

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.17.029

血清 microRNA-335 对根治术并碘 131 治疗的分化型甲状腺癌预后判断的临床价值分析 *

张桂欣¹ 彭丽君² 陶可涛¹ 冯 波¹ 袁德玺¹ 孙显飞³

(1 青岛阜外心血管病医院外科 山东 青岛 266034; 2 青岛阜外心血管病医院超声科 山东 青岛 266034;

3 青岛大学附属医院肿瘤科 山东 青岛 266000)

摘要 目的:探讨血清 microRNA-335 对根治术并碘 131 清甲治疗的分化型甲状腺癌预后判断的临床价值。**方法:**采用实时荧光定量 PCR 技术检测 100 例经甲状腺癌根治术(甲状腺癌全切+肿瘤同侧中央组淋巴结清扫术)并碘 131 清甲治疗后的分化型甲状腺癌患者血清中 microRNA-335 的相对表达量,并用 Pearson 相关性分析法来分析其与患者术后复发时间的相关性。**结果:**100 例分化型甲状腺癌患者经根治术并碘 131 清甲治疗后 2 周后血清 microRNA-335 水平较治疗前明显降低($P<0.0001$)。15 例复发的患者血清 microRNA-335 水平较未复发患者显著升高($P<0.05$),且与其复发时间呈显著正相关($P<0.0001$)。**结论:**分化型甲状腺癌患者经甲状腺癌根治术并碘 131 清甲治疗后血清 microRNA-335 水平升高可能有助于预测其复发。

关键词:分化型甲状腺癌;碘 131 清甲治疗;microRNA-335;预后

中图分类号:R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)17-3338-04

The Clinical Value of Serum MicroRNA-335 for the Prognostic prediction of the Differentiated Thyroid Cancer Patient after Total Thyroidectomy Combined with 131I Thyroid Remnant Ablation*

ZHANG Gui-xin¹, PENG Li-jun², TAO Ke-tao¹, FENG Bo¹, YUAN De-xi¹, SUN Xian-fei³

(1 Surgery, Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital, Qingdao, Shandong, 266034, China;

2 Ultrasound Department, Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital, Qingdao, Shandong, 266034, China;

3 Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical value of serum microRNA-335 in predicting the prognosis of differentiated thyroid cancer treated with radical thyroidectomy and iodine 131 nail clearance. **Methods:** The relative expression level of serum microRNA-335 of 100 differentiated thyroid cancer patients were detected 2 weeks after accepting radical thyroidectomy (total thyroidectomy + ipsilateral central lymphadenectomy) combined with 131I thyroid remnant ablation by RT-qPCR. The correlation between the relative expression level of microRNA-335 and the Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between recurrence time and recurrence time. **Results:** The Serum microRNA-335 levels in 100 patients with differentiated thyroid cancer after radical thyroidectomy and iodine 131 nail clearance 2 weeks after treatment were significantly lower than those before treatment($P<0.0001$), Serum microRNA-335 levels in 15 relapsed patients were significantly higher than those in non-relapsed patients($P<0.05$), and There was a significant positive correlation between recurrence time and recurrence time($P<0.0001$). **Conclusion:** Increased serum microRNA-335 levels in patients with differentiated thyroid cancer after radical thyroidectomy and iodine 131 thyroidectomy may be helpful in predicting recurrence.

Key words: Differentiated thyroid cancer; 131I thyroid remnant ablation; MicroRNA-335; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)17-3338-04

前言

甲状腺癌是目前最常见的内分泌恶性肿瘤之一。就全世界范围而言,每年有近 300000 例的新病例报道,同时每年有 40000 人因此死亡^[1],其发病率在近年有明显上升的趋势^[2]。甲

状腺癌主要可以分为四种组织病理学类型:乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌、未分化癌^[3]。在这些病理类型之中,分化型甲状腺癌包括乳头状甲状腺癌和滤泡状甲状腺癌,大约占总数的 80%-90%,若治疗及时,30 年生存率可大于 90%^[4]。目前,国内治疗分化型甲状腺癌的手段包括手术治疗、碘 131 治疗以及促甲状

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2014HQ061)

作者简介:张桂欣(1982-),男,主治医师,硕士,研究方向:甲状腺癌的预防和诊治方向,

电话:15908945505, E-mail: mengxianjiehb000@163.com

(收稿日期:2019-01-31 接受日期:2019-02-27)

腺激素抑制治疗三种。生物疗法、靶向治疗和中药疗法也在快速发展中。分化型甲状腺癌的特点在于其具有多灶型,术后可能有少量癌细胞残存从而导致肿瘤复发。患者经甲状腺根治术后并碘 131 行清甲治疗可以有效地因甲状腺细胞摄取放射性碘元素的特性,并利用其放射性作用清楚残余的甲状腺癌细胞,显著降低分化型甲状腺癌的复发和转移率。

微小 RNA (microRNA) 近年来一直是肿瘤研究领域的热点,广泛存在于真核细胞中,近年来新发现的长度为 20~25 个核苷酸的內源性非编码小分子 RNA,参与肿瘤的发生及发展等多个生物学过程。不同的微小 RNA 在人体内表达量的变化可具有对肿瘤促进或抑制的不同功能。这些 RNA 通常长为 18-25 个核苷酸,不具有编码蛋白质的功能^[5],主要通过和信使 RNA(mRNA) 3' 非编码区(3'TUR)配对绑定,使得靶 mRNA 降解或者转录抑制^[6]。大量研究表明这些微小 RNA 可以在肿瘤的生长、侵袭以及迁移等方面均可以造成一定的影响从而影响肿瘤患者的预后^[7]。此外,血清微小 RNA 也可因其在肿瘤不同时期的表达量不同,而成为一个有效且可靠的生物标志物^[8],对肿瘤的诊断和预后提供进一步的辅助诊断证据。

肿瘤患者经治疗后大多情绪紧张、焦虑,寻找有效的判断治疗后预后的参考指标对缓和患者的焦虑情绪以及医生的临床工作具有重要的价值。因此,本研究主要探讨了血清 miRNA-335 对根治术并碘 131 清甲治疗的分化型甲状腺癌预后判断的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2012 年 3 月-2013 年 3 月于我院行甲状腺癌根治术(甲状腺癌全切+肿瘤同侧中央组淋巴结清扫术)并碘 131 行

清甲治疗的分化型甲状腺癌患者 100 例。纳入标准:(1) 初诊;(2)术前未接受任何肿瘤相关治疗;(3)术后肿瘤组织经病理确定为分化型甲状腺癌。排除标准:(1)年龄>80 岁,(2)术前接受过肿瘤相关治疗;(3)已发生远处转移;(4)合并其他肿瘤;(5)病理活检未能确定分型;(6)治疗 5 年后失访。具体资料为:患者年龄 27-68(52.38±10.77)岁,其中<45 岁 41 例,>45 岁 59 例;男性患者 39 例,女性患者 61 例。病理类型:乳头状癌 62 例,滤泡状癌 38 例。肿瘤位置:单侧 55 例,双侧 45 例。肿瘤大小:<1 cm 为 53 例,≥1 cm 为 47 例;肿瘤个数:1 个为 48 例,≥2 个为 52 例;UICC 分期:III 期 46 例,IV 期 54 例(详见表 1)。治疗后 5 年进行肿瘤是否复发的随访。本研究均获得患者及家属的知情同意,并通过我院伦理委员会的审核批准。

1.2 血清 miR-335 表达量的检测

分别收集健康成年人、患者治疗前、手术并碘 131 治疗结束后 2 周的外周血各 10 mL,即时分离血清并储存于液氮中。具体方法:取治疗前、后血清各 4 mL,加入 TRIzol(Thermo Fisher 公司)试剂提取总 RNA。在加入 TRIzol 混匀后加入适量 cel-miR-39 标准品 RNA(广州锐博公司)作为外参。提取总 RNA 后用超微分光光度计计算 RNA 的浓度并测定 A260/A280 比值,选取比值在 1.8-2.0 之间的样本进行后续实验。使用 PrimeScript™ 试剂盒(TAKARA 公司)按照说明书进行总 RNA 的逆转录反应。将逆转录以后的 cDNA 使用 SYBR Green qPCR Master Mix(TAKARA 公司)进行下一步的荧光定量 PCR 反应。引物信息:miRNA-335;5' AGC CGT CAA GAG CAA TAA CGA A 3'(正向),5' GTG CAG GGT CCG AGG T 3'(反向);cel-miR-39; Bulge-Loop™ cel-miR-39 茎环法引物(广州锐博公司)。以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 来计算治疗前后的表达量变化率。

表 1 不同患者治疗后 miR-335 的变化率比较

Table 1 Comparison of the change rate of microRNA-335 in different patients after treatment

Item	n()	miR-335($2^{-\Delta\Delta CT}$)	P
Age(years)			
<45	41	5.87±0.81	0.064
≥45	59	5.37±0.72	
Sex			
Male	39	5.22±0.69	0.082
Female	61	5.46±0.55	
Pathological type			
Papillary carcinoma	62	6.01±0.72	0.093
Follicular carcinoma	38	5.92±0.43	
Tumor location			
Unilateral	55	5.77±0.33	0.121
Bilateral	45	5.83±0.41	
Tumor size			
<1 cm	53	5.92±0.49	0.076
≥1 cm	47	5.76±0.51	
UICC stages			
III	46	5.82±0.72	0.064
IV	54	5.71±0.63	

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析, 计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用 t 检验, 用 Pearson 相关分析患者复发时间与治疗前后患者血清 microRNA-335 表达变化率的关系, 以 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后血清 microRNA-335 表达量的变化

治疗 2 周后, 患者血清 microRNA-335 表达量较治疗前显著降低($P < 0.05$), 见图 1。

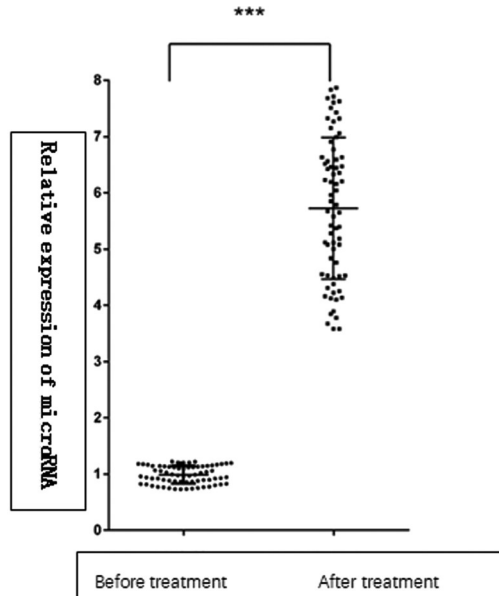


图 1 患者治疗前后血清 microRNA-335 的相对表达量

Fig.1 Relative expression of serum microRNA-335 of patients before and after treatment

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$, *** $P < 0.0001$.

2.2 患者治疗后血清 microRNA-335 的变化率与肿瘤复发时间的关系

69 例患者中, 5 年随访内复发的患者为 15 例, 未复发的患者为 54 例。复发的患者治疗后血清 microRNA-335 变化率显著高于未复发患者($P < 0.05$), 见图 2, 且变化率与复发时长呈正相关($P < 0.05$), 见图 3。

3 讨论

甲状腺癌是一种常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其患病率呈逐年升高趋势。在所有的恶性肿瘤疾病中, 其预后相对好, 经早发现、早治疗, 其 5 年生存率显著高于其他恶性肿瘤疾病^[9]。目前, 甲状腺癌的治疗首选为根治术(甲状腺切除联合中央区淋巴结清扫), 能有延长患者的无瘤生存期甚至达到治愈甲状腺肿瘤的效果。但是由于分化型甲状腺癌常呈多灶性发生的特点, 经手术治疗后仍有相对较高的复发率^[10]。随着现代科技的发展, 应用碘 131 清甲治疗的出现进一步丰富了甲状腺癌的治疗手段^[11]。碘 131 清甲治疗能有效清除手术后参与的甲状腺组织, 让未清除干净的肿瘤细胞得到有效的抑制和杀灭, 使得患者的 5 年生存率进一步上升, 同时复发率和转移率进一步下

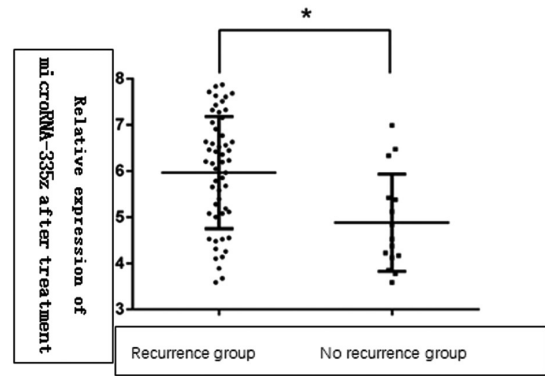


图 2 复发患者治疗后血清 microRNA-335 相对表达量显著高于未复发患者

Fig.2 After treatment, the relative expression of serum microRNA-335 in relapsed patients was significantly higher than that in non-relapsed patients

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$, *** $P < 0.0001$.

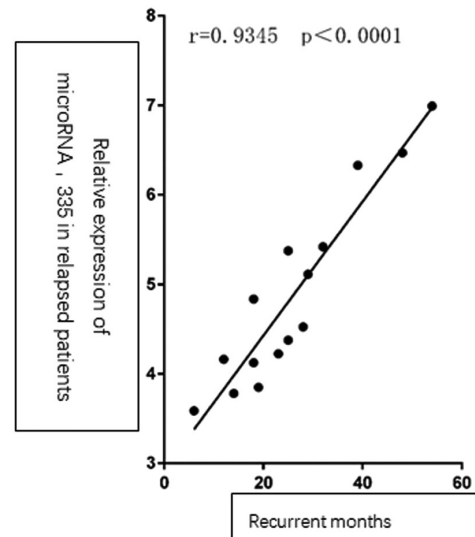


图 3 复发患者治疗后血清 microRNA-335 的相对表达量与复发时间呈正相关

Fig.3 Relative expression of serum microRNA-335 was positively correlated with relapse time after treatment in patients with relapse

降^[12]。根据给予的碘 131 的剂量不同以及原发肿瘤的类型不同, 术后并碘 131 清甲治疗的疗效也各异^[13]。但总体而言, 碘 131 行清甲治疗用于 III 期、IV 期的甲状腺癌患者能有效地升高其 5 年生存率, 降低复发率。但是有学者提出对于髓样甲状腺癌, 碘 131 清甲治疗的疗效欠佳^[14], 碘 131 清甲治疗是否应该被列为一线治疗手段有待商榷。

随着对 microRNAs 研究的进一步深入, 其在肿瘤相关疾病领域的作用也被逐渐揭晓^[15]。大量研究表明 microRNA 与甲状腺癌的发生密切相关^[16,17]。Fang 等发现 microRNA-625-3p 可以通过上调星形胶质细胞基因 1(astrocyte elevated gene1)促进甲状腺癌的发生^[18]。研究表明在乳头状甲状腺癌中, NEAT1_2 可以作为一种内源竞争性 RNA 通过吸附 microRNA-106b-5p 来调控三磷酸腺苷酶家族蛋白 2(ATAD2)的表达, 最终影响肿瘤的进展^[19]。以往有研究表明 MicroRNA-146b 可以通过靶定 PTEN 来激活 PI3K/AKT 通路的信号转导, 从而促进甲状腺癌的进展^[20]。这些研究均强调了 microRNA 在甲状腺癌中的作用^[21]。

MicroRNA-335 是目前的一个热点研究 RNA,其可作为宫颈癌生物标志物,对宫颈癌的诊断有着较大的临床意义^[22]。此外,microRNA-335 在对于肿瘤性疾病化疗后的疗效判断也有很大的临床价值^[23]。研究表明 microRNA-335 在甲状腺癌中也具有相当重要的作用,其能够通过靶定 zinc finger E-box binding homeobox 2(ZEB2)来发挥抑制乳头状甲状腺癌的作用^[24]。在本研究中,我们观察了治疗前后分化型甲状腺癌患者血清中 microRNA-335 的表达量变化,发现治疗可上调 microRNA-335 的表达,这与 Kan 等的研究结果一致^[25]。同时,我们发现治疗后 microRNA-335 上升的水平越高,患者发生 5 年内复发的可能性越低,同时其变化率与复发时间也有着显著的正相关关系。这为血清 microRNA-335 作为分化型甲状腺癌患者预后判断的生物学标志物提供了证据^[26]。

目前,有关于甲状腺癌的研究大多都集中在分化型甲状腺癌的领域,对于未分化型甲状腺癌的研究尚有很大的发展空间^[27]。虽然这些未分化型甲状腺癌所占的比例较低,但是因为其预后差、传统疗法疗效欠佳,给临床工作者和患者造成了极大的困扰。若能提高未分化型甲状腺癌的早期诊断率,并给予及时的全面而个体化的治疗,同样也能显著提高其 5 年生存率^[28,29]。

综上所述,分化型甲状腺癌患者经甲状腺癌根治术并碘 131 清甲治疗后血清 microRNA-335 水平升高可能有助于预测其复发,而关于其在未分化型甲状腺癌中的诊断及预后价值甚至是治疗靶点价值都值得研究者们进一步研究以明确^[30]。

参考文献(References)

- [1] Sondermann A, Andreghetto FM, Moullet AC, et al. MiR-9 and miR-21 as prognostic biomarkers for recurrence in papillary thyroid cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2015, 32(6): 521-530
- [2] Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer [J]. Lancet, 2013, 381 (9871): 1058-1069
- [3] Guan H, Liang W, Xie Z, et al. Down-regulation of miR-144 promotes thyroid cancer cell invasion by targeting ZEB1 and ZEB2 [J]. Endocrine, 2015, 48(2): 566-574
- [4] Geraldo MV, Fuziwara CS, Friguglietti CU, et al. MicroRNAs miR-146-5p and let-7f as prognostic tools for aggressive papillary thyroid carcinoma: a case report [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2012, 56(8): 552-557
- [5] Boufraqueh M, Zhang L, Jain M, et al. miR-145 suppresses thyroid cancer growth and metastasis and targets AKT3[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(4): 517-531
- [6] Nikiforova MN, Gandhi M, Kelly L, et al. MicroRNA dysregulation in human thyroid cells following exposure to ionizing radiation[J]. Thyroid, 2011, 21(3): 261-266
- [7] Huang HG, Luo X, Wu S, et al. MiR-99a Inhibits Cell Proliferation and Tumorigenesis through Targeting mTOR in Human Anaplastic Thyroid Cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12): 4937-4944
- [8] Merino MJ, Gil S, Macias CG, et al. The Unknown microRNA Expression of Male Breast Cancer. Similarities and Differences with Female Ductal Carcinoma. Their Role as Tumor Biomarker[J]. J Cancer, 2018, 9(3): 450-459
- [9] 乔法敏.重复碘 131 清甲治疗分化型甲状腺癌疗效分析[J].现代医药卫生, 2016, 32(23): 3680-3681
- [10] Machac J. Thyroid Cancer in Pediatrics [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45(2): 359-404
- [11] Reisz JA, Bansal N, Qian J, et al. Effects of ionizing radiation on biological molecules--mechanisms of damage and emerging methods of detection[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(2): 260-292
- [12] 潘伟,莫江萍.老年分化型甲状腺癌术后 131I 治疗的临床预后及其影响因素分析[J].重庆医学, 2016, 45(20): 2823-2826
- [13] Fang L, Kong D, Xu W. MicroRNA-625-3p promotes the proliferation, migration and invasion of thyroid cancer cells by up-regulating astrocyte elevated gene 1 [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 1 (2): 203-211
- [14] Sun W, Lan X, Zhang H, et al. NEAT1_2 functions as a competing endogenous RNA to regulate ATAD2 expression by sponging microRNA-106b-5p in papillary thyroid cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 380
- [15] Ramirez-Moya J, Wert-Lamas L, Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN[J]. Oncogene, 2018[Epub ahead of print]
- [16] Wang C, Jiang T. MicroRNA-335 represents an independent prognostic marker in cervical cancer [J]. Tumour Biol, 2015, 36 (8): 5825-5830
- [17] Yingchun L, Rong Z, Kun Y, et al. Bone Marrow MicroRNA-335 Level Predicts the Chemotherapy Response and Prognosis of Adult Acute Myeloid Leukemia [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (33): e0986
- [18] Kan Q, Su Y, Yang H. MicroRNA-335 is downregulated in papillary thyroid cancer and suppresses cancer cell growth, migration and invasion by directly targeting ZEB2 [J]. Oncol Lett, 2017, 14 (6): 7622-7628
- [19] Iftikhar H, Ikram M, Muhammad A Y, et al. Unusual Presentation of Differentiated Thyroid Cancer Metastasis[J]. International Archives of Otorhinolaryngology, 2018, 22(2): 167-170
- [20] Todica A, Ladurner R, Spitzweg C. Differentiated thyroid cancer - is less (therapy) more?[J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2018, 143(7): 453
- [21] Banerjee M, Reyesgastelum D, Haymart M R. Treatment-free Survival in Patients with Differentiated Thyroid Cancer [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2018, 103(7): 2720-2727
- [22] Chen A J, Livhits M J, Du L, et al. Recent Pregnancy is Not Associated with High-Risk Pathological Features of Well-Differentiated Thyroid Cancer[J]. Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association, 2018, 28(1): 68
- [23] Gerber T S, Schad A, Hartmann N, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in poorly differentiated thyroid cancer[J]. Endocrine Connections, 2018, 7(1): 47-55
- [24] Tang J, Kong D, Cui Q, et al. Racial disparities of differentiated thyroid carcinoma: clinical behavior, treatments, and long-term outcomes[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2018, 16(1): 45
- [25] Giovannella L, Imperiali M, Verburg F A, et al. Early post-treatment risk stratification of differentiated thyroid cancer: comparison of three high-sensitive Tg assays [J]. European Journal of Endocrinology, 2018, 178(1): 77-84

参考文献(References)

- [1] 姚芳, 石春雷, 刘成成, 等. 中国 1996-2015 年胃癌经济负担研究的系统评价[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(8): 756-762
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [3] 仇志富, 吴晓光. SDF-1/CXCR4 生物学自噬轴与脑缺血损伤研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2295-2298
- [4] 吕晓业, 王健, 李山虎, 等. SDF-1/CXCR4 轴在胃癌中的研究进展[J]. 生物技术通讯, 2017, 28(2): 159-161, 195
- [5] 杨娜, 朱澜, 邢立娟, 等. 急性白血病患者血清 SDF-1、GM-CSF、 α -HBDH 的表达水平及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(8): 1416-1418
- [6] 黎曙明, 华永龙, 叶志祥, 等. CXCR7、SDF-1 在胃癌组织中的表达及对胃癌细胞增殖和侵袭的影响 [J]. 河北医药, 2018, 40(18): 2725-2729
- [7] 杨文博, 孔佩艳, 常城, 等. 特异性 RNA 干扰抑制骨髓基质细胞 SDF-1 表达对 Jurkat 细胞黏附及药物敏感性的影响[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(8): 458-460
- [8] Zhou Y, Cao HB, Li WJ, et al. The CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 chemokine axis: Oncogenic properties, molecular targeting, and synthetic and natural product CXCR4 inhibitors for cancer therapy [J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(11): 801-810
- [9] 欧阳卓, 孙晋萍, 田秀兰, 等. 基质细胞衍生因子-1 和趋化因子受体-4 在子宫内膜异位症患者病灶中的表达及意义[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(23): 1854-1858
- [10] 孙小英, 李敬芳. SDF-1/CXCR4 在舌癌组织中的表达及对舌癌细胞系 Tca8113 增殖、迁移和侵袭的影响研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(6): 788-792, 796
- [11] 张展, 李爱萍, 王媛媛, 等. SDF-1/CXCR4 轴对人绒毛膜癌细胞侵袭、迁移能力的影响及意义[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(6): 418-423
- [12] Yadav SS, Prasad SB, Prasad CB, et al. CXCL12 is a key regulator in tumor microenvironment of cervical cancer: an in vitro study [J]. Clin Exp Metastasis, 2016, 33(5): 431-439
- [13] Shibata W, Ariyama H, Westphalen CB, et al. Stromal cell-derived factor-1 overexpression induces gastric dysplasia through expansion of stromal myofibroblasts and epithelial progenitors[J]. Gut, 2013, 62(2): 192-200
- [14] Fu Z, Zhang P, Luo H, et al. CXCL12 modulates the radiosensitivity of cervical cancer by regulating CD44[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5101-5108
- [15] 陈龙云, 柳叶. 抑制 PI3K/AKT 信号通路能够诱导胃癌 SGC7901 细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(11): 1976-1980
- [16] 宋静静, 单保恩, 王浩, 等. 外源性 IL-17 对胃癌细胞生物学特性的影响及其机制研究[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(11): 867-873
- [17] Yin X, Liu Z, Zhu P, et al. CXCL12/CXCR4 promotes proliferation, migration, and invasion of adamantinomatous craniopharyngiomas via a PI3K/AKT signal pathway[J]. J Cell Biochem, 2018, 23
- [18] Gu HQ, Zhang ZB, Zhang JW, et al. The role of the SDF-1/CXCR7 axis on the growth and invasion ability of endometrial cancer cells[J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2017, 295(4): 987-995
- [19] 陈玉琴, 林丽, 张子阳, 等. SDF-1/CXCR4 在糖尿病肾组织中的表达及其与微血管异常的关系 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(12): 1870-1873
- [20] Duan H, Chen L, Qu L, et al. Mycoplasma hyorhinis infection promotes NF- κ B-dependent migration of gastric cancer cells [J]. Cancer Res, 2014, 74(20): 5782-5794
- [21] Lin Y, Ma Q, Li L, et al. The CXCL12-CXCR4 axis promotes migration, invasiveness, and EMT in human papillary thyroid carcinoma B-CPAP cells via NF- κ B signaling [J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(5): 619-626
- [22] Garg B, Giri B, Modi S, et al. NF- κ B in Pancreatic Stellate Cells Reduces Infiltration of Tumors by Cytotoxic T Cells and Killing of Cancer Cells, via Up-regulation of CXCL12 [J]. Gastroenterology, 2018, 155(3): 880-891. e8
- [23] Alisha M, Mendonsa, Tae-Young Na, et al. E-cadherin in contact inhibition and cancer. Oncogene, 2018, 37(35): 4769-4780
- [24] 单雄威, 于小明, 王广发, 等. 二磷酸腺苷核糖基化因子 6 与肿瘤侵袭和迁移关系的研究进展 [J]. 广东医学, 2016, 37(13): 2036-2038
- [25] Borcherdig N, Cole K, Kluz P, et al. Re-Evaluating E-Cadherin and β -Catenin: A Pan-Cancer Proteomic Approach with an Emphasis on Breast Cancer[J]. Am J Pathol, 2018, 188(8): 1910-1920
- [26] Liao AY, Shi RR, Jiang YL, et al. SDF-1/CXCR4 Axis Regulates Cell Cycle Progression and Epithelial-Mesenchymal Transition via Up-regulation of Survivin in Glioblastoma[J]. Molecular neurobiology, 2016, 53(1): 210-215
- [27] 吴伟东, 罗磊, 丁锋. 肺癌相关基质金属蛋白酶研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(13): 93-96
- [28] Italian societies [J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2018, 41(3): 1-28
- [29] Nasef H O, Nixon I J, Wreesmann V B. Optimization of the risk-benefit ratio of differentiated thyroid cancer treatment[J]. Eur J Surg Oncol, 2018: 276-285
- [30] Sager S, Hatipoglu E, Gunes B, et al. Comparison of day 3 and day 5 thyroglobulin results after thyrogen injection in differentiated thyroid cancer patients [J]. Therapeutic Advances in Endocrinology & Metabolism, 2018, 9(6): 177

(上接第 3342 页)

- [26] Probst S, Abikhzer G, Chaussé G, et al. I-131 Radiation-Induced Myelosuppression in Differentiated Thyroid Cancer Therapy [J]. Molecular Imaging & Radionuclide Therapy, 2018, 27(2): 84
- [27] Liu C L, Yang P S, Chien M N, et al. Expression of serine peptidase inhibitor Kunitz type 1 in differentiated thyroid cancer[J]. Histochemistry & Cell Biology, 2018, 149(6): 1-10
- [28] Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six