

· 论 著 ·

血清 CXCL5、TM4SF1 与甲状腺乳头状癌患者病理特征及复发的关系研究*

侯晓峰¹, 李 胜², 曹广泰², 于 雷³, 孟嫦娟⁴, 王艳丽⁵

1. 邢台市中心医院普外科, 河北邢台 054000; 2. 沧州中西医结合医院外科, 河北沧州 061000;
3. 邢台市中心医院腺体外科, 河北邢台 054000; 4. 邢台市中心医院病理科,
河北邢台 054000; 5. 邢台市中心医院功能科, 河北邢台 054000

摘要:目的 探究血清 CXCL5 趋化因子配体 5 (CXCL5)、四次跨膜蛋白 1 (TM4SF1) 与甲状腺乳头状癌 (PTC) 患者临床病理特征及术后复发的关系。方法 将 2020 年 6 月至 2022 年 6 月邢台市中心医院收治的 187 例 PTC 患者及 187 例甲状腺结节良性患者分别纳入 PTC 组和良性病变组。按照 PTC 切除术后 2 年是否复发将 187 例 PTC 患者分为复发组 ($n=61$) 和非复发组 ($n=126$)。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测患者血清 CXCL5、TM4SF1 表达水平。采用多因素 Logistic 回归分析 PTC 患者预后复发的影响因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 CXCL5、TM4SF1 水平对 PTC 患者术后 2 年复发的预测价值。结果 与良性病变组相比, PTC 组血清 CXCL5、TM4SF1 水平升高 ($P<0.05$)。血清 CXCL5、TM4SF1 表达水平与临床分期、肿瘤病灶数量、包膜侵犯及淋巴结转移有关 ($P<0.05$)。CXCL5 高表达组的术后复发率 [40.63% (39/96)] 显著高于低表达组 [24.18% (22/91)], TM4SF1 高表达组的术后复发率 [39.36% (37/94)] 显著高于低表达组 [25.81% (24/93)], 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。与预后非复发组相比, 预后复发组临床分期、包膜侵犯、淋巴结转移者占比及血清 CXCL5、TM4SF1 水平升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 临床分期、包膜侵犯、淋巴结转移者占比及血清 CXCL5、TM4SF1 水平均为 PTC 患者预后复发的影响因素 ($P<0.05$)。CXCL5、TM4SF1 预测 PTC 患者预后复发的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.819、0.828, 二者联合预测 PTC 患者预后复发的 AUC 为 0.908, 此时预测 PTC 患者预后复发的灵敏度提高为 85.20%, 二者联合预测 PTC 患者预后复发的 AUC 大于 CXCL5 ($Z=2.150, P<0.05$)、TM4SF1 ($Z=1.896, P<0.05$) 分别预测 PTC 患者预后复发的 AUC。结论 PTC 患者血清 CXCL5、TM4SF1 升高, 二者表达水平与临床病理特征关系密切, 二者联合对 PTC 患者术后复发的预测价值较高。

关键词: CXCL5 趋化因子配体 5; 四次跨膜蛋白 1; 甲状腺乳头状癌; 临床病理特征; 复发

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.014 **中图分类号:** R446.1; R736.1

文章编号: 1673-4130(2026)05-0604-06 **文献标志码:** A

Relationship between serum CXCL5, TM4SF1 and the pathological characteristics and recurrence of patients with papillary thyroid carcinoma*

HOU Xiaofeng¹, LI Sheng², CAO Guangtai², YU Lei³, MENG Changjuan⁴, WANG Yanli⁵

1. Department of General Surgery, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China; 2. Department of Surgery, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000, China; 3. Department of Endocrine Surgery, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China; 4. Department of Pathology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China; 5. Department of Function, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum CXCL5 chemokine ligand 5 (CXCL5), transmembrane 4 L six family 1 (TM4SF1) with clinical pathological features and postoperative recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** From June 2020 to June 2022, 187 PTC patients and 187 benign thyroid nodule patients admitted to this hospital were selected as the PTC group and the benign lesion group, respectively. According to whether the tumor recurred 2 years after PTC resection, 187 PTC patients were divided into the recurrence group ($n=61$) and the non-recurrence group ($n=126$). The expres-

* 基金项目: 2024 年度中医药类科学研究课题计划项目 (2024473)。

作者简介: 侯晓峰, 男, 副主任医师, 主要从事普外科方向研究。

sion levels of CXCL5 and TM4SF1 in the patients' serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of recurrence in PTC patients' prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of CXCL5 and TM4SF1 levels for 2-year postoperative recurrence in PTC patients. **Results** Compared with the benign lesion group, the serum CXCL5 and TM4SF1 levels in the PTC group were increased ($P < 0.05$). The expression levels of serum CXCL5 and TM4SF1 were related to clinical stage, number of tumor lesions, capsule invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$). The postoperative recurrence rate in the high CXCL5 expression group [40.63% (39/96)] was significantly higher than that in the low expression group [24.18% (22/91)], and the postoperative recurrence rate in the high TM4SF1 expression group [39.36% (37/94)] was significantly higher than that in the low expression group [25.81% (24/93)], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the non-recurrence prognosis group, the proportion of patients with clinical stage, capsule invasion, lymph node metastasis and elevated serum CXCL5 and TM4SF1 levels was higher in the recurrence prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The clinical stage, capsule invasion, lymph node metastasis and proportion of patients, and serum CXCL5 and TM4SF1 levels were all factors influencing the recurrence prognosis of PTC patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of CXCL5 and TM4SF1 for predicting the recurrence prognosis of PTC patients was 0.819 and 0.828 respectively, and the AUC of the combined prediction of CXCL5 and TM4SF1 for the recurrence prognosis of PTC patients was 0.908. The AUC of the combination of the two in predicting the prognostic recurrence of PTC patients was 0.908, and its sensitivity was 85.20%. The AUC of their combination was greater than that of individual prediction of CXCL5 ($Z = 2.150, P < 0.05$) and TM4SF1 ($Z = 1.896, P < 0.05$). **Conclusion** Serum CXCL5 and TM4SF1 are increased in PTC patients, and their expression levels are closely related to clinical pathological features. The combination of the two has a high predictive value for postoperative recurrence in PTC patients.

Key words: CXCL5; transmembrane 4 L six family 1; papillary thyroid carcinoma; clinical pathological features; recurrence

甲状腺乳头状癌(PTC)是起源于甲状腺滤泡细胞最常见的甲状腺内分泌恶性肿瘤,约占所有滤泡来源的高分化甲状腺癌病例的80%以上,其生物学特征通常表现出典型的乳头状结构、包膜浸润及高速率向局部淋巴结扩散^[1]。PTC大多发生于年轻女性,病因尚不完全明确,辐射暴露、内分泌干扰物和饮食(碘)是其危险因素,PTC的治疗以全甲状腺切除或次全切除手术为主,近年来PTC发病率有所上升^[2]。虽然PTC被认为是一种惰性肿瘤,预后复发或远处转移发生率较低,10年生存率可高达90%以上,但仍有一部分肿瘤患者表现出异质性,存在术后复发风险,对临床治疗和患者生存质量构成挑战^[2-3]。因此,探讨与PTC相关的生物标志物及其与临床病理特征和术后复发的关系具有重要意义。

CXC趋化因子配体5(CXCL5)与其受体CXCR2结合在多种肿瘤中表达上调,通过触发免疫细胞向肿瘤迁移来促进肿瘤形成,并促进肿瘤微环境的免疫抑制特性,不仅在宫颈癌细胞通过调节ERK信号转导通路相关基因表达,表现出增强的增殖和迁移活性,还在甲状腺癌细胞中高度活跃^[4-5]。四次跨膜蛋白1(TM4SF1)在肿瘤细胞中高表达,调节免疫细胞活化、迁移及淋巴管生成,与肺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤侵袭性进展和发生呈正相关,在结直肠癌中通过

Wnt/ β -catenin/SOX2通路促进上皮间质转化(EMT)和癌症干性^[6]。基于CXCL5、TM4SF1在肿瘤进展中的重要作用,推测CXCL5和TM4SF1可能参与免疫炎症调控与细胞侵袭迁移两种关键的肿瘤发展机制。本研究旨在对血清CXCL5、TM4SF1与PTC患者临床病理特征及术后复发的关系进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将2020年6月至2022年6月邢台市中心医院(以下简称本院)收治的187例PTC患者及187例甲状腺结节良性患者分别纳入PTC组和良性病变组。PTC组男92例,女95例,年龄18~65(45.37±11.23)岁,肿块最大径>2 cm 90例;临床分期:I~II期110例,III~IV期77例;多发肿瘤病灶数量72例,包膜侵犯76例,肿瘤位置:单侧82例,淋巴结转移70例。良性病变组男94例,女93例,年龄22~70岁,平均(45.88±11.35)岁。PTC组和良性病变组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合PTC的诊断标准^[7];(2)首次确诊,且在符合PTC手术指征^[8]的情况下在本院进行PTC手术治疗;(3)未进行任何术前治疗;(4)年龄18~75岁;(5)能够参与完整随访周期。排除标准:(1)临床资料缺失;(2)其他脏器恶性肿瘤;(3)语言、意识障碍。所有受试者及家属签署参与研究知情书,本研究

获得本院医学伦理委员会批准(批号:202006173)。

1.2 方法

1.2.1 血清 CXCL5、TM4SF1 水平酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 分别采集两组患者入院后 24 h 内外周静脉血 10 mL, 3 500 r/min 下离心 10 min 获得上层血清, 于 -80 °C 下储存备用。采用 ELISA 检测两组患者血清 CXCL5、TM4SF1 水平。具体操作参照上海科艾博提供的 CXCL5、TM4SF1 试剂盒(货号:CB13163-Hu、CB14622-Hu)说明书;将稀释(1:50)后的 100 μL 血清样本加入至包被有 CXCL5、TM4SF1 特异性抗体的微孔板中, 于 37 °C 孵育 60 min 使血清样本中的 CXCL5 和 TM4SF1 抗原与微孔板上 CXCL5 和 TM4SF1 特异性抗体充分结合, 加入 300 μL 洗涤缓冲液充分洗涤 3 次, 加入 100 μL 标记有酶的检测抗体再次孵育 40 min, 重复上述洗涤操作, 加入 100 μL TMB 底物溶液反应 15 min 后, 再加 50 μL 终止液终止显色反应, 根据酶标仪 450 nm 处的吸光度值进行 CXCL5、TM4SF1 水平计算。

1.2.2 术后复发评估标准及分组 对 PTC 患者进行 2 年的术后随访。随访时间:自出院第 1 天起, 截至患者死亡或 2024 年 6 月 31 日。随访方式:每 3 个月进行 1 次电话随访, 每 6 个月进行 1 次门诊复查; 门诊复查内容包括 CT 等影像学及病理学检查, 并由 2 名以上主任医师共同判定复发情况。随访期间未出现死亡及失访病例。根据随访结果, 将 PTC 患者分为复发组($n=61$)和非复发组($n=126$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件进行数据处理, 经检验, 计量资料均呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组

间比较采用独立样本 t 检验或配对 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析 PTC 患者预后复发的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 CXCL5、TM4SF1 水平对 PTC 患者术后 2 年复发的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTC 组和良性病变组血清 CXCL5、TM4SF1 水平比较 与良性病变组相比, PTC 组患者血清 CXCL5、TM4SF1 水平升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PTC 组和良性病变组血清 CXCL5、TM4SF1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CXCL5(pg/mL) | TM4SF1(ng/mL) |
|-------|-----|----------------|---------------|
| PTC 组 | 187 | 227.51 ± 25.68 | 6.99 ± 2.01 |
| 良性病变组 | 187 | 173.46 ± 23.35 | 5.72 ± 1.33 |
| t | | 21.295 | 7.206 |
| P | | <0.001 | <0.001 |

2.2 血清 CXCL5、TM4SF1 与 PTC 患者临床病理特征的关系分析 分别以血清 CXCL5、TM4SF1 水平的均值为分界线, 将 PTC 患者分为 CXCL5 低表达组、高表达组和 TM4SF1 低表达组、高表达组, 结果显示, 血清 CXCL5、TM4SF1 水平与 PTC 患者的性别、年龄、肿块最大径及肿瘤位置无关($P > 0.05$), 与临床分期、肿瘤病灶数量、包膜侵犯及淋巴结转移有关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 CXCL5、TM4SF1 与 PTC 患者临床病理特征的关系分析[$n(\%)$]

| 项目 | n | CXCL5 | | χ^2 | P | TM4SF1 | | χ^2 | P |
|-----------|-----|---------------|---------------|----------|--------|---------------|---------------|----------|-------|
| | | 高表达($n=96$) | 低表达($n=91$) | | | 高表达($n=94$) | 低表达($n=93$) | | |
| 性别 | | | | 0.426 | 0.514 | | | 0.902 | 0.342 |
| 男 | 92 | 45(48.91) | 47(51.09) | | | 43(46.74) | 49(53.26) | | |
| 女 | 95 | 51(53.68) | 44(46.32) | | | 51(53.68) | 44(46.32) | | |
| 年龄(岁) | | | | 0.008 | 0.928 | | | 0.259 | 0.611 |
| <45 | 98 | 50(51.02) | 48(48.98) | | | 51(52.04) | 47(47.96) | | |
| ≥45 | 89 | 46(51.69) | 43(48.31) | | | 43(48.31) | 46(51.69) | | |
| 肿块最大径(cm) | | | | 0.671 | 0.413 | | | 1.941 | 0.164 |
| ≤2 | 97 | 47(48.45) | 50(51.55) | | | 44(45.36) | 53(54.64) | | |
| >2 | 90 | 49(54.44) | 41(45.56) | | | 50(55.56) | 40(44.44) | | |
| 临床分期 | | | | 23.974 | <0.001 | | | 9.359 | 0.002 |
| I~II期 | 110 | 40(36.36) | 70(63.64) | | | 45(40.91) | 65(59.09) | | |
| III~IV期 | 77 | 56(72.73) | 21(27.27) | | | 49(63.64) | 28(36.36) | | |
| 肿瘤病灶数量 | | | | 23.252 | <0.001 | | | 8.690 | 0.003 |
| 单发 | 115 | 43(37.39) | 72(62.61) | | | 48(41.74) | 67(58.26) | | |
| 多发 | 72 | 53(73.61) | 19(26.39) | | | 46(63.89) | 26(36.11) | | |

续表 2 血清 CXCL5、TM4SF1 与 PTC 患者临床病理特征的关系分析[n(%)]

| 项目 | n | CXCL5 | | | | TM4SF1 | | | |
|-------|-----|-----------|-----------|----------|-------|-----------|-----------|----------|-------|
| | | 高表达(n=96) | 低表达(n=91) | χ^2 | P | 高表达(n=94) | 低表达(n=93) | χ^2 | P |
| 包膜侵犯 | | | | 8.845 | 0.003 | | | 10.336 | 0.001 |
| 是 | 76 | 49(64.47) | 27(35.53) | | | 49(64.47) | 27(35.53) | | |
| 否 | 111 | 47(42.34) | 64(57.66) | | | 45(40.54) | 66(59.46) | | |
| 肿瘤位置 | | | | 0.071 | 0.790 | | | 0.672 | 0.412 |
| 单侧 | 82 | 43(52.44) | 39(47.56) | | | 44(53.66) | 38(46.34) | | |
| 双侧 | 105 | 53(50.48) | 52(49.52) | | | 50(47.62) | 55(52.38) | | |
| 淋巴结转移 | | | | 5.944 | 0.015 | | | 8.795 | 0.003 |
| 有 | 70 | 44(62.86) | 26(37.14) | | | 45(64.29) | 25(35.71) | | |
| 无 | 117 | 52(44.44) | 65(55.56) | | | 49(41.88) | 68(58.12) | | |

2.3 复发组和非复发组 CXCL5、TM4SF1 水平比较 对 PTC 患者进行 2 年的术后随访,结果显示,随访期间 PTC 患者死亡 0 例,复发 61 例。CXCL5 高表达组的术后复发率[40.63%(39/96)]显著高于低表达组[24.18%(22/91)],差异有统计学意义($\chi^2 = 5.751, P = 0.016$);TM4SF1 高表达组的术后复发率[39.36%(37/94)]显著高于低表达组[25.81%(24/93)],差异有统计学意义($\chi^2 = 3.908, P = 0.048$)。与预后非复发组相比,预后复发组血清 CXCL5、TM4SF1 水平升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 预后复发组和预后非复发组 CXCL5、TM4SF1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CXCL5(pg/mL) | TM4SF1(ng/mL) |
|------|-----|--------------|---------------|
| 复发组 | 61 | 253.67±30.69 | 8.15±2.21 |
| 非复发组 | 126 | 214.85±22.46 | 6.43±1.14 |
| t | | 9.790 | 7.028 |
| P | | <0.001 | <0.001 |

2.4 PTC 患者预后复发的单因素分析 复发组临床分期、包膜侵犯、淋巴结转移者占比高于预后非复发组($P < 0.05$),两组其他临床病理特征比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 PTC 患者预后复发的多因素分析 以 PTC 患者复发状况为因变量(复发=1,非复发=0),以临床分期(I~II期=0,III~IV期=1)、包膜侵犯(是=1,否=0)、淋巴结转移(有=1,无=0)、CXCL5、TM4SF1(原值输入)为自变量,采用逐步向前建立多因素 Logistic 回归模型,结果显示,临床分期、包膜侵犯、淋巴结转移、CXCL5、TM4SF1 水平均为 PTC 患者预后复发的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 CXCL5、TM4SF1 水平对 PTC 患者预后复发的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,CXCL5、TM4SF1 预测 PTC 患者预后复发的曲线下面积(AUC)分别为 0.819、0.828,二者联合预测 PTC 患

者预后复发的 AUC 为 0.908,此时预测 PTC 患者预后复发的灵敏度提高为 85.20%,二者联合预测 PTC 患者预后复发的 AUC 大于 CXCL5($Z = 2.150, P < 0.05$)、TM4SF1($Z = 1.896, P < 0.05$)。见表 6。

表 4 PTC 患者预后复发的单因素分析[n(%)]

| 项目 | 预后复发组 (n=61) | 预后非复发组 (n=126) | χ^2 | P |
|-----------|-----------------|-------------------|----------|--------|
| 性别 | | | 0.385 | 0.535 |
| 男 | 32(52.46) | 60(47.62) | | |
| 女 | 29(47.54) | 66(52.38) | | |
| 年龄(岁) | | | 2.407 | 0.121 |
| <45 | 27(44.26) | 71(56.35) | | |
| ≥45 | 34(55.74) | 55(43.65) | | |
| 肿块最大径(cm) | | | 0.263 | 0.608 |
| ≤2 | 30(49.18) | 67(53.17) | | |
| >2 | 31(50.82) | 59(46.83) | | |
| 临床分期 | | | 6.241 | 0.012 |
| I~II期 | 28(45.90) | 82(65.08) | | |
| III~IV期 | 33(54.10) | 44(34.92) | | |
| 肿瘤病灶数量 | | | 3.123 | 0.077 |
| 单发 | 32(52.46) | 83(65.87) | | |
| 多发 | 29(47.54) | 43(34.13) | | |
| 包膜侵犯 | | | 6.795 | 0.009 |
| 是 | 33(54.10) | 43(34.13) | | |
| 否 | 28(45.90) | 83(65.87) | | |
| 肿瘤位置 | | | 0.747 | 0.388 |
| 单侧 | 24(39.34) | 58(46.03) | | |
| 双侧 | 37(60.66) | 68(53.97) | | |
| 淋巴结转移 | | | 18.007 | <0.001 |
| 有 | 36(59.02) | 34(26.98) | | |
| 无 | 25(40.98) | 92(73.02) | | |

表 5 PTC 患者预后复发的影响因素分析

| 项目 | β | SE | Wald χ^2 | OR | 95%CI | P |
|--------|---------|-------|---------------|-------|-------------|--------|
| 临床分期 | 1.049 | 0.263 | 15.922 | 2.856 | 1.706~4.782 | <0.001 |
| 包膜侵犯 | 1.145 | 0.305 | 14.090 | 3.142 | 1.728~5.713 | <0.001 |
| 淋巴结转移 | 0.941 | 0.237 | 15.771 | 2.563 | 1.611~4.078 | <0.001 |
| CXCL5 | 1.261 | 0.283 | 19.855 | 3.529 | 2.027~6.145 | <0.001 |
| TM4SF1 | 1.468 | 0.274 | 28.655 | 4.335 | 2.534~7.417 | <0.001 |

表 6 CXCL5、TM4SF1 水平对 PTC 患者预后复发的预测价值

| 项目 | AUC | 95%CI | 灵敏度(%) | 特异度(%) | cut-off 值 | Youden 指数 |
|--------|-------|-------------|--------|--------|--------------|-----------|
| CXCL5 | 0.819 | 0.754~0.885 | 82.00 | 66.70 | 224.62 pg/mL | 0.487 |
| TM4SF1 | 0.828 | 0.761~0.895 | 77.00 | 70.60 | 7.04 ng/mL | 0.476 |
| 联合预测 | 0.908 | 0.859~0.957 | 85.20 | 72.20 | — | 0.574 |

注：—表示无数据。

3 讨 论

PTC 是甲状腺癌常见且可高度治愈的恶性肿瘤组织学类型,其主要临床表现是缓慢生长的甲状腺肿块,伴有多灶性和区域淋巴结转移的倾向,尽管 PTC 预后相对良好,但 5%~10%的复发患者转移至淋巴结或远处组织^[9]。颈部淋巴结复发是 PTC 术后复发的常见类型,对 PTC 患者的生存预后造成极大威胁,因此,寻找与 PTC 患者临床病理特征及术后复发有关的生物标志物,对于降低 PTC 患者术后复发率、提高其生存率至关重要。

CXCL5 作为 CXCR2 的配体介导中性粒细胞运输,通过募集免疫细胞以旁分泌方式充当肿瘤促进分子,在甲状腺癌转移肿瘤微环境中促炎和促转移细胞因子 CXCL5 分泌显著增加^[10-12]。有研究显示,CXCL5 可促进 PTC 细胞增殖并加速 G₁ 到 S 期的转变,CXCL5-CXCR2 激活通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路诱导 PTC 细胞增殖^[13]。本研究结果显示,与良性病变组相比,PTC 组血清 CXCL5 水平升高,提示 CXCL5 表达水平与 PTC 的发生有关。本研究还发现,CXCL5 高表达组的术后复发率显著高于低表达组的术后复发率,且复发组血清 CXCL5 水平显著高于预后非复发组,为 PTC 患者预后复发的影响因素,提示 CXCL5 在 PTC 患者的术后恢复中发挥关键作用。CXCL5 可能通过与其受体 CXCR2 相互作用激活 JNK 和 p38 通路信号通路,促进肿瘤血管生成和细胞迁移,提高肿瘤细胞的存活率,导致 PTC 患者的复发^[13-14]。

TM4SF1 被称为肿瘤相关抗原 L6(TAAL6),与肿瘤大小、淋巴浸润、远处转移等晚期临床病理特征和不良生存率密切相关,参与肿瘤细胞免疫逃逸^[15-16]。与良性肿瘤相比,PTC 中的巨噬细胞浸润率显著增加,TM4SF1 高表达和低甲基化与 PTC 患者淋巴结转移相关,可通过 NF- κ B 通路调节 EMT、

Wnt/ β -catenin 信号通路和 TNF- α 信号传导促进淋巴结转移^[17]。本研究中,与良性病变组相比,PTC 组血清 TM4SF1 水平升高,提示 TM4SF1 高表达可促进 PTC 的发生。本研究中,TM4SF1 高表达组的术后复发率显著高于低表达组,且复发组血清 TM4SF1 水平显著高于非复发组,提示 TM4SF1 为 PTC 患者预后复发的影响因素,TM4SF1 表达水平升高增加了患者预后复发的风险。推测原因可能是,TM4SF1 在 PTC 患者血清中上调表达可能通过影响细胞淋巴结转移相关的 NF- κ B 等信号通路,增强 PTC 细胞的侵袭能力,促进肿瘤淋巴结转移和肿瘤细胞免疫逃逸,提高 PTC 患者预后复发风险^[18-19]。

本研究还发现,血清 CXCL5、TM4SF1 表达水平与 PTC 患者临床分期、肿瘤病灶数量、包膜侵犯及淋巴结转移有关,提示 CXCL5、TM4SF1 表达水平与 PTC 患者的临床病例特征关系密切。此外,本研究 PTC 患者复发率为 32.62%,与既往文献报道的 PTC 复发率(20%左右)略微偏高^[19],原因可能是本研究包含较多中高危患者,也可能与高水平的 CXCL5 和 TM4SF1 与肿瘤侵袭性增强、淋巴结转移率升高有关。此外,TNM 分期和 BRAF 突变虽与 PTC 复发密切相关,但在准确识别高风险人群方面仍有不足,TNM 分期常基于影像学和组织活检,而组织活检为有创操作。此外,有研究表明 CXCL5、TM4SF1 在 PTC 病理机制及相关通路中具有关键作用,但关于 CXCL5、TM4SF1 与 PTC 患者病理特征及复发的关系研究较为匮乏。本研究结果显示,血清 CXCL5 与 TM4SF1 联合预测 PTC 患者预后复发的 AUC 为 0.908,二者联合预测 PTC 患者预后复发的 AUC 大于 CXCL5、TM4SF1 各自预测,在预测肿瘤复发方面展现出优于传统模型的潜力,提示二者联合对 PTC 患者术后复发的预测价值较大,可在一定程度上评估 PTC 患者术后复发风险。然而,CXCL5 为趋化因子,

也参与多种炎症反应,其在非肿瘤状态下亦可升高,可能存在预测特异度不足的局限。

综上所述,PTC 患者血清 CXCL5、TM4SF1 上调表达,与临床病理特征关系密切,二者联合对 PTC 患者术后复发的预测价值较高,具有潜在的临床应用价值。然而,本研究样本来源局限于单中心,虽具备一定的数据完整性与可控性,但局限在于患者群体缺乏地域和人群多样性,为提升本研究发现的科学可信度与临床适用性,未来将会在多家医院联合开展研究,验证 CXCL5 和 TM4SF1 在不同地区、不同背景下的表达特征及其与 PTC 病理和复发风险的关系,为临床提供更多参考依据。

参考文献

- [1] HE J, ZHOU M, YIN J, et al. METTL3 restrains papillary thyroid cancer progression via m(6)A/c-Rel/IL-8-mediated neutrophil infiltration[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1821-1837.
- [2] KRAJEWSKA J, KUKULSKA A, OCZKO-WOJCIECHOWSKA M, et al. Early diagnosis of low-risk papillary thyroid cancer results rather in overtreatment than a better survival[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 571421.
- [3] COCA-PELAZ A, SHAH J P, HERNANDEZ-PRERA J C, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7): 3112-3128.
- [4] ZOU M, QATTAN A, AL-ALWAN M, et al. Genome-wide transcriptome analysis and drug target discovery reveal key genes and pathways in thyroid cancer metastasis [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16: 1514264.
- [5] DENG J, JIANG R, MENG E, et al. CXCL5: a coachman to drive cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 944494.
- [6] TANG Q, CHEN J, DI Z, et al. TM4SF1 promotes EMT and cancer stemness via the Wnt/ β -catenin/SOX2 pathway in colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 232.
- [7] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 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[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2): 96-115.
- [8] 董文武, 张浩. 2018 年版日本《甲状腺肿瘤诊疗指南》外科治疗部分更新解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(12): 1260-1264.
- [9] 刘格, 龙燕, 黄学阳, 等. 甲状腺乳头状癌组织微小 RNA-93-5p、微小 RNA-98-5p 表达与临床病理特征和增殖、侵袭基因表达的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(12): 2264-2268.
- [10] ZHAO J, OU B, HAN D, et al. Tumor-derived CXCL5 promotes human colorectal cancer metastasis through activation of the ERK/Elk-1/Snail and AKT/GSK3 β / β -catenin pathways[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 70.
- [11] LE T N, LE M K, DANG M X, et al. CXCL5 expression is associated with active signals of macrophages in the microenvironment of papillary thyroid carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 261: 155474.
- [12] ZHANG W, WANG H, SUN M, et al. CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target[J]. *Cancer Commun*, 2020, 40(2/3): 69-80.
- [13] CUI D, ZHAO Y, XU J. Activation of CXCL5-CXCR2 axis promotes proliferation and accelerates G1 to S phase transition of papillary thyroid carcinoma cells and activates JNK and p38 pathways[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(5): 608-616.
- [14] DENG J, JIANG R, MENG E, et al. CXCL5: a coachman to drive cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 944494.
- [15] RAHIM N S, WU Y S, SIM M S, et al. Three members of transmembrane-4-superfamily, TM4SF1, TM4SF4, and TM4SF5, as emerging anticancer molecular targets against cancer phenotypes and chemoresistance[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(1): 110.
- [16] XU D, YANG F, WU K, et al. Lost miR-141 and upregulated TM4SF1 expressions associate with poor prognosis of pancreatic cancer: regulation of EMT and angiogenesis by miR-141 and TM4SF1 via AKT[J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(4): 354-363.
- [17] WANG K, LI H, ZHAO J, et al. Potential diagnostic of lymph node metastasis and prognostic values of TM4SFs in papillary thyroid carcinoma patients[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1001954.
- [18] WANG K, ZHENG J, WU Z, et al. Hyper-expression and hypomethylation of TM4SF1 are associated with lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients [J]. *Neoplasma*, 2022, 69(2): 341-351.
- [19] QU N, CHEN D, MA B, et al. Integrated proteogenomic and metabolomic characterization of papillary thyroid cancer with different recurrence risks[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3175.

(收稿日期: 2025-05-03 修回日期: 2025-10-10)