,旨在为 DTC 患者的个体化治疗策略制定提供分参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 4 月至 2024 年 5 月于

长治医学院附属和平医院(简称本院)行 ^{131}I 清甲治疗的 563 例 DTC 患者作为研究对象,其中男 307 例,女 256 例;年龄 28~84 岁,平均 (54.81 ± 6.04) 岁;病理分类:甲状腺乳头状癌 501 例,滤泡状癌 62 例。纳入标准:(1)所有研究对象符合《实用外科学(第 4 版)》^[10]中甲状腺癌的相关诊断标准;(2)均于本院行甲状腺全切术,术后经病理诊断为 DTC;(3)TNM 分期为 I~II 期;(4)临床资料完整;(5)甲状腺全切术后 1 个月首次进行 ^{131}I 清甲治疗。排除标准:(1)合并有免疫系统疾病或功能障碍;(2)合并其他恶性肿瘤;(3)合并代谢性疾病、严重心脑血管疾病;(4)未进行随访或复查;(5)合并精神疾病或认知异常;(6)近 3 个月内服用过抗菌药物。本研究经本院医学伦理委员会批准[(2025)050 号],患者/家属均知情并同意参与研究。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集 563 例 DTC 患者临床资料,包括性别、年龄、病理分类、TNM 分期、原发病灶、包膜侵犯、中央区淋巴结转移。

1.2.2 治疗方法及疗效评估 563 例 DTC 患者甲状腺全切术后伤口愈合良好,服用左甲状腺素钠片患者停药 3~4 周以上,遵循忌碘或低碘饮食,进行 ^{131}I 治疗前检测血清 Tg。参照《 ^{131}I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)》^[11]中相关标准确定 ^{131}I 治疗量,2~5 d 后给予患者甲状腺激素制剂。所有患者持续治疗 6 个月后参照文献^[12]中疗效评估标准以评价疗效,显效是指 ^{131}I 全身影像阴性,且 Tg 恢复至 1.4~78.0 ng/L;有效是指 ^{131}I 全身影像发现转移病灶数量或体积降低,且 Tg 呈下降趋势;无效是指 ^{131}I 全身影像检查结果异常或 Tg 较高无变化。总有效例数=显效例

数十有效例数。

1.2.3 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变检测
563 例 DTC 患者甲状腺全切术后石蜡包埋组织并使用德国凯杰公司试剂盒提取 DNA,本研究采用扩增阻滞突变系统多聚酶链式扩增技术进行 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变检测,基因突变检测试剂盒购自厦门艾德生物有限公司,并在实时 PCR 平台上进行基因突变监测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理。计数资料用例数和百分率表示,采用 χ^2 检验分析 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 病理特征的关系;采用多因素 Logistic 回归分析探讨 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 563 例 DTC 患者 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变检测结果 563 例 DTC 患者中共有 107 例检测到 NRAS Q61R 基因突变,突变率为 19.01%;364 例检测到 BRAF V600E 基因突变,突变率为 64.65%,未观察到 NRAS Q61R/BRAF V600E 共突变现象。

2.2 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 病理特征的关系 不同性别、病理分类、TNM 分期、原发病灶、中央区淋巴结转移 DTC 患者 NRAS Q61R 基因突变占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);不同年龄、包膜侵犯 DTC 患者 NRAS Q61R 基因突变占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同性别、病理分类、TNM 分期、原发病灶、包膜侵犯 DTC 患者 BRAF V600E 基因突变占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);不同年龄、中央区淋巴结转移 DTC 患者 BRAF V600E 基因突变占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效及单因素分析
563 例 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗 6 个月,显效 237 例,有效 194 例,无效 132 例,治疗总有效率为 76.55%(431/563)。年龄<55 岁、原发病灶单侧、NRAS Q61R 基因突变阴性、BRAF V600E 基因突变阴性患者的¹³¹I 清甲治疗总有效率高于年龄≥55 岁、原发病灶双侧、NRAS Q61R 基因突变阳性、BRAF V600E 基因突变阳性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 病理特征的关系[n(%)]

项目	n	NRAS Q61R 基因突变			BRAF V600E 基因突变		
		阴性(n=456)	阳性(n=107)	χ^2/P	阴性(n=199)	阳性(n=364)	χ^2/P
性别				0.256/0.613			0.639/0.424
男	307	251(81.76)	56(18.24)		104(33.88)	203(66.12)	
女	256	205(80.08)	51(19.92)		95(37.11)	161(62.89)	
年龄(岁)				4.925/0.026			5.690/0.017
<55	392	327(83.42)	65(16.58)		151(38.52)	241(61.48)	
≥55	171	129(75.44)	42(24.56)		48(28.07)	123(71.93)	
病理分类				1.218/0.270			1.324/0.250
甲状腺乳头状癌	501	409(81.64)	92(18.36)		173(34.53)	328(65.47)	
滤泡状癌	62	47(75.81)	15(24.19)		26(41.94)	36(58.06)	
TNM 分期				1.702/0.192			2.027/0.154
I 期	295	245(83.05)	50(16.95)		107(36.27)	188(63.73)	
II 期	268	211(78.73)	57(21.27)		82(30.60)	186(69.40)	
原发病灶				1.599/0.206			2.197/0.138
单侧	475	389(81.89)	86(18.11)		174(36.63)	301(63.37)	
双侧	88	67(76.14)	21(23.86)		25(28.41)	63(71.59)	
包膜侵犯				12.429/<0.001			0.525/0.469
是	58	37(63.79)	21(36.21)		23(39.66)	35(60.34)	
否	505	419(82.97)	86(17.03)		176(34.85)	329(65.15)	
中央区淋巴结转移				1.458/0.227			4.839/0.028
是	147	124(84.35)	23(15.65)		41(27.89)	27(72.11)	
否	416	332(79.81)	84(20.19)		158(37.98)	258(62.02)	

表 2 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的
单因素分析[n(%)]

项目	<i>n</i>	治疗总有效率	χ^2	<i>P</i>
性别			1. 427	0. 232
男	307	241(78. 50)		
女	256	190(74. 22)		
年龄(岁)			11. 841	0. 001
<55	392	316(80. 61)		
≥55	171	115(67. 25)		
病理分类			0. 238	0. 625
甲状腺乳头状癌	501	382(76. 25)		
滤泡状癌	62	49(79. 03)		
TNM 分期			0. 397	0. 528
I 期	295	229(77. 63)		
II 期	268	202(75. 37)		
原发病灶			8. 066	0. 005
单侧	475	374(78. 74)		
双侧	88	57(64. 77)		
包膜侵犯			0. 670	0. 413
是	58	43(74. 14)		
否	505	398(78. 81)		

续表 2 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的
单因素分析[n(%)]

项目	<i>n</i>	治疗总有效率	χ^2	<i>P</i>
中央区淋巴结转移			2. 912	0. 088
是	147	105(71. 43)		
否	416	326(78. 37)		
NRAS Q61R 基因突变			25. 492	<0. 001
阳性	107	62(57. 94)		
阴性	456	369(80. 92)		
BRAF V600E 基因突变			22. 230	<0. 001
阳性	364	256(70. 33)		
阴性	199	175(87. 94)		

2. 4 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的多因素 Logistic 回归分析 将 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效作为因变量(总有效=0,无效=1),将单因素分析中有意义的指标作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄≥55 岁、原发病灶双侧、NRAS Q61R 基因突变阳性、BRAF V600E 基因突变阳性是 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的独立危险因素(*P*<0. 05)。见表 3。

表 3 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的多因素 Logistic 回归分析

项目	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	<55 岁=0,≥55 岁=1	0. 807	0. 325	6. 166	0. 013	2. 241(1. 185~4. 238)
原发病灶	单侧=0,双侧=1	0. 961	0. 308	9. 735	0. 002	2. 614(1. 429~4. 781)
NRAS Q61R 基因突变	阴性=0,阳性=1	1. 079	0. 293	13. 561	<0. 001	2. 942(1. 657~5. 224)
BRAF V600E 基因突变	阴性=0,阳性=1	1. 156	0. 279	17. 168	<0. 001	3. 177(1. 839~5. 490)

3 讨 论

DTC 是甲状腺癌的主要病理类型,具有发病率高、分化程度高、恶性程度低的特点,是临床研究热点疾病之一^[13-14]。近年来,随着社会及人口老龄化的发展,我国 DTC 发病率呈逐年上升趋势点^[15]。目前,DTC 的治疗策略是以手术切除为核心,以延长 DTC 患者的无病生存期,改善其预后^[16-17]。然而,由于甲状腺组织血供丰富且 DTC 易侵犯包膜及周围淋巴组织,术后残留微小病灶或复发转移风险仍不可忽视^[18-19]。¹³¹I 清甲治疗是 DTC 患者手术后常用的辅助手段,其可根据电离辐射效应清除残留病灶,以进一步提高患者生存率^[20-21]。李娟等^[22]研究结果显示,95 例 DTC 患者经放射性药物¹³¹I 治疗后,治疗总有效率为 73. 68%,提示其疗效的可靠性。本研究中,563 例 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗 6 个月后治疗总有效率为 76. 55%,与李娟等^[22]研究结果相似,进一步验证了该治疗方法的临床应用价值。因此,寻找与¹³¹I 清甲治疗疗效的相关分子标志物,对于指导个体化治疗策略

的制定、改善预后具有重要意义。

近年来,随着分子病理学的发展,与 DTC 相关的分子研究受到学者的广泛关注,已有分子生物学研究证实,含 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2(SHP2)/Ras/MAPK 信号通路关键基因的突变在甲状腺癌细胞发生发展中起重要作用^[23]。其中,NRAS Q61R 基因突变是 SHP2/Ras/MAPK 信号通路的重要调控位点,可通过持续激活 Ras 蛋白下游效应分子,诱导甲状腺滤泡上皮细胞恶性转化^[24]。一项研究发现,NRAS Q61R 基因突变可通过激活上皮-间充质转化过程,促进肿瘤细胞侵袭性生长^[25]。BOSCOLO 等^[26]研究还发现,NRAS Q61R 基因突变通过上调机体促血管生成因子表达,驱动肿瘤微环境中异常血管生成,为肿瘤局部浸润和远处转移提供病理基础。本研究结果显示,563 例 DTC 患者中 NRAS Q61R 基因突变率为 19. 01%(107/563),且 NRAS Q61R 基因突变阳性率在年龄≥55 岁及存在包膜侵犯的患者中升高,提示 NRAS Q61R 与 DTC 的侵袭性表型有关,在

DTC 发生、发展中发挥重要作用。进一步分析显示, NRAS Q61R 基因突变阴性患者的¹³¹I 清甲治疗总有效率显著高于突变阳性患者, 且 NRAS Q61R 基因突变阳性是 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的独立危险因素($P<0.05$), 进而提示 NRAS Q61R 基因突变对肿瘤细胞代谢及放射性碘摄取具有调控作用。其原因为 NRAS Q61R 基因突变可以激活 MAPK 信号通路, 抑制钠/碘转运体(NIS)的表达与膜定位, 降低肿瘤细胞对¹³¹I 的主动摄取能力; 同时, NRAS Q61R 基因突变通过上皮-间质转化(EMT)诱导肿瘤细胞去分化, 使甲状腺特异性基因表达下调, 进而削弱¹³¹I 在病灶内的滞留效率, 影响治疗效果^[27]。此外, NRAS Q61R 还可促进肿瘤微环境中异常血管生成, 增加局部缺氧区域比例, 降低患者对¹³¹I 治疗的敏感性, 从而影响清甲疗效。

BRAF V600E 基因突变是甲状腺癌中最为常见的驱动突变之一, 其位点位于 BRAF 基因第 15 外显子的第 1 799 位核苷酸, 突变可诱导 BRAF 激酶活性异常激活, 通过持续磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶, 驱动 MAPK 信号通路下游效应分子的失控性增殖信号传导^[28]。KIM 等^[29]研究发现, BRAF V600E 基因突变在甲状腺癌雌激素反应性中的调控作用, 其可通过抑制雌激素受体 α 的表达, 削弱肿瘤细胞对内分泌治疗的敏感性。本研究结果显示, 563 例 DTC 患者中 BRAF V600E 基因突变率高达 64.65%(364/563), 且 BRAF V600E 基因突变阳性率在年龄 ≥ 55 岁及存在中央区淋巴结转移的患者中升高, 提示 BRAF V600E 基因突变与 DTC 的发病年轻及淋巴转移活跃性有关。进一步研究发现, BRAF V600E 基因突变阴性患者的¹³¹I 清甲治疗总有效率高于突变阳性患者, 且 BRAF V600E 基因突变阳性是 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效的独立危险因素($P<0.05$), 表明 BRAF V600E 基因突变与 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效有关。分析其原因为 BRAF V600E 基因突变可通过抑制甲状腺特异性转录因子 PAX8 的表达, 使 NIS 基因转录水平显著下调, 并经过诱导肿瘤细胞去分化, 进而影响肿瘤细胞的吸收能力及¹³¹I 停留时间, 降低治疗效果; 同时, BRAF V600E 基因突变驱动的 EMT 过程可促进肿瘤细胞获得干细胞样特性, 降低机体对电离辐射的敏感性, 影响治疗效果^[30]。因此, NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变可以作为 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效评估的一个潜在生物标志物, 以帮助临床预测治疗反应、指导个体化治疗策略, 并优化患者预后。

综上所述, NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗疗效有关。本研究也存在一定的局限性, 一是来自单中心, 样本可能存在选择

偏倚; 二是未进行长期随访; 后续可开展多中心的大样本、长期随访研究, 探讨更多 NRAS Q61R、BRAF V600E 基因突变与 DTC 患者¹³¹I 清甲治疗长期预后的关系。

参考文献

[1] CHEN D W, LANG B H H, MCLEOD D S A, et al. Thyroid cancer[J]. Lancet, 2023, 401(10387): 1531-1544.

[2] NABHAN F, DEDHIA P H, RINGEL M D. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy[J]. Int J Cancer, 2021, 149(5): 984-992.

[3] ARAQUE K A, GUBBI S, KLUBO-GWIEZDZINSKA J. Updates on the management of thyroid cancer[J]. Horm Metab Res, 2020, 52(8): 562-577.

[4] CHEN W, LI J, PENG S, et al. Association of total thyroidectomy or thyroid lobectomy with the quality of life in patients with differentiated thyroid cancer with low to intermediate risk of recurrence[J]. JAMA Surg, 2022, 157(3): 200-209.

[5] 赵玮, 史良平, 程义壮. ¹³¹I 清甲治疗前 sTg 水平与 DTC 术后清甲治疗疗效的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1300-1303.

[6] ESTORCH M, MITJAVILA M, MUROS M A, et al. Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer related to guidelines and scientific literature[J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2019, 38(3): 195-203.

[7] JAMES D L, RYAN É J, DAVEY M G, et al. Radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 147(6): 544-552.

[8] MACAGNO N, PISSALOUX D, ETCHEVERS H, et al. Cutaneous melanocytic tumors with concomitant NRASQ61R and IDH1R132C mutations: a report of 6 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2020, 44(10): 1398-1405.

[9] STOJANOVIĆ S, ŠELEMETJEV S, DORIĆ I, et al. BRAFV600E, BANCER, miR-203a-3p and miR-204-3p in risk stratification of PTC patients [J]. Biomedicines, 2023, 11(12): 3338.

[10] 吴肇汉, 秦新裕, 丁强. 实用外科学(第 4 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 2894-2948.

[11] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 218-241.

[12] 中华医学会内分泌学会, 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(3): 181-226.

[13] 杨福洲, 宋锦丽, 颜中, 等. 血清 E2、25(OH)D₃ 及尿碘水平对分化型甲状腺癌的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(5): 872-876.

[14] CIARALLO A, RIVERA J. Radioactive iodine therapy in

differentiated thyroid cancer; 2020 update[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2020, 215(2): 285-291.

[15] 刘梦月, 孙楠, 罗全勇, 等. 抗甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌关系研究现状[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2024, 44(2): 102-105.

[16] PAPACHRISTOS A J, GLOVER A, SYWAK M S, et al. Pros and cons of hemi-thyroidectomy for low-risk differentiated thyroid cancer[J]. *ANZ J Surg*, 2021, 91(9): 1704-1710.

[17] GUO M Y, WISEMAN J J, WISEMAN S M. Current surgical treatment of intermediate risk differentiated thyroid cancer; a systematic review[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(2): 205-220.

[18] HESCOT S, AL GHUZLAN A, HENRY T, et al. Prognostic of recurrence and survival in poorly differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(11): 625-634.

[19] ENOMOTO K, INOHARA H. Surgical strategy of locally advanced differentiated thyroid cancer[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2023, 50(1): 23-31.

[20] SUN Y Q, SUN D, ZHANG X, et al. Radioiodine adjuvant therapy in differentiated thyroid cancer; an update and reconsideration[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 994288.

[21] ZAMPELLA E, KLAIN M, PACE L, et al. PET/CT in the management of differentiated thyroid cancer[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2021, 102(9): 515-523.

[22] 李娟, 高秀秀, 双江. 放射性药物¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌术后患者的临床疗效及预后影响因素分析[J]. *癌症进展*, 2023, 21(13): 1479-1481.

[23] LIOTTI F, KUMAR N, PREVETE N, et al. PD-1 blockade delays tumor growth by inhibiting an intrinsic SHP2/Ras/MAPK signalling in thyroid cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 22.

[24] HERNANDEZ-PRERA J C, WENIG B M. RAS-mutant follicular thyroid tumors: a continuous challenge for pathologists[J]. *Endocr Pathol*, 2024, 35(3): 167-184.

[25] DEMIN D E, AFANASYEVA M A, UVAROVA A N, et al. Constitutive expression of NRAS with Q61R driver mutation activates processes of epithelial-mesenchymal transition and leads to substantial transcriptome change of Nthy-ori 3-1 thyroid epithelial cells[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019, 84(4): 416-425.

[26] BOSCOLO E, PASTURA P, SCHRENK S, et al. NRAS mutation in human endothelial cells causes vascular malformations[J]. *Angiogenesis*, 2022, 25(3): 331-342.

[27] FARIA M, DOMINGUES R, BUGALHO M J, et al. MAPK inhibition requires active RAC1 signaling to effectively improve iodide uptake by thyroid follicular cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5861.

[28] CAMPENNIÁ, RUGGERI R M, GIUFFRÈ G, et al. BRAFV600E mutation is associated with increased prevalence of contralateral lymph-node metastases in low and low-to-intermediate risk papillary thyroid cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2021, 42(6): 611-618.

[29] KIM M, KIM S J, HA S Y, et al. BRAFV600E mutation enhances estrogen-induced metastatic potential of thyroid cancer by regulating the expression of estrogen receptors[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022, 37(6): 879-890.

[30] HUANG S, QI M, TIAN T, et al. Positive BRAFV600E mutation of primary tumor influences radioiodine avidity but not prognosis of papillary thyroid cancer with lung metastases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 959089.

(收稿日期: 2025-03-22 修回日期: 2025-07-29)

(上接第 2991 页)

[11] WANG X, LI M, LUO M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* triggers pneumonia epidemic in autumn and winter in Beijing: a multicentre, population-based epidemiological study between 2015 and 2020 [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1508-1517.

[12] LI H, LI S, YANG H, et al. Resurgence of *Mycoplasma pneumoniae* by macrolide-resistant epidemic clones in China[J]. *Lancet Microbe*, 2024, 5(6): e515-e524.

[13] 朱美君, 徐明, 宋磊, 等. 2013—2015 年南通市第一人民医院儿童肺炎支原体感染病原菌的分布及耐药性分析[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(5): 709-712.

[14] 蒋姝, 董善武, 陈咏丽, 等. 支原体肺炎患儿并发感染病原菌的分布特点及血清细胞因子水平检测分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15(4): 466-468.

[15] SAEEDI-BOROUJENI A, PURRAHMAN D, SHOJAE-IAN A, et al. Progranulin (PGRN) as a regulator of inflammation and a critical factor in the immunopathogenesis of cardiovascular diseases[J]. *J Inflamm*, 2023, 20(1): 1-9.

[16] DING L, ZHAO Y, LI X, et al. Early diagnosis and appropriate respiratory support for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia associated acute respiratory distress syndrome in young and adult patients; a case series from two centers[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 367-378.

[17] KOTELA A, WOJDASIEWICZ P, LEGOSZ P, et al. Increased serum levels of progranulin (PGRN) in patients with haemophilic arthropathy[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(4): 373-379.

[18] LUO Q, HE X, ZHENG Y, et al. Elevated progranulin as a novel biomarker to predict poor prognosis in community-acquired pneumonia[J]. *J Infect*, 2020, 80(2): 167-173.

(收稿日期: 2025-05-11 修回日期: 2025-08-27)