

• 论 著 •

BRAF、TP53、Pax8-PPAR γ 在甲状腺癌中的表达及疗效预测价值*

苏镇军, 赵艳春, 李娟, 国方娜, 温丽莎 Δ
河北工程大学附属医院核医学科, 河北邯郸 056002

摘要:目的 探讨肿瘤蛋白 P53(TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)、配对盒基因 8-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Pax8-PPAR γ) 在甲状腺癌中的表达及疗效预测价值。方法 将 2020 年 4 月至 2022 年 4 月该院收治的 150 例甲状腺癌患者纳入研究。检测患者甲状腺癌组织及癌旁组织中 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 的表达水平, 分析其与临床病理因素的关系, 基于受试者工作特征(ROC)曲线及决策曲线分析 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平预测¹³¹I 治疗效果的价值。结果 甲状腺癌组织中的 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平高于癌旁组织($P<0.05$)。甲状腺癌患者淋巴结转移、肿瘤最大径、包膜浸润与 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平有关($P<0.05$)。采用放射性¹³¹I 清除术后残留的甲状腺组织(简称清甲)失败患者组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平平均高于清甲成功患者($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 联合预测甲状腺癌患者清甲失败的曲线下面积优于三者单独预测($P<0.05$)。决策曲线显示, 三者联合预测甲状腺癌清甲失败发生的净收益率优于单一预测($P<0.05$)。结论 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ 在甲状腺癌组织中呈高表达, 联合检测有助于预测¹³¹I 治疗效果, 为临床确定合理治疗方案及时机提供参考。

关键词: 甲状腺癌; 配对盒基因 8-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶; 肿瘤蛋白 P53; ¹³¹I 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.018 中图法分类号: R446.11
文章编号: 1673-4130(2024)05-0598-06 文献标志码: A

Expression of BRAF, TP53, and Pax8-PPAR γ in thyroid cancer and their predictive value for therapeutic efficacy*

SU Zhenjun, ZHAO Yanchun, LI Juan, GUO Fangna, WEN Lisha Δ
Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression and prognostic value of tumor protein P53 (TP53), serine/threonine protein kinase (BRAF), paired box gene 8 antibody-peroxisome proliferator-activated receptor gamma (Pax8-PPAR γ) in thyroid cancer. **Methods** A total of 150 patients with thyroid cancer admitted to the hospital from April 2020 to April 2022 were enrolled in the study. The expression levels of TP53, BRAF and Pax8-PPAR γ mRNA in thyroid cancer tissues and adjacent tissues were detected, and their relationship with clinicopathological factors was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve and decision curve were used to analyze the value of TP53, BRAF, Pax8-PPAR γ mRNA expression levels in predicting the response to ¹³¹I treatment. **Results** The expression levels of TP53, BRAF, and Pax8-PPAR γ mRNA in thyroid cancer tissues were higher than those in paracancerous tissues ($P<0.05$). Lymph node metastasis, maximum tumor diameter, and peritumoral infiltration in thyroid cancer patients were associated with TP53, BRAF, and Pax8-PPAR γ mRNA expression levels ($P<0.05$). The expression levels of TP53, BRAF, and Pax8-PPAR γ mRNA in the tissues of patients who failed radioiodine remnant ablation were higher than those of patients who succeeded ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the combination of TP53, BRAF, and Pax8-PPAR γ mRNA predicted the failure of to remove the residual thyroid tissues after radioiodine remnant abla-

* 基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(22422083084ZC)。
作者简介: 苏镇军, 男, 副主任医师, 主要从事分子检测用于甲状腺癌诊疗的相关研究。 Δ 通信作者, E-mail: stolea@21cn.com。

tion using radioactive ^{131}I in thyroid cancer patients with larger area under the curve than those predicted by the three alone ($P < 0.05$). The decision curve showed that the net return rate of the combined prediction of the three factors was better than that of the single prediction ($P < 0.05$). **Conclusion** TP53, BRAF, and Pax8-PPAR γ are highly expressed in thyroid cancer tissue, and the combined detection can help predict the effect of ^{131}I treatment and provide reference for clinical determination of reasonable treatment plan and time.

Key words: thyroid cancer; paired box gene 8 antibody-peroxisome proliferator-activated receptor gamma; serine/threonine protein kinase; tumor protein P53; ^{131}I treatment

甲状腺癌平均年增长率约 6.6%，现已跃居为发病率升高最快的实体肿瘤^[1]。手术联合 ^{131}I 是目前治疗甲状腺癌重要手段，可有效延缓病情进展，但其疗效具有较明显个体差异性，部分患者易出现复发、转移，甚至死亡。基因突变、异位及甲基化可刺激肿瘤相关信号通路，诱发甲状腺癌细胞癌变^[2-3]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)可通过刺激 BRAF/MEK/ERK 信号转导通路参与肿瘤形成，仅在甲状腺癌与甲状腺癌起源的未分化癌中发生突变^[4]。肿瘤蛋白 P53(TP53)突变影响细胞生长、凋亡、DNA 修复，促进肿瘤形成，在甲状腺癌发生、发展中扮演重要角色^[5]。配对盒基因 8-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Pax8-PPAR γ)是配对盒基因编码区染色体 2q13 断裂点与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 编码区 3q13 断裂处融合形成新基因，在甲状腺良恶性结节中均有表达，但关于其在甲状腺癌鉴别及疗效评估中研究报道较少^[6]。本研究拟分析 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ 在甲状腺癌中的表达及 ^{131}I 治疗中的价值，以期临床确定合理诊治方案提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 4 月至 2022 年 4 月本院收治的 150 例甲状腺癌患者纳入研究，男 52 例，女 98 例，年龄 20~65 岁，平均 (49.92 ± 4.41) 岁。纳入标准：(1)符合甲状腺癌诊断标准^[7]，结合细胞病理学检查证实为甲状腺乳头状癌(甲状腺恶性肿瘤中最常见的病理类型)；(2)行甲状腺癌根治术且于术后拟行首次 ^{131}I 治疗。排除标准：(1)患其他恶性肿瘤；(2)有其他甲状腺疾病；(3)有严重心脑血管疾病；(4)有凝血功能障碍；(5)临床资料缺失。患者及家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ 表达水平检测 取甲状腺癌组织及癌旁组织约 30 mg，采用 Trizol 法提取总 RNA，反转录为 cDNA，采用 SYBR Green I 染料行实时荧光定量 PCR(qPCR)扩增反应。TP53 引物序列为 F: 5'-TTGCCGTCCCAAG-CAATGGATGA-3'，R: 5'-TCTGGAAGGGACA

GAAGATGAC-3'；扩增程序为 95℃ 5 min, 95℃ 30 s, 53℃ 30 s, 72℃ 30 s，共 35 个循环。BRAF 引物序列为 F: 5'-TCATAATGCTTGCTCTGATAGGA-3'，R: 5'-GGCCAAAATTTAATCAGTGGA-3'；扩增程序为 95℃ 10 min, 95℃ 30 s, 56℃ 退火 30 s, 72℃ 45 s，共 38 个循环。Pax8-PPAR γ 引物序列为 F: 5'-GTCCGGACTCAGATCTCGAGCTATGCCT-CAACAACCTCCATCAG-3'，R: 5'-GATCCCCGGGCCC GCGGTACCGTACAAGTCCTTG TAGATCTCCTG-3'；扩增程序为 95℃ 10 min, 94℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 60 s 共 30 个循环。U6 为内参基因，反转录引物序列为 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGT-CAT-3'。PCR 引物序列为 F: 5'-GCTTCGGCAG-CACATATACTAAAAT-3'，R: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGT-CAT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ 的相对表达水平。Trizol 试剂盒由美国 Invitrogen 公司提供。qPCR 检测试剂盒及 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ 引物由广州复能基因有限公司提供。7500 荧光定量 PCR 仪由美国 ABI 公司提供。

1.2.2 采用放射性 ^{131}I 清除术后残留的正常甲状腺组织(简称清甲) 治疗前，停服甲状腺激素、低碘饮食 4 周，待促甲状腺激素(TSH) $>30 \mu\text{IU/mL}$ 接受首次 ^{131}I 治疗。术后 4 周，口服 ^{131}I (安盛科兴药业有限公司，国药准字 H20057721)，剂量 $(350 \sim 650) \times 10^{10}$ Bq，治疗 7 d 后服用左甲状腺素钠片(德国默克公司，国药准字 H20090234)，100 mg/d，结合血浆 TSH 调整服药剂量，确保临床分期 I 期患者 TSH 始终低于 0.10 mol/L，II、III 期患者 TSH 维持在 0.05~0.10 mol/L。

1.2.3 首次清甲成功标准 首次 ^{131}I 治疗后 1 周进行全身碘扫描及局部断层融合显像检查，无甲状腺残留或放射性浓聚。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布数据经自然对数转换成正态分布的计量资料，同一个体癌组织与癌旁组织的比较采用配对 t 检验，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比

较用单因素方差分析,两两比较用 SNK-*q* 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标预测效能。采用 R4.1.0 统计分析软件中的 rmda 软件包绘制决策曲线,根据软件提示选取因变量和自变量,分析各指标单一或联合在临床决策中应用价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 甲状腺癌及癌旁组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平比较 甲状腺癌组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平高于癌旁组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 甲状腺癌患者临床病理因素与 TP53、BRAF、

Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平的关系 甲状腺癌患者淋巴结转移、肿瘤最大径、包膜浸润均与 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平有关($P<0.05$)。见表 2。

表 1 甲状腺癌及癌旁组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组织类型	<i>n</i>	TP53 mRNA	BRAF mRNA	Pax8-PPAR γ mRNA
甲状腺癌组织	150	0.54 $\pm$ 0.05	0.82 $\pm$ 0.26	1.24 $\pm$ 0.26
癌旁组织	150	0.30 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.04	0.76 $\pm$ 0.08
<i>t</i>		52.511	32.590	21.611
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 甲状腺癌患者临床病理因素与 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平的关系($\bar{x}\pm s$)

临床病理因素	<i>n</i>	TP53 mRNA		BRAF mRNA		Pax8-PPAR γ mRNA	
		检测水平	<i>t</i> / <i>F</i>	检测水平	<i>t</i> / <i>F</i>	检测水平	<i>t</i> / <i>F</i>
性别			1.166		1.129		1.328
男	52	0.55 $\pm$ 0.05		0.85 $\pm$ 0.21		1.17 $\pm$ 0.22	
女	98	0.54 $\pm$ 0.05		0.80 $\pm$ 0.28		1.27 $\pm$ 0.28	
年龄(岁)			1.348		0.722		1.632
<55	77	0.54 $\pm$ 0.05		0.81 $\pm$ 0.29		1.27 $\pm$ 0.29	
$\geq$ 55	73	0.55 $\pm$ 0.04		0.84 $\pm$ 0.21		1.20 $\pm$ 0.23	
肿瘤最大径(cm)			9.818**		5.728**		28.138**
<4	102	0.52 $\pm$ 0.03		0.69 $\pm$ 0.18		1.09 $\pm$ 0.16	
$\geq$ 4	48	0.59 $\pm$ 0.03		1.09 $\pm$ 0.16		1.54 $\pm$ 0.15	
淋巴结转移			13.331**		13.141**		16.387**
有	50	0.59 $\pm$ 0.03		1.09 $\pm$ 0.18		1.52 $\pm$ 0.16	
无	100	0.52 $\pm$ 0.03		0.69 $\pm$ 0.18		1.09 $\pm$ 0.17	
临床分期			173.295**		182.503**		297.164**
I 期	48	0.49 $\pm$ 0.03		0.56 $\pm$ 0.16		0.95 $\pm$ 0.12	
II 期	75	0.55 $\pm$ 0.02		0.86 $\pm$ 0.11		1.27 $\pm$ 0.10	
III 期	27	0.60 $\pm$ 0.03		1.18 $\pm$ 0.16		1.64 $\pm$ 0.16	
包膜浸润			13.537**		13.041**		16.291**
是	51	0.59 $\pm$ 0.03		1.08 $\pm$ 0.16		1.53 $\pm$ 0.15	
否	99	0.52 $\pm$ 0.03		0.69 $\pm$ 0.18		1.09 $\pm$ 0.16	

注:**表示 $P<0.001$ 。

2.3 清甲成功和失败患者 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平比较 甲状腺癌患者经首次¹³¹I 治疗后,61 例清甲失败,89 例清甲成功。清甲失败患者组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平均高于清甲成功患者($P<0.05$)。见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 将甲状腺癌患者¹³¹I 治疗的效果作为状态变量(1=清甲失败,0=清甲成功),组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线,结果显示 TP53 mRNA、

BRAF mRNA、Pax8-PPAR γ mRNA、三者联合预测甲状腺癌患者清甲失败的 AUC 分别为 0.726(95%CI:0.647~0.796)、0.822(95%CI:0.752~0.880)、0.743(95%CI:0.666~0.811)、0.916(95%CI:0.860~0.955),其中三者联合的预测价值最高($P<0.05$)。见图 1。

2.5 决策曲线分析 以净收益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,当高风险阈值为 0.2~0.9 时,三者联合预测甲状腺癌清甲失败的净收益率

优于 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ ($P < 0.05$)。见图 2。

表 3 清甲成功和失败患者组织 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 相对表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
治疗效果	<i>n</i>	TP53 mRNA	BRAF mRNA	Pax8-PPAR γ mRNA
清甲失败	61	0.58 $\pm$ 0.02	1.05 $\pm$ 0.16	1.48 $\pm$ 0.17
清甲成功	89	0.51 $\pm$ 0.03	0.66 $\pm$ 0.17	1.06 $\pm$ 0.18
<i>t</i>		15.948	14.133	14.355
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

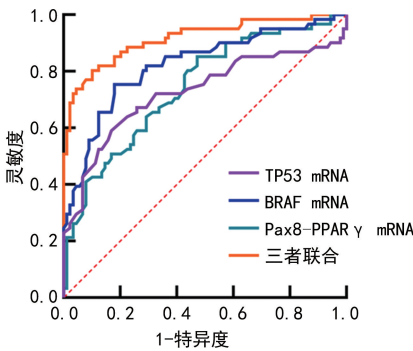


图 1 TP53 mRNA、BRAF mRNA、Pax8-PPAR γ mRNA 单独及联合预测甲状腺癌患者清甲失败的 ROC 曲线

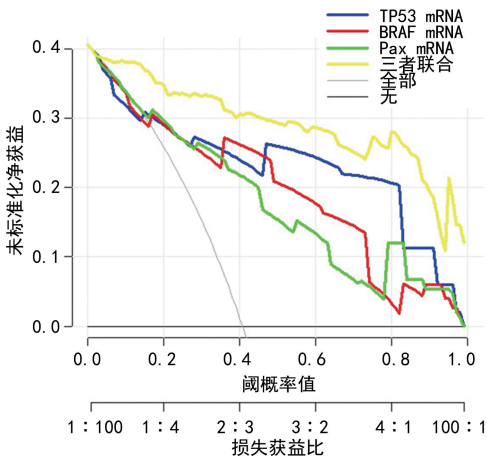


图 2 决策曲线

3 讨 论

甲状腺肿瘤分子病理学研究取得较大进展,多分子联合检测可在超声引导下细针穿刺细胞学基础上准确划分结节恶性风险,提高甲状腺癌诊断效能,有助于患者预后的改善。Pax8-PPAR γ 、BRAF、TP53 均为甲状腺肿瘤分子病理学研究的热点分子,但上述分子与甲状腺癌疗效的关系研究较少。

Pax8-PPAR γ 是配对盒基因 8(Pax8)与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)基因重排融合结果,其中 Pax8 可通过调控甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶表达促进甲状腺细胞分化。PPAR γ 可调控细胞

增殖分化、促细胞凋亡及肿瘤形成,在甲状腺细胞生长、分化、转录过程中发挥关键作用。尽管目前已有 Pax8-PPAR γ 在甲状腺癌中的研究^[8],但关于其致癌作用机制尚未完全阐明,本研究发现甲状腺癌组织中 Pax8-PPAR γ mRNA 表达水平高于癌旁组织,Pax8-PPAR γ 可抑制 PPAR γ 被噻唑烷二酮激活,参与细胞周期调控,增强细胞增殖能力,干扰细胞正常分化,抑制甲状腺特异性基因表达^[9]。本研究发现 Pax8-PPAR γ 与淋巴结转移、肿瘤最大径、包膜浸润有关,说明该融合基因表达的患者甲状腺癌恶性程度高,更易出现淋巴结转移、包膜浸润,但上述结果与陈庆毫等^[10]的研究结果存在一定差异,考虑与患者异质性、病例数量较少有关,具体原因及机制有待后续研究。既往研究显示,Pax8 过表达可抑制甲状腺癌细胞增殖,促进钠/碘转运(NIS)蛋白表达,增强摄碘能力,改善其预后^[11]。然而本研究结果显示,清甲失败患者 Pax8-PPAR γ 表达水平高于清甲成功患者,与上述观点相悖,推测原因:Pax8-PPAR γ 融合基因可影响 Pax8、PPAR γ 功能,随着其表达增加,可促进肿瘤细胞增殖分化,抑制 NIS 蛋白表达,降低摄碘能力及¹³¹I 治疗效果。ROC 曲线分析显示,Pax8-PPAR γ 预测甲状腺癌清甲失败 AUC 为 0.743,说明 Pax8-PPAR γ 或许不能作为临床实际工作中的单一预测因子,建议与其他指标联合应用。

BRAF 属于特异性较强甲状腺癌基因,BRAF 基因突变是甲状腺癌常见基因突变,以第 15 位外显子上单个碱基错义突变为主,可引起翻译蛋白 600 位密码子所对应的缬氨酸由谷氨酸代替,生成活化蛋白激酶,促进甲状腺癌发病^[12-13]。动物实验表明,BRAF 基因突变可介导小鼠甲状腺细胞转化,诱发甲状腺癌^[14]。本研究结果显示,甲状腺癌组织 BRAF mRNA 表达水平高于癌旁组织,而且与淋巴结转移、肿瘤最大径、包膜浸润密切相关,表明 BRAF 参与甲状腺癌发生、发展,其过表达可增加酶活性,刺激下游信号通路,促使肿瘤细胞过度增殖、分化,最终导致肿瘤癌变^[15]。本研究还发现,清甲失败患者 BRAF mRNA 水平高于清甲成功患者,其预测甲状腺癌患者清甲失败的 AUC 为 0.822,可为临床学者评估甲状腺癌¹³¹I 治疗效果提供有利参考依据,有助于后续治疗方案的调整。

TP53 突变是指该基因第 72 位密码存在 G/C 多态性。既往的研究探讨了 TP53 基因突变与甲状腺癌关系,但研究结果极具争议性,有学者认为 TP53 基因突变与甲状腺癌无关^[16],有学者则认为 TP53 基因 Arg72Pro 位点突变与甲状腺癌密切相关^[17],特别是

在亚洲人群中。在此背景下,本研究分析了 TP53 在甲状腺癌患者中的表达,发现甲状腺癌组织 TP53 mRNA 表达水平高于癌旁组织,其表达水平与包膜浸润、肿瘤最大径等有关。分析原因:TP53 基因突变可刺激 Wnt-5 α 信号转导通路,引起细胞增殖特征性变化,进而出现增殖失控,促进肿瘤发生、发展,积极有效治疗显得十分重要^[18]。有研究表明,甲状腺癌患者预后大多良好,但仍有 10%~15% 患者复发,约 5% 患者对¹³¹I 治疗无反应,最终死亡^[19]。本研究探讨了 TP53 与甲状腺癌¹³¹I 治疗效果关系,发现 TP53 mRNA 预测甲状腺癌患者清甲失败的 AUC 仅为 0.726,可见 TP53 单独预测甲状腺癌¹³¹I 治疗价值的价值有限。

由于 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 单独预测甲状腺癌¹³¹I 疗效的价值不高,本研究采用三者联合预测甲状腺癌患者清甲失败的价值,AUC 高达 0.916,接近于 1,提示三者联合预测效能好,可为本病疗效评估提供参考。然而 ROC 曲线着重关注各检测指标的灵敏度、特异度,针对低灵敏度、高特异度指标,虽具有较大 AUC,但在早期筛查中可能会出现假阴性,无法直接代表临床患者受益^[20-21]。因此,本研究引入决策曲线,发现三者联合预测甲状腺癌清甲失败发生的净收益率优于单独预测,后续治疗中可通过检测 TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ mRNA 表达来预测清甲失败风险,结合具体情况加强治疗强度,提高¹³¹I 治疗效果。

综上所述,TP53、BRAF、Pax8-PPAR γ 在甲状腺癌组织中呈高表达,联合检测有助于预测¹³¹I 治疗效果,为临床确定合理治疗方案及时机提供参考。受限于临床实际,本研究病例源自同一家医院,病例数少,同时三者均突变是否会造成更差预后尚不得知,日后仍需开展多中心、大样本的前瞻性研究。

参考文献

[1] 刘茜辉,贺勇,银梦婷,等.中高风险分化型甲状腺癌患者术后血清甲状腺球蛋白水平与临床结局的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(2):178-182.

[2] PU W,SHI X,YU P,et al. Single-cell transcriptomic analysis of the tumor ecosystems underlying initiation and progression of papillary thyroid carcinoma[J]. Nat Commun,2021,18(1):6058.

[3] LIN R,FOGARTY C E,MA B,et al. Identification of ferroptosis genes in immune infiltration and prognosis in thyroid papillary carcinoma using network analysis[J]. BMC Genomics,2021,27(1):576.

[4] SCHEFFEL R S,DE CRISTO A P,ROMITTI M,et al. The brafv600e mutation analysis and risk stratification in

papillary thyroid carcinoma[J]. Arch Endocrinol Metab,2021,18(6):751-757.

[5] 许杰,郝牧. TP53 家族基因 TP73 与肿瘤发生的研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(2):186-190.

[6] SAKAGUCHI K,OKIYAMA Y,TANAKA S,et al. In silico modeling of pax8-ppar γ fusion protein in thyroid carcinoma:influence of structural perturbation by fusion on ligand-binding affinity[J]. J Comput Aided Mol Des,2021,35(5):629-642.

[7] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CTAD). 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017 版)[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(1):7-13.

[8] GIORDANO T J,HAUGEN B R,SHERMAN S I,et al. Pioglitazone therapy of PAX8-PPAR γ fusion protein thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab,2018,1(4):1277-1281.

[9] LAI W A,HANG J F,LIU C Y,et al. Pax8 expression in anaplastic thyroid carcinoma is less than those reported in early studies: a multi-institutional study of 182 cases using the monoclonal antibody MRQ-50 [J]. Virchows Arch,2020,476(3):431-437.

[10] 陈庆毫,位俊慧,邱志刚,等. 青岛地区分化型甲状腺癌病人癌组织中 Pax8-PPAR γ 的表达及意义[J]. 精准医学杂志,2019,34(4):322-325.

[11] 张昕,周作枝,崔雁飞,等. 配对盒基因 8 在不同类型甲状腺癌细胞中的表达及对细胞增殖及摄碘能力的影响[J]. 癌症进展,2020,18(10):1001-1004.

[12] HUANG G,CHEN J,ZHOU J,et al. Epigenetic modification and braf gene mutation in thyroid carcinoma[J]. Cancer Cell Int,2021,19(1):687.

[13] 牛亦奇,邓先兆,郭伯敏,等. 基于加权基因共表达网络分析的 BRAF 突变分化型甲状腺癌预后标志物筛选[J]. 现代医学,2020,48(11):1385-1395.

[14] 王权,李杨,柯珂璐,等. 基于 Web of Science 和 CNKI 甲状腺癌文献循证可视化及对比分析[J]. 中国实用外科杂志,2021,41(6):673-680.

[15] 荀延萍,姜燕平,傅佳仪,等. 探针扩增阻滞突变法与数字 PCR 法检测甲状腺乳头状癌 BRAF 基因突变[J]. 临床与实验病理学杂志,2021,37(2):227-229.

[16] 骆锴冉,谢克举,孟凡波,等. miR-342-3p 通过靶向 Bcl-2 上调 TP53 蛋白表达抑制甲状腺癌细胞增殖[J]. 中华内分泌外科杂志,2020,14(5):393-398.

[17] NIKITSKI A V,NIKIFOROVA M N,YIP L,et al. Can tp53-mutant follicular adenoma be a precursor of anaplastic thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer,2021,6(9):621-630.

[18] XU F,LIN H,HE P,et al. A tp53-associated gene signature for prediction of prognosis and therapeutic responses in lung squamous cell carcinoma[J]. Oncoimmunology,2020,2(1):1731943.

的不良围生结局发生率有一定作用。建议对孕前 BMI $\geq 28.0\text{ kg/m}^2$ 、患有 GDM 的高危型孕妇进行重点监测以降低高危型孕妇发生不良围生结局的风险。

综上所述,高危型孕妇血清 sFkn、CXCL12 水平与 GDM 的发生密切相关,并且对高危型孕妇者围生结局具有一定预测价值,而且两者联合预测的效能更高。本研究也存在不足之处,例如研究样本来自单中心,不具备全面性。为了更好地评估本研究的结论,还需要扩大样本量,采用多中心研究,延长时间。

参考文献

[1] 李琪. 妊娠期糖尿病对围生期母儿结局的影响[J]. 中国病案, 2023, 24(5): 106-109.

[2] ROBLES CUEVAS M A, LOPEZ MARTINEZ I, LOPEZ DOMINGUEZ E, et al. Telemonitoring system oriented towards high-risk pregnant women[J]. Healthcare (Basel), 2022, 10(12): 2484.

[3] 韩宁, 赵红阳, 徐冬梅, 等. 妊娠期糖尿病孕妇血糖控制状况与围产结局的关系[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(3): 387-391.

[4] 黄守莲, 梁超, 詹洮, 等. 老年慢性心力衰竭患者血浆 Sestrin2、sFKN、suPAR 水平与心功能及心脏事件的相关性[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4): 334-338.

[5] 李霞, 梁海珊, 程学, 等. CXCL12/CXCR4 轴通过调节自噬促进乳腺癌细胞对多柔比星的化疗抗性[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(7): 1446-1451.

[6] 左源渊, 辛丽娟. 血清趋化因子 CXCL12、CXCL17 与 2 型糖尿病患者微血管病变的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2072-2076.

[7] 黄俊巧, 李映桃, 刘梦玥, 等. 2022 年中国妊娠期高血糖诊治指南与美国糖尿病学会妊娠合并糖尿病诊治指南比较[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(6): 691-699.

[8] 巩春杰, 王妍. 妊娠中期胎盘前置状态的转归和围产结局研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(3): 331-333.

[9] SIMMONS D. GDM and nutrition-answered and unanswered questions-there's more work to do[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1940.

[10] 赵永鲜, 郭默宁, 武明辉, 等. 北京市妊娠期糖尿病孕妇社

会文化特征与巨大儿发生的关系研究[J]. 实用预防医学, 2023, 30(5): 532-535.

[11] 李秀秀, 张丽. 妊娠期糖尿病的临床特点及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(11): 2062-2065.

[12] JI C L, NOMI A, LI B, et al. Increased plasma soluble fractalkine in patients with chronic heart failure and its clinical significance[J]. Int Heart J, 2019, 60(3): 701-707.

[13] WINTER A N, SUBBARAYAN M S, GRIMMIG B, et al. Two forms of CX3CL1 display differential activity and rescue cognitive deficits in CX3CL1 knockout mice[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 157.

[14] HU A, SHUAI Z, LIU J, et al. Ginsenoside Rg1 prevents vascular intimal hyperplasia involved by SDF-1 α /CXCR4, SCF/c-kit and FKN/CX3CR1 axes in a rat balloon injury[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 260: 113046.

[15] 韦汝凤, 刘冬艳, 兰桂珍, 等. 妊娠期糖尿病患者血清半胱氨酸、脂肪因子与糖脂代谢及炎症反应的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 405-408.

[16] FINNERAN D J, MORGAN D, GORDON M N, et al. CNS-wide over expression of fractalkine improves cognitive functioning in a tauopathy model[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2019, 14(2): 312-325.

[17] 邢静, 王艳飞, 闫慧娟, 等. 脓毒症患儿血清趋化因子与炎症因子及预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(6): 809-814.

[18] 符素芳, 田晓虹, 朱瑛. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗 2 型糖尿病的临床疗效及其对炎性反应和血管内皮功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(30): 81-84.

[19] 左源渊, 辛丽娟. 血清趋化因子 CXCL12、CXCL17 与 2 型糖尿病患者微血管病变的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2072-2076.

[20] 李霞, 梁海珊, 程学, 等. CXCL12/CXCR4 轴通过调节自噬促进乳腺癌细胞对多柔比星的化疗抗性[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(7): 1446-1451.

[21] 马玉平, 黄秀敏, 杜瑜, 等. 超声脐动脉血流联合孕妇血清趋化因子 12、缺氧诱导因子 α 对胎儿窘迫诊断价值分析[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(5): 526-528.

(收稿日期: 2023-08-25 修回日期: 2023-12-29)

(上接第 602 页)

[19] 慕转转, 刘杰蕊, 鲁涛, 等. 血清 Tg 用于远处转移性分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗的疗效评估[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(6): 329-333.

[20] 王雨馨, 王芳, 杨晓晶, 等. 基于决策曲线分析血清白介素-12、转化生长因子- $\beta 1$ 水平对尖锐湿疣患者 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗后复发的影响[J]. 中国性科学,

2021, 30(11): 142-145.

[21] 笪红婷, 徐元宏. 粪便钙卫蛋白检测在肠易激综合征和炎症性肠病鉴别诊断中的意义分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(5): 634-636.

(收稿日期: 2023-08-29 修回日期: 2023-12-19)