

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.08.016

论著 • 临床

甲状腺乳头状癌中 KDM1A、POSTN 表达与肿瘤干性基因的相关性及临床意义

王嵘嵘, 王光庆, 肖大树, 朱楠, 汤淑婷



基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(2022AH040106)

作者单位: 238000 合肥, 安徽医科大学附属巢湖医院病理科(王嵘嵘、肖大树、朱楠、汤淑婷), 甲乳外科(王光庆)

通信作者: 肖大树 E-mail: xdsh2623987@163.com

【摘要】 目的 研究甲状腺乳头状癌(PTC)中赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1(KDM1A)、骨膜蛋白(POSTN)表达与肿瘤干性基因的相关性及临床意义。方法 选取 2018 年 1 月—2019 年 2 月安徽医科大学附属巢湖医院甲乳外科诊治的 PTC 患者 98 例为研究对象。采用实时荧光定量 PCR 检测 KDM1A、POSTN mRNA 和肿瘤干性基因[八聚体结合转录因子 4(OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2(SOX2)、NANOG]mRNA 表达;免疫组化法检测 KDM1A 蛋白、POSTN 蛋白表达;Pearson 相关分析 KDM1A、POSTN mRNA 与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 PTC 患者预后不良的影响因素。结果 PTC 患者癌组织 KDM1A、POSTN mRNA 及干性相关基因 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 相对表达量均高于癌旁组织($t/P=42.906/<0.001$ 、 $33.516/<0.001$ 、 $36.439/<0.001$ 、 $36.146/<0.001$ 、 $35.229/<0.001$);PTC 患者癌组织中 KDM1A、POSTN mRNA 与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达均呈正相关($r/P=0.722/<0.001$ 、 $0.683/<0.001$ 、 $0.701/<0.001$ 、 $0.654/<0.001$ 、 $0.721/<0.001$ 、 $0.767/<0.001$);癌组织 KDM1A、POSTN 蛋白阳性率高于癌旁组织($\chi^2/P=70.618/<0.001$ 、 $71.753/<0.001$);TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移的 PTC 患者 KDM1A、POSTN 蛋白阳性率高于 TNM 分期 I~II 期、无淋巴结转移者($\chi^2/P=15.938/<0.001$ 、 $8.284/0.004$ 、 $10.542/0.001$ 、 $9.503/0.002$);KDM1A 阳性患者 5 年无进展生存率(PFS)低于阴性患者(Log-Rank $\chi^2=4.160$, $P=0.013$), POSTN 阳性患者 5 年 PFS 低于阴性患者(Log-Rank $\chi^2=3.864$, $P=0.041$);TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、KDM1A 阳性、POSTN 阳性是 PTC 患者预后不良的独立危险因素[OR(95%CI)=1.706(1.208~2.408)、1.511(1.122~2.036)、1.442(1.113~1.868)、1.449(1.152~1.823)]。结论 PTC 患者癌组织中 KDM1A、POSTN mRNA 和蛋白表达均明显升高,与肿瘤干性基因表达呈正相关,是评估 PTC 预后的新指标。

【关键词】 甲状腺乳头状癌;赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1;骨膜蛋白;肿瘤干性基因;预后**【中图分类号】** R736.1 **【文献标识码】** A

The expression of KDM1A, POSTN in thyroid carcinoma and their correlation with tumor stem genes and clinical significance Wang Rongrong*, Wang Guangqing, Xiao Dashu, Zhu Nan, Tang Shuting. * Department of Pathology, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui, Hefei 238000, China

Funding program: Natural Science Research Project of Universities in Anhui Province (2022AH040106)

Corresponding author: Xiao Dashu, E-mail: xdsh2623987@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of lysine demethylase 1A (KDM1A) and periostin (POSTN) in papillary thyroid carcinoma (PTC) and their correlation with tumor stemness genes and clinical significance. **Methods** From January 2018 to February 2019, 98 patients with PTC were diagnosed and treated in the Department of Thyroid and Breast Surgery, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University. Quantitative real-time PCR was used to detect the expression of KDM1A mRNA, POSTN mRNA, and tumor stemness genes [octamer-binding transcription factor 4 (OCT4) mRNA, sex-determining region Y-box protein 2 (SOX2) mRNA, and NANOG mRNA]. The expression of KDM1A and POSTN proteins was detected by immunohistochemistry. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between KDM1A mRNA, POSTN mRNA and OCT4 mRNA, SOX2 mRNA, NANOG mRNA. Kaplan-Meier survival analysis and multivariate Cox regression were used to evaluate the prognostic significance of KDM1A and POSTN protein expression in PTC patients. **Results** The expression levels of KDM1A mRNA, POSTN mRNA, OCT4 mRNA, SOX2 mRNA, and NANOG mRNA in PTC cancer tissues were significantly higher than those in adjacent normal tissues ($t/P=42.906/<0.001$,

33.516/<0.001, 36.439/<0.001, 36.146/<0.001, 35.229/<0.001). KDM1A mRNA and POSTN mRNA were positively correlated with OCT4 mRNA, SOX2 mRNA, and NANOG mRNA expression in PTC ($r = 0.722/<0.001$, $0.683/<0.001$, $0.701/<0.001$; $0.654/<0.001$, $0.721/<0.001$, $0.767/<0.001$). The positive rates of KDM1A and POSTN in TNM stage III – IV and lymph node metastasis were significantly higher than those in stage I – II and without lymph node metastasis ($\chi^2/P = 15.938/<0.001$, $8.284/0.004$, $10.542/0.001$, $9.503/0.002$). The 5-year progression-free survival (PFS) rate of KDM1A-positive patients was significantly lower than that of KDM1A-negative patients [64.52% (40/62) vs. 88.89% (32/36)] (Log-rank $\chi^2 = 4.160$, $P = 0.013$). The 5-year PFS rate of POSTN-positive patients was significantly lower than that of POSTN-negative patients [65.63% (42/64) vs. 88.24% (30/34)] (Log-rank $\chi^2 = 3.864$, $P = 0.041$). TNM stage III – IV, lymph node metastasis, high KDM1A, and high POSTN were independent risk factors for poor prognosis of PTC [OR (95%CI) = 1.706 (1.208–2.408), 1.511 (1.122–2.036), 1.442 (1.113–1.868), 1.449 (1.152–1.823)]. **Conclusion** The expression of KDM1A and POSTN mRNA and protein is significantly increased in PTC, which is positively correlated with the expression of tumor stemness genes, and they are novel indicators for evaluating the prognosis of PTC.

【Key words】 Papillary thyroid carcinoma; Lysine-specific histone demethylase 1A ; Periostin; Tumor stemness genes; Prognosis

2020 年全球新发甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer ,PTC) 病例 58.6 万例 ,占全球新发癌症总例数的 3.0%^[1]。手术治疗是 PTC 治疗的主要方案 ,但不同 PTC 患者的预后存在差异^[2]。赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine specific histone demethylase 1A ,KDM1A) 含有胺氧化酶结构域 ,能特异性地去除组蛋白 H3 第 4 位和第 9 位赖氨酸的一甲基化和二甲基化修饰^[3]。研究表明 ,KDM1A 在前列腺癌、乳腺癌等肿瘤中表达升高 ,参与调节肿瘤增殖、侵袭及转移 ,影响肿瘤发生发展过程^[4-5]。骨膜蛋白 (periostin ,POSTN) 是一种基质细胞蛋白 ,主要存在于细胞外基质中 ,发挥着粘连调节因子的作用^[6]。有研究报道 ,POSTN 在结直肠癌、卵巢癌等多种癌症中表达上调 ,通过重塑肿瘤微环境 ,促进肿瘤细胞的增殖及转移^[7-8]。肿瘤干细胞特性使肿瘤细胞具有自我更新及无限分裂的能力 ,在 PTC 进展、复发、转移及化疗耐药中发挥着重要作用^[9]。目前 PTC 中 KDM1A、POSTN 表达与肿瘤干性基因的相关性及临床意义尚不清楚。本研究通过检测 PTC 中 KDM1A、POSTN 的表达 ,探讨两者与肿瘤干性基因的相关性及预后价值 ,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2019 年 2 月安徽医科大学附属巢湖医院甲乳外科诊治的 PTC 患者 98 例为研究对象 ,男 20 例 ,女 78 例 ,年龄 25~79 (56.62±7.28) 岁 ;病程 4~62 (20.12±5.26) d ;均无明显诱因 ;高血压史 14 例 ,糖尿病史 9 例 ;饮酒史 20 例 ,吸烟史 16 例 ;均无明显家族遗传史 ;肿瘤直径 ≤4 cm 44 例 ,>4 cm 54 例 ;TNM 分期 : I ~ II 期 56 例 ,III ~ IV 期 42 例 ;高中分化 62 例 ,低分化 36 例 ;淋巴结转移 31 例。本研究已获得医院伦理委员会批准 (2018031) ,患者

和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①初次行手术治疗 (甲状腺全切或次全切术) ,术后病理证实为 PTC; ②年龄>18 岁; ③术前未接受任何抗肿瘤治疗。(2) 排除标准: ①合并严重心肺疾病; ②合并其他器官肿瘤; ③不能完成随访。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR 检测 KDM1A、POSTN 和肿瘤干性基因 mRNA 表达: 取 PTC 患者癌组织和癌旁组织各约 50 mg ,于液氮中研磨 ,离心留取上清液。Trizol 法提取总 RNA ,将总 RNA 逆转录为 cDNA (试剂盒购自北京全式金公司 ,货号 AT311-02)。按照 PerfectStarTM Green qPCR SuperMix (北京全式金公司 ,货号 AQ601) 说明进行实时荧光定量 PCR 反应。反应体系: 2×qPCR master mix 10 μl ,Forward/Reverse Primer 0.5 μl ,DNA 模板 2 μl ,ROX Reference Dye 1 μl ,RNase-free Water 6 μl。上机程序: 95℃ 预变性 5 min ,1 个循环; 95℃ 60 s ,60℃ 34 s ,70℃ 34 s ,共计 40 个循环。以 GAPDH 为内参基因 ,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 KDM1A、POSTN mRNA 和肿瘤干性基因 [八聚体结合转录因子 4 (OCT4)、性别决定区 Y 框蛋白 2 (SOX2)、NANOG] mRNA 相对表达量 ,引物序列见表 1。

1.3.2 免疫组化法检测 KDM1A、POSTN 蛋白表达: 取病理科保存的 PTC 患者癌组织和癌旁组织石蜡切片。按照免疫组化染色试剂盒 (北京索莱宝生物科技公司 ,货号 SP0041) 和 DAB 显色试剂盒 (北京索莱宝生物科技公司 ,货号 DA1010) 说明进行免疫组化染色。KDM1A、POSTN 抗体购自美国 abcam 公司 ,货号 ab31954、ab315104。使用 3D HISTECH 明场扫片机 (3D HISTECH 公司) 扫描免疫组化染色切片 ,对免疫

组织化学染色的反应进行半定量评分。阳性细胞面积评分:0~<10%为0分,10%~<25%为1分,25%~<50%为2分,≥50%为3分。染色程度评分:淡黄色染色为1分,黄褐色为2分,棕褐色为3分。2项乘积得分<2分定义为蛋白阴性表达,≥2分定义为蛋白阳性表达。

表1 KDM1A、POSTN 及肿瘤干性基因引物序列

Tab.1 KDM1A , POSTN , and tumor stemness gene primer sequences

基 因	上游引物	下游引物
KDM1A	5'-TGACCGGATGACTTC-TCAAGA-3'	5'-GTTGGAGAGTAGCCT-CAAAATGTC-3'
POSTN	5'-AGCGTCATGCTCTTA-TCAACTTC-3'	5'-ACTCGTCCACCCACA-CGAT-3'
OCT4	5'-GTGGACGAGTTGCCA-CATTTC-3'	5'-TGACCACAGCCATAG-GATTCC-3'
SOX2	5'-CTCATAGTCGTATCA-GGGGTCG-3'	5'-ACACAGTCGTTTTCT-GTCCAC-3'
NANOG	5'-GCTATTCTGACGCCT-CAAAACT-3'	5'-AGCCTCATTACTCGG-TGCAAA-3'
GAPDH	5'-GACCGTGTGCTTACA-CAAAATG-3'	5'-AAGTGACCGTCTCTT-CCAAGG-3'

1.3.3 随访情况: 于患者出院后采取电话和门诊方式进行随访5年,间隔3~6个月随访1次,随访截止时间为2024年3月。随访内容包括甲状腺激素及抗体检验,甲状腺颈部超声及胸部CT检查。术后局部复发、远处转移或死亡定义为进展,记录无进展生存时间。随访终点为发生肿瘤进展或到达截止时间。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 相关分析 KDM1A、POSTN mRNA 与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 的相关性;采用Kaplan-Meier 曲线和Cox 回归分析 PTC 患者预后不良的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PTC 患者癌组织和癌旁组织 KDM1A、POSTN 和肿瘤干性基因 mRNA 表达比较 PTC 患者癌组织 KDM1A、POSTN mRNA 及干性相关基因 OCT4、SOX2、

NANOG mRNA 相对表达量均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.2 KDM1A、POSTN mRNA 与干性相关基因 mRNA 的相关性 Pearson 相关分析显示,PTC 患者癌组织中 KDM1A、POSTN mRNA 与 OCT4、SOX2、NANOG mRNA 表达均呈正相关($r/P=0.722/<0.001$ 、 $0.683/<0.001$ 、 $0.701/<0.001$ 、 $0.654/<0.001$ 、 $0.721/<0.001$ 、 $0.767/<0.001$)。

2.3 PTC 患者癌组织和癌旁组织 KDM1A、POSTN 蛋白表达比较 KDM1A、POSTN 蛋白定位于癌组织细胞质和细胞膜。癌组织 KDM1A、POSTN 蛋白阳性率分别为63.27%(62/98)、65.30%(64/98),高于癌旁组织的6.12%(6/98)、7.14%(7/98),差异有统计学意义($\chi^2/P=70.618/<0.001$ 、 $71.753/<0.001$),见图1。

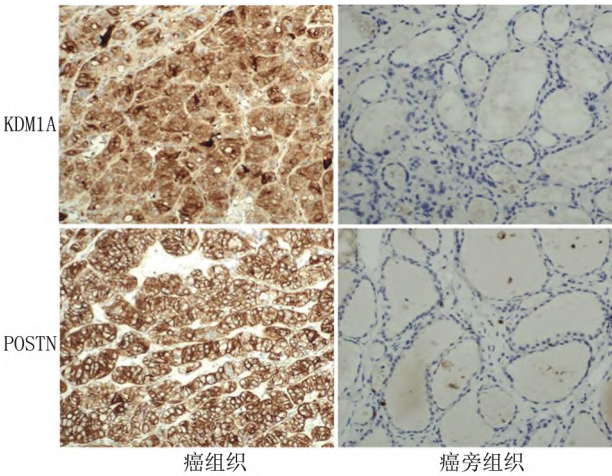


图1 PTC 患者癌组织和癌旁组织 KDM1A、POSTN 蛋白表达比较(免疫组化×200)

Fig.1 Expression of KDM1A protein and POSTN protein in PTC cancer and adjacent tissues

2.4 KDM1A、POSTN 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移的 PTC 患者 KDM1A、POSTN 蛋白阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移者($P<0.01$);2组其他临床/病理特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表2 PTC 患者癌组织和癌旁组织 KDM1A、POSTN 和肿瘤干性基因 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of KDM1A mRNA , POSTN mRNA and stem related gene expression in PTC

组 别	例数	KDM1A	POSTN	OCT4	SOX2	NANOG
癌旁组织	98	1.02±0.22	1.11±0.30	0.92±0.26	0.65±0.17	0.64±0.20
癌组织	98	3.23±0.46	2.83±0.41	3.06±0.52	2.17±0.38	2.36±0.44
t 值		42.906	33.516	36.439	36.146	35.229
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 KDM1A、POSTN 蛋白表达在不同临床/病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.3 Comparison of differences between KDM1A protein and POSTN protein in different clinical parameters

项 目		例数	KDM1A 阳性	χ^2 值	P 值	POSTN 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	20	10(50.00)	1.903	0.168	12(60.00)	0.312	0.576
	女	78	52(66.67)			52(66.67)		
年龄(岁)	≤60	52	30(57.69)	1.481	0.224	31(59.62)	1.583	0.208
	>60	46	32(69.57)			33(71.74)		
肿瘤直径(cm)	≤4	44	25(56.82)	1.428	0.232	26(59.09)	1.361	0.243
	>4	54	37(68.52)			38(70.37)		
分化程度	高中分化	62	36(58.07)	1.964	0.161	37(63.33)	2.360	0.124
	低分化	36	26(72.22)			27(73.68)		
TNM 分期	I ~ II 期	56	26(46.43)	15.938	<0.001	29(51.79)	10.542	0.001
	III ~ IV 期	42	36(85.71)			35(83.33)		
淋巴结转移	有	31	26(83.87)	8.284	0.004	27(87.10)	9.503	0.002
	无	67	36(53.73)			37(55.22)		

2.5 KDM1A、POSTN 蛋白表达对 PTC 患者预后的影响 截至随访结束 ,PTC 患者发生肿瘤进展 26 例 ,5 年无进展生存率(PFS) 为 73.47%(72/98) 。KDM1A 阳性患者 5 年 PFS 低于阴性患者 [64.52%(40/62) vs. 88.89%(32/36)] ,差异有统计学意义(Log-Rank χ^2 = 4.160 , P = 0.013) ; POSTN 阳性患者 5 年 PFS 低于阴性患者 [65.63%(42/64) vs. 88.24%(30/34)] ,差异有统计学意义(Log-Rank χ^2 = 3.864 , P = 0.041) 。

2.6 多因素 Cox 回归分析 PTC 患者预后不良的影响因素 以 PTC 患者是否肿瘤进展为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”) ,以 TNM 分期(赋值: 1 = III ~ IV 期 , 0 = I ~ II 期) 、淋巴结转移(赋值: 1 = 有 , 0 = 无) 、KDM1A(赋值: 1 = 阳性 , 0 = 阴性) 、POSTN(赋值: 1 = 阳性 , 0 = 阴性) 为自变量 ,进行多因素 Cox 回归分析 ,结果显示 ,TNM 分期 III ~ IV 期、淋巴结转移、KDM1A 阳性、POSTN 阳性是 PTC 患者预后不良的独立危险因素 (P < 0.01) ,见表 4。

表 4 多因素 Cox 回归分析 PTC 患者预后不良的影响因素
Tab.4 Influencing factors of poor prognosis of PTC patients by multivariate Cox regression analysis

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
TNM 分期 III ~ IV 期	0.534	0.176	9.206	<0.001	1.706	1.208 ~ 2.408
淋巴结转移	0.413	0.152	7.382	<0.001	1.511	1.122 ~ 2.036
KDM1A 阳性	0.366	0.132	7.688	<0.001	1.442	1.113 ~ 1.868
POSTN 阳性	0.371	0.117	10.055	<0.001	1.449	1.152 ~ 1.823

3 讨 论

PTC 是最常见的内分泌恶性肿瘤 ,目前 PTC 的标准治疗是甲状腺全切除术或次全切除术 ,大部分患者经过规范化治疗后 ,预后较好。但临床研究表明 ,15% ~ 20% 的 PTC 患者术后复发或远处转移 ,导致不

良预后^[10]。PTC 肿瘤复发或转移的核心驱动机制与肿瘤干细胞特性异常活化密切相关。深入研究 PTC 疾病的分子机制 ,同时结合病理分期、影像学等指标综合评估患者预后、制定个性化治疗方案意义重大。

KDM1A 作为一种赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 ,能通过特异性去除组蛋白 H3 第 4 位和第 9 位的二甲基化和单甲基化修饰 ,调控干细胞和祖细胞的分化、胚胎发育等生理过程。研究表明 ,胶质瘤中 KDM1A 能抑制缺氧诱导因子 1 基因的甲基化 ,上调缺氧诱导因子 1 α 的表达 ,促进肿瘤血管生成及糖酵解 ,导致肿瘤过度增殖^[11]。PTC 中 KDM1A mRNA 和蛋白表达均上调 ,与既往学者在 PTC 肿瘤细胞中报道的结果相似^[12]。PTC 中 KDM1A 的表达受转录和蛋白水平的双重调控。研究表明 ,乳腺癌中转录因子 YY1 表达上调 ,其通过直接与 KDM1A 启动子结合而激活 KDM1A mRNA 的表达 ,同时 ,泛素特异性蛋白酶 1 还可通过去泛素化 KDM1A 蛋白 ,增加 KDM1A 蛋白的稳定性 ,促进乳腺癌细胞的增殖^[13]。PTC 中 KDM1A mRNA 与干性相关基因表达呈正相关 ,提示 PTC 中 KDM1A 可能参与促进干性相关基因的表达 ,导致肿瘤进展。研究发现 ,KDM1A 可通过表观遗传机制 ,去甲基化经典 Wnt 通路的抑制因子 APC2 启动子区的 H3K4me1/2 ,激活 Wnt/ β -catenin 通路 ,促进甲状腺癌的干细胞特性形成 ,增强肿瘤细胞自我更新与侵袭能力^[14]。本研究表明 ,KDM1A 表达与 TNM 分期及淋巴结转移有关 ,提示 KDM1A 在 PTC 中发挥促肿瘤进展的作用。研究表明 ,甲状腺乳头状癌中 KDM1A 表达上调 ,其能促进金属蛋白酶组织抑制因子 1 启动子区域去甲基化 ,抑制金属蛋白酶组织抑制因子 1 的蛋白表达 ,导致基质金属蛋白酶 9 的过度激活 ,促进癌细胞的迁移和侵袭^[14]。本研究分析结果与上述研究相吻

合,进一步验证了 KDM1A 在 PTC 中的促癌作用。本研究中,KDM1A 阳性的 PTC 患者预后较差,与 Zhang 等^[15]报道的 KDM1A 高表达提示甲状腺癌预后不良一致,应用高选择性 KDM1A 抑制剂 GSK-LSD1 进行治疗,发现其可下调干性标志物如 SOX2、OCT4 等的表达,抑制癌细胞的侵袭转移,增强甲状腺癌对化疗的敏感性。高选择性 KDM1A 抑制剂可下调 SOX2、OCT4 表达并抑制侵袭的研究结果,为本研究结论提供了潜在治疗转化方向^[16]。因此,KDM1A 在 PTC 的发生、发展中起重要作用,维持甲状腺癌的干细胞特性,为 PTC 的肿瘤治疗提供了新策略。

POSTN 又称为骨细胞特异性因子 2,其作为非结构性细胞外基质蛋白,能与靶细胞表面的整合素受体如 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 等结合,激活细胞内多条信号通路,促进细胞的黏附和迁移^[17-18]。研究表明,胃癌肿瘤微环境中 POSTN 表达上调,其通过激活巨噬细胞内 AKT 信号通路增强 CD163⁺ 巨噬细胞的趋化性和浸润水平,促进肿瘤免疫逃逸^[19]。本研究中,PTC 中 POSTN mRNA 和蛋白表达均显著升高,与既往学者通过 TCGA 数据库和 GeneCards 数据集的报道结果一致^[20],但该研究仅在转录水平进行分析,未能在蛋白水平进一步验证。有学者发现,神经母细胞瘤中 ALK 能够激活黏着斑激酶信号通路,转录上调 POSTN 的表达,继而激活 WNT 信号通路,促进癌细胞的恶性增殖^[21]。不同于结直肠癌、胃癌中 POSTN 主要重塑肿瘤微环境的作用^[19],本研究结果中 POSTN 与干性相关基因表达呈正相关,提示 POSTN 在 PTC 中直接参与干性维持。POSTN 在 PTC 组织中显著高表达,且与干性基因表达呈正相关,提示 POSTN 在 PTC 中并非仅重塑肿瘤微环境,更直接参与肿瘤干性维持。该结果与 Jin 等^[22]的发现一致,即癌相关成纤维细胞来源的 POSTN 可通过整合素 FAK-STAT3 通路促进肿瘤干性特征形成,而在结直肠癌、胃癌中,POSTN 更多通过调控免疫微环境与基质重塑发挥促癌作用,提示 POSTN 的作用模式具有肿瘤特异性^[19]。本研究发现,POSTN 表达与 TNM 分期、淋巴结转移有关。有研究表明,POSTN 能够激活胃癌细胞中黏着斑激酶/Yes 相关蛋白信号通路,诱导肿瘤相关成纤维细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 通路的磷酸化激活,促进肿瘤干细胞特性形成,增强癌细胞侵袭和迁移能力^[23]。本研究中,POSTN 阳性的 PTC 患者预后较差,分析其原因,POSTN 能够激活肿瘤相关成纤维细胞,促进细胞外基质的重塑,降低辅助放化疗的敏感性,导致患者不良预后。研究表明,结直肠癌中蛋白酶激活受体 2 通过促进 β -连环蛋

白入核,上调 POSTN 的表达,促进癌细胞的自我更新和转移,利用 PAR2 抑制剂下调 POSTN 的表达能够抑制癌细胞的转移能力,延长异种移植瘤模型小鼠的生存时间^[24]。

4 结 论

综上所述,本研究通过 qPCR 和免疫组化技术证实了 KDM1A、POSTN 在 PTC 癌组织中高表达,并通过随访验证了 KDM1A、POSTN 蛋白阳性表达与 PTC 患者的预后不良相关,能为 PTC 的早期诊断和靶向治疗提供一定借鉴。本研究创新点在于同时验证 KDM1A、POSTN 与 PTC 干性基因的相关性,证实二者均参与 PTC 进展,且均为 PTC 预后独立危险因素。但本研究病例数有限,未来需要扩大样本量进一步研究。此外,本研究未能深入分析 PTC 中 KDM1A、POSTN 作用的分子机制,有待今后进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王嵘嵘:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王光庆:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;肖大树:实施研究过程,搜集整理资料,论文修改;朱楠:进行统计学分析;汤淑婷:实施研究过程,搜集整理资料

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 马铭玉,崔乐,邹丹,等. 甲状腺乳头状癌预后相关因素研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(24): 4534-4538. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2022.24.025.
- [3] 郑昆明,武广海,王娟,等. 基于生物信息学分析 KDM1A 在肝癌中表达和下游分子调控机制[J]. 解剖科学进展, 2025, 31(6): 836-839. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2025.06.025.
- [4] Metzler VM, de Brot S, Haigh DB, et al. The KDM5B and KDM1A lysine demethylases cooperate in regulating androgen receptor expression and signalling in prostate cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11(8): 1116-1124. DOI: 10.3389/fcell.2023.1116424.
- [5] Liu J, Gao F, Wang D, et al. Effects and mechanisms of exosomes in microenvironment angiogenesis in breast cancer: An updated review[J]. Oncol Res, 2025, 33(6): 1323-1334. DOI: 10.32604/or.2024.059113.
- [6] 尹晓翔,刘梦雯,郭颖,等. 肺腺癌患者胸腔积液外泌体蛋白质组学及外泌体蛋白 POSTN 功能研究[J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33(5): 733-742. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2025.05.003.
- [7] Komura M, Wang C, Ito S, et al. Simultaneous expression of CD70 and POSTN in cancer-associated fibroblasts predicts worse survival of colorectal cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2537-2548. DOI: 10.3390/ijms25052537.
- [8] Wasik A, Ratajczak-Wielgomas K, Badzinski A, et al. The role of periostin in angiogenesis and lymphangiogenesis in tumors[J]. Canc-

ers (Basel) , 2022 ,14 (17) : 4225-4233. DOI: 10.3390/cancers14174225.

[9] You MH. Mechanism of DAPK1 for regulating cancer stem cells in thyroid cancer[J]. Curr Issues Mol Biol ,2024 ,46(7) : 7086-7096. DOI: 10.3390/cimb46070422.

[10] 向辉,贾晓斌,柯贤锋,等. 甲状腺乳头状癌组织中 miR-497-5p、FOXP4 表达与病理参数和预后的关系 [J]. 疑难病杂志 ,2025 ,24(2) : 209-213 219. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.016.

[11] Sacca CD ,Gorini F ,Ambrosio S ,et al. Inhibition of lysine-specific demethylase LSD1 induces senescence in Glioblastoma cells through a HIF-1alpha-dependent pathway [J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech ,2019 ,1862(5) : 535-546. DOI: 10.1016/j.bbagr.2019.03.004.

[12] Gu P ,Zhao J ,Zhang W ,et al. An inducible CRISPR-dCas9-based transcriptional repression system for cancer therapy[J]. Small Methods ,2024 ,8(8) : 2301-2310. DOI: 10.1002/smt.202301310.

[13] Su Y ,Du Y ,He W. USP1-mediated deubiquitination of KDM1A promotes the malignant progression of triple-negative breast cancer [J]. J Biochem Mol Toxicol ,2024 ,38(10) : e23864. DOI: 10.1002/jbt.23864.

[14] Zhang W ,Ruan X ,Li Y ,et al. KDM1A promotes thyroid cancer progression and maintains stemness through the Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Theranostics ,2022 ,12(4) : 1500-1517. DOI: 10.7150/thno.66142.

[15] Zhang K ,Wang J ,He Z ,et al. Epigenetic targets and their inhibitors in thyroid cancer treatment[J]. Pharmaceuticals (Basel) ,2023 ,16(4) : 559-612. DOI: 10.3390/ph16040559.

[16] 田婉婷.miR-329 通过负性调节 KDM1A 抑制胃癌细胞增殖及侵袭的机制研究[J].河北医药 ,2022 ,44(1) : 26-30.DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.01.005.

[17] 孟祥宇,叶亚运,王俊斌. 基于生物信息学分析 POSTN 基因在胃癌中的表达及免疫意义 [J]. 中国免疫学杂志 ,2023 ,39(10) : 2184-2190. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.10.029.

[18] 吴创宇,刘卫红,许平,等.螺旋 CT 联合血清 Periostin、MASP-2 对肺癌的早期诊断价值 [J]. 疑难病杂志 ,2025 ,24(5) : 570-574. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.05.010.

[19] You T ,Tang H ,Wu W ,et al. POSTN secretion by extracellular matrix cancer-associated fibroblasts (eCAFs) correlates with poor ICB response via macrophage chemotaxis activation of Akt signaling pathway in gastric cancer [J]. Aging Dis ,2023 ,14(6) : 2177-2192. DOI: 10.14336/AD.2023.0503.

[20] Wang Y ,Li Q ,Yang X ,et al. Exosome-mediated communication in thyroid cancer: Implications for prognosis and therapeutic targets [J]. Biochem Genet ,2024 ,12(8) : 112-132. DOI: 10.1007/s10528-024-10833-2.

[21] Huang M ,Fang W ,Farrel A ,et al. ALK upregulates POSTN and WNT signaling to drive neuroblastoma[J]. Cell Rep ,2024 ,43(3) : 1139-1147. DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113927.

[22] Jin X ,Deng Q ,Ye S ,et al. Cancer-associated fibroblast-derived periostin promotes papillary thyroid tumor growth through integrin-FAK-STAT3 signaling [J]. Theranostics ,2024 ,14(7) : 3014-3028. DOI: 10.7150/thno.94207.

[23] Zhao Z ,Zhang Y ,Guo E ,et al. Periostin secreted from podoplanin-positive cancer-associated fibroblasts promotes metastasis of gastric cancer by regulating cancer stem cells via AKT and YAP signaling pathway [J]. Mol Carcinog ,2023 ,62(5) : 685-699. DOI: 10.1002/mc.23517.

[24] Ma Y ,He L ,Zhao X ,et al. Protease activated receptor 2 signaling promotes self-renewal and metastasis in colorectal cancer through beta-catenin and periostin [J]. Cancer Lett ,2021 ,521(8) : 130-141. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.08.032.

(收稿日期: 2026-01-14)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2026 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括:指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735