

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.016

论著·临床

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

向辉, 贾晓斌, 柯贤锋, 王曦煜, 李强

基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2018C006)

作者单位: 726000 陕西商洛, 商洛市中心医院乳腺甲状腺外科

通信作者: 柯贤锋, E-mail: kexianfeng2008@163.com



【摘要】目的 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)组织中微小 RNA-497-5p(miR-497-5p)、叉头框蛋白 P4(FOXP4)表达与病理参数和预后的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月—2019 年 8 月商洛市中心医院乳腺甲状腺外科收治的 PTC 患者 153 例为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 PTC 癌组织及癌旁组织中 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达;Pearson 法分析 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 表达水平的相关性;Kaplan-Meier 法分析 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达对 PTC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 PTC 患者预后的影响因素。**结果** PTC 患者癌组织中 miR-497-5p 表达低于癌旁组织,FOXP4 mRNA 表达高于癌旁组织($t/P=35.062/ <0.001$, $38.007/ <0.001$);miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 的 3'-非翻译区存在结合位点。Pearson 相关性分析显示,PTC 组织中 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 表达水平呈负相关($r/P=-0.664/ <0.001$)。TNM 分期Ⅲ~ⅣB 期、有淋巴结转移的 PTC 组织中 miR-497-5p 表达水平低于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移,FOXP4 mRNA 表达水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移(miR-497-5p; $t/P=3.013/0.003$, $2.834/0.005$;FOXP4; $t/P=3.027/0.003$, $2.872/0.005$)。PTC 患者 153 例 5 年总生存率为 84.31% (129/153),miR-497-5p 高表达组 5 年总生存率 96.00% (72/75),高于 miR-497-5p 低表达组的 73.08% (57/78) ($\text{Log-rank } \chi^2=15.118, P<0.001$);FOXP4 mRNA 高表达组 5 年总生存率 71.23% (52/73),低于 FOXP4 mRNA 低表达组的 96.25% (77/80) ($\text{Log-rank } \chi^2=18.128, P<0.001$)。TNM 分期Ⅲ~ⅣB 期、有淋巴结转移、FOXP4 mRNA 升高为影响 PTC 患者预后的独立危险因素 [$HR(95\% CI)=3.835(1.373 \sim 10.715)$ 、 $3.061(1.106 \sim 8.472)$ 、 $4.841(1.601 \sim 14.633)$],miR-497-5p 升高为独立保护因素 [$HR(95\% CI)=0.193(0.056 \sim 0.666)$]。**结论** PTC 组织中 miR-497-5p 低表达和 FOXP4 mRNA 高表达,与不良病理参数和预后有关。

【关键词】 甲状腺乳头状癌;微小 RNA-497-5p;叉头框蛋白 P4;预后**【中图分类号】** R736.1**【文献标识码】** A

The relationship between miR-497-5p and FOXP4 expression in papillary thyroid carcinoma tissues with pathological parameters and prognosis Xiang Hui, Jia Xiaobin, Ke Xianfeng, Wang Xiyu, Li Qiang. Department of Thyroid Breast Surgery, Shangluo Central Hospital, Shaanxi, Shangluo 726000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health Research Fund Project (2018C006)

Corresponding author: Ke Xianfeng, E-mail: kexianfeng2008@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of microRNA-497-5p (miR-497-5p) and forkhead box P4 (FOXP4) in papillary thyroid carcinoma (PTC) tissues and their association with pathological parameters and prognosis. **Methods** A total of 153 PTC patients treated in the Breast and Thyroid Surgery Department of Shangluo Central Hospital from January 2017 to August 2019 were selected for this study. Quantitative real-time PCR was used to detect miR-497-5p and FOXP4 mRNA expression in PTC and adjacent non-cancerous tissues. The correlation between miR-497-5p and FOXP4 mRNA levels was analyzed using Pearson correlation. Kaplan-Meier survival analysis assessed the impact of miR-497-5p and FOXP4 expression on patient prognosis, while Cox regression was used to identify factors affecting PTC prognosis. **Results** The miR-497-5p expression was significantly lower, while FOXP4 mRNA expression was significantly higher in PTC tissues compared to adjacent non-cancerous tissues ($t/P=35.062/ <0.001$, $38.007/ <0.001$). A binding site was identified in the 3'-untranslated region of FOXP4 for miR-497-5p. Pearson correlation showed a negative correlation between miR-497-5p and FOXP4 mRNA levels in PTC tissues ($r/P=-0.664/ <0.001$). miR-497-5p levels were significantly

lower, and FOXP4 mRNA levels higher in stages III-IVB and in cases with lymph node metastasis compared to stages I-II and cases without lymph node metastasis ($t/P=3.013/0.003, 2.834/0.005, 3.027/0.003, 2.872/0.005$). The five-year survival rate was 84.31% (129/153) among all PTC patients, with a significantly higher survival rate in the high miR-497-5p group (96.00%, 72/75) compared to the low miR-497-5p group (73.08%, 57/78) (Log-rank $\chi^2=15.118, P<0.001$). Conversely, the high FOXP4 mRNA group had a lower five-year survival rate (71.23%, 52/73) compared to the low FOXP4 mRNA group (96.25%, 77/80) (Log-rank $\chi^2=18.128, P<0.001$). Advanced TNM stage (III-IVB), lymph node metastasis, and elevated FOXP4 mRNA were independent risk factors for poor prognosis in PTC patients [$HR(95\% CI)=3.835 (1.373-10.715), 3.061 (1.106-8.472), \text{and } 4.841 (1.601-14.633)$], while elevated miR-497-5p was an independent protective factor [$HR(95\% CI)=0.193 (0.056-0.666)$].

Conclusion Low expression of miR-497-5p and high expression of FOXP4 mRNA in PTC tissues are associated with unfavorable pathological parameters and poor prognosis.

[Key words] Papillary thyroid carcinoma; MicroRNA-497-5p; Forkhead box protein P4; Prognosis

甲状腺癌是头颈部最常见的恶性肿瘤,多发于女性群体,是全球第 7 位癌症原因(82.12 万例)和第 24 位癌症死亡原因(4.75 万例)^[1]。2022 年中国新发甲状腺癌 46.61 万例、死亡 1.16 万例,发病率和病死率分别居所有癌症的第 3 位(9.66%)和第 21 位(0.45%)^[2]。90% 的甲状腺癌为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC),尽管绝大多数 PTC 患者总体预后较好,但其极易发生淋巴结转移,该类患者预后较差^[3]。因此探索 PTC 预后相关因素很有必要。微小 RNA-497-5p(miR-497-5p)是 miRNA 家族中的重要成员,能调控靶基因影响胃癌、乳腺癌细胞血管形成、细胞增殖、细胞凋亡、耐药性等^[4-5]。Ren 等^[6]实验报道,miR-497-5p 在甲状腺癌中低表达,并影响细胞生长和侵袭。叉头框蛋白 P4(forkhead box P4, FOXP4)是一种转录因子,能通过调控多种基因表达参与喉鳞状细胞癌、胃癌等恶性肿瘤进程^[7-8]。Xu 等^[9]研究报道,FOXP4 在甲状腺癌中高表达,且与免疫侵袭密切相关。然而,关于 PTC 组织中 miR-497-5p、FOXP4 表达与病理参数和预后的关系尚不清楚,文章对此进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 1 月—2019 年 8 月商洛市中心医院乳腺甲状腺外科收治的 PTC 患者 153 例为研究对象,其中男 41 例,女 112 例;年龄 27~79 (50.44 ± 6.33) 岁;病理类型:甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 88 例,其他(经典型和滤泡亚型) 65 例;B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶(BRAF)-V600E 突变:阳性 59 例,阴性 94 例;肿瘤直径: >2 cm 53 例, ≤ 2 cm 100 例;TNM 分期^[10]: I~II 期 114 例, III~IVB 期 39 例;淋巴结转移 78 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(LW2017068),患者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初次经病理诊断为甲状腺乳头状癌;②年龄 >18 岁;③行甲状腺全切或近全切除术,联合或不联合¹³¹I 治疗;④病理参数完整,配合随访。(2)排除标准:①合并甲状腺功能减退/亢进症、甲状腺炎等其他甲状腺疾病;②合并严重心肝肾功能损害;③院内死亡;④入院前已接受抗肿瘤治疗;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥远处转移(TNM 分期 IVc 期)者;⑦合并急慢性感染;⑧复发性甲状腺癌;⑨合并其他部位恶性肿瘤。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达检测:采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达。将术中收集的癌组织及癌旁组织研磨成末,加入 Trizol 试剂(RN01-TRIpure Reagent,杭州昊鑫生物科技股份有限公司,货号:RN0102)提取总 RNA,使用反转录试剂(PrimeScript RT Master Mix,北京智杰方远科技有限公司,货号:RR036A)转录合成 cDNA。使用 PCR 热循环仪(赛默飞世尔科技公司,型号:A24811 SimpliAmp)并参考聚合酶链式反应试剂(BeyoFast™ SYBR Green qPCR Mix,上海联迈生物工程有限公司,型号:LM7265-25ml)说明书进行扩增。反应体系:BeyoFast™ SYBR Green qPCR Mix 10 μ l、Forward and Reverse Primer Mix 2 μ l、正反向引物各 0.4 μ l、cDNA 0.5 μ l、RNase-Free Water 增加至 20 μ l;反应程序:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min 1 次,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s 1 次,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 10 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,共计 40 个循环。引物序列见表 1,miR-497-5p 以 U6 为内参、FOXP4 以 GAPDH 为内参,2^{- $\Delta\Delta\text{CT}$} 法计算 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 相对表达值。根据 PTC 组织中 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达均值分为 miR-497-5p 高表达组($\geq 0.63, n=75$)和 miR-497-5p 低表达组($< 0.63, n=78$),FOXP4 mRNA 高表达组($\geq 2.36, n=73$)和 FOXP4 mRNA 低表达组($< 2.36, n=80$)。

表 1 miR-497-5p 和 FOXP4 引物序列
Tab. 1 Primer sequences of miR-497-5p and FOXP4

基因	上游引物	下游引物
miR-497-5p	5'-CCTTCAGCAGCACA-CTGTGG-3'	5'-CAGTGCAGGGTCCG-AGGTAT-3'
FOXP4	5'-TGAAGATGACCGA-CGAGCAGGAGAAG-3'	5'-CTTCCTCGCTCTCCT-TCTTCAG-3'
U6	5'-CTCGCTTCGGCAG-CA-3'	5'-AACGCTTCACGAA-TTGCGT-3'
GAPDH	5'-AATGGGCAGCCGTT-AGGAAA-3'	5'-TGAAGGGGTCATT-GATGGCA-3'

1.3.2 随访:PTC 患者术后开始定期随访,通过电话或门诊随访 5 年(随访频率第 1~3 年每 3 个月 1 次,第 4~5 年每 6 个月 1 次),随访终止时间为 2024 年 8 月 31 日,研究终点为患者死亡或随访终止。统计患者 5 年总生存率。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;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 法分析 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 表达水平的相关性;Kaplan-Meier 法分析 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达对 PTC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 PTC 患者预后的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTC 癌旁组织和癌组织中 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达比较 PTC 患者癌组织中 miR-497-5p 表达低于癌旁组织,FOXP4 mRNA 表达高于癌旁组织(*P* < 0.01),见表 2。

表 3 PTC 组织中 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Differences in miR-497-5p and FOXP4 mRNA expression in PTC tissues across different clinical/pathological features

项 目		例数	miR-497-5p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	FOXP4	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	41	0.63 ± 0.09	0.387	0.699	2.34 ± 0.39	0.319	0.750
	女	112	0.63 ± 0.08			2.37 ± 0.42		
年龄	<55 岁	120	0.63 ± 0.09	0.624	0.534	2.35 ± 0.42	0.532	0.596
	≥55 岁	33	0.62 ± 0.07			2.39 ± 0.37		
病理类型	PTMC	88	0.63 ± 0.07	0.754	0.452	2.34 ± 0.41	0.795	0.428
	其他	65	0.62 ± 0.09			2.39 ± 0.40		
BRAF-V600E 突变	阳性	59	0.62 ± 0.07	1.620	0.107	2.43 ± 0.37	1.590	0.114
	阴性	94	0.64 ± 0.09			2.32 ± 0.43		
肿瘤直径	≤2 cm	100	0.64 ± 0.09	1.931	0.056	2.32 ± 0.41	1.924	0.056
	>2 cm	53	0.61 ± 0.06			2.45 ± 0.39		
TNM 分期	I ~ II 期	114	0.64 ± 0.08	3.013	0.003	2.30 ± 0.41	3.027	0.003
	III ~ IVB 期	39	0.60 ± 0.08			2.53 ± 0.37		
淋巴结转移	无	75	0.65 ± 0.09	2.834	0.005	2.27 ± 0.40	2.872	0.005
	有	78	0.61 ± 0.07			2.45 ± 0.40		

表 2 PTC 癌旁组织和癌组织中 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of miR-497-5p and FOXP4 mRNA expression in PTC adjacent and cancerous tissues

组 别	例数	miR-497-5p	FOXP4
癌旁组织	153	1.02 ± 0.12	1.01 ± 0.14
癌组织	153	0.63 ± 0.08	2.36 ± 0.41
<i>t</i> 值		35.062	38.007
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 PTC 组织中 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 表达水平的相关性 StarBase 数据库(<https://rnasysu.com/encori/>)预测 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 的 3'-非翻译区存在结合位点,预测结果见图 1。Pearson 相关性分析显示,PTC 组织中 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 表达水平呈负相关(*r* = -0.664, *P* < 0.001)。

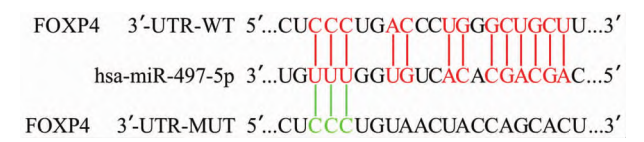


图 1 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 的结合位点
Fig. 1 Binding Site of miR-497-5p to FOXP4 mRNA

2.3 PTC 组织中 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异比较 TNM 分期 III ~ IVB 期、有淋巴结转移的 PTC 组织中 miR-497-5p 表达水平低于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移,FOXP4 mRNA 表达水平高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移(*P* < 0.01),见表 3。

2.4 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达水平对 PTC 患者生存预后的影响 随访 5 年,PTC 患者 153 例至随访结束时死亡 24 例,5 年总生存率为 84.31% (129/153)。miR-497-5p 高表达组 5 年总生存率 96.00% (72/75),高于 miR-497-5p 低表达组的 73.08% (57/78) ($\text{Log-rank } \chi^2 = 15.118, P < 0.001$);FOXP4 mRNA 高表达组 5 年总生存率 71.23% (52/73),低于 FOXP4 mRNA 低表达组的 96.25% (77/80) ($\text{Log-rank } \chi^2 = 18.128, P < 0.001$),见图 2。

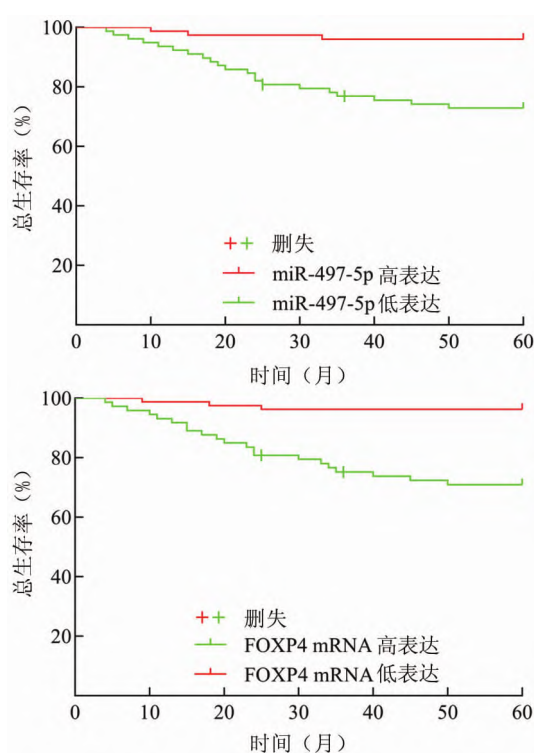


图 2 Kaplan-Meier 法分析 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 表达对 PTC 患者生存预后的影响

Fig. 2 Kaplan Meier analysis of the impact of miR-497-5p and FOXP4 mRNA expression on the survival prognosis of PTC patients

2.5 Cox 回归分析 PTC 患者预后的影响因素 以 PTC 患者预后为因变量(死亡 = 1,存活 = 0),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:TNM 分期 III ~ IVB 期、有淋巴结转移、FOXP4 mRNA 升高为影响 PTC 患者预后的独立危险因素,miR-497-5p 升高为独立保护因素($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

PTC 是起源于甲状腺滤泡上皮细胞或旁上皮细胞的恶性肿瘤,发病可能与性别、遗传、放射暴露、碘摄入

表 4 多因素 Cox 回归分析 PTC 患者预后的影响因素

Tab. 4 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of PTC patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
TNM 分期 III ~ IVB 期	1.344	0.524	6.574	0.010	3.835	1.373 ~ 10.715
有淋巴结转移	1.119	0.519	4.641	0.031	3.061	1.106 ~ 8.472
miR-497-5p 升高	-1.643	0.631	6.774	0.009	0.193	0.056 ~ 0.666
FOXP4 mRNA 升高	1.577	0.564	7.808	0.005	4.841	1.601 ~ 14.633

量、甲状腺疾病等有关^[11]。虽然大多数 PTC 分化良好、生长缓慢、恶性程度低,即使伴有淋巴结转移在甲状腺切除或联合放射性碘治疗后也可获得较好预后,但仍有 30% 的患者为碘难治性 PTC,且有 5% ~ 20% 的 PTC 患者存在甲状腺外浸润、血管浸润和远处转移,导致 PTC 患者总体预后仍不如意^[12-13]。因此有必要寻找影响 PTC 发展和预后的分子标志物,对寻找新的治疗靶点和改善患者预后具有重要意义。

miRNA 是一类能结合靶基因 mRNA 的 3'-非翻译区来抑制靶基因表达的非编码 RNA 分子,在肿瘤过程中能通过影响促癌基因或抑癌基因表达而参与其发生发展^[14]。miR-497-5p 是定位于人染色体 17p13.1 区的一个肿瘤相关 miRNA,在肺癌中低表达,能靶向血管内皮生长因子 A 抑制肺癌细胞增殖、血管生成和诱导细胞凋亡^[15];miR-497-5p 在肝癌细胞中低表达,能靶向胰岛素生长因子 1 受体抑制肝癌细胞的增殖^[16];miR-497-5p 高表达能靶向谷氨酰胺脱氢酶 1 抑制前列腺癌细胞增殖、侵袭和促进凋亡^[17]。这些研究提示 miR-497-5p 是一种抑癌基因。同时 Ren 等^[6]报道,上调 miR-497-5p 表达能抑制甲状腺癌细胞生长和侵袭。本研究中,PTC 组织中 miR-497-5p 低表达,且 III ~ IVB 期和淋巴结转移者进一步降低,提示 miR-497-5p 低表达参与 PTC 的进展。其机制可能是,miR-497-5p 低表达会导致 yes 相关蛋白 1 高表达,作为关键转录共激活因子激活海马信号通路,通过调控肿瘤干细胞形成、肿瘤代谢、抗肿瘤免疫等促进 PTC 细胞的增殖、侵袭和迁移^[18-19]。同时,miR-497-5p 低表达会导致 LIM 和 Src 同源结构域 3 蛋白 1 高表达,通过降低多不饱和脂肪酸水平,保护细胞免受磷脂过氧化诱导的膜损伤,抑制细胞铁死亡,从而促进 PTC 细胞的恶性进展^[20]。

FOXP4 是 FOXP 家族的一个成员,主要表达于肺、心脏、脑和免疫系统等组织中,其不仅具备典型的叉头框结构域,能通过结合 DNA 调控下游基因表达,还含有锌指区、富含丝氨酸区、相互作用区,均可与其他蛋白相互作用,这种特性使得 FOXP4 在肿瘤中发挥重要

作用^[21]。如在卵巢癌中,FOXP4 能诱导蛋白酪氨酸激酶 7 表达激活 Wnt 信号通路,促进卵巢癌细胞发展^[22];喉鳞状细胞癌中,FOXP4 能结合淋巴增强子结合因子 1 的启动子激活 Wnt 信号通路,促进喉鳞状细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭^[23];FOXP4 在结直肠癌中高表达,能增加 β -连环蛋白转录促进结直肠癌细胞的增殖和迁移^[24]。这些研究提示 FOXP4 是一种促癌基因。同时 Zhou 等^[25]报道,敲除 FOXP4 能促进甲状腺癌细胞周期停滞。本研究中,PTC 组织中 FOXP4 mRNA 高表达,且 III ~ IV B 期和淋巴结转移者进一步升高,提示 FOXP4 mRNA 高表达参与 PTC 的进展。其机制可能是,FOXP4 高表达能结合含 F 框和 WD 重复结构域 7 的启动子并抑制其表达,从而诱导上皮间质转化,增强 PTC 细胞的增殖和迁移能力,从而导致 PTC 恶性进展^[26];同时,FOXP4 高表达能上调蛋白激酶 B 表达激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕靶蛋白信号通路,促进 PTC 细胞增殖、迁移和抑制其凋亡^[27]。

本研究发现,miR-497-5p 高表达(≥ 0.63)患者 5 年总生存率高于低表达(< 0.63)患者,是 PTC 患者死亡的独立保护因素;FOXP4 mRNA 高表达(≥ 2.36)患者 5 年总生存率低于低表达(< 2.36)患者,是 PTC 患者死亡的独立危险因素。这说明 miR-497-5p、FOXP4 mRNA 异常表达还与 PTC 患者预后密切相关。笔者通过 StarBase 数据库预测发现,miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 的 3'-非翻译区存在结合位点,且 PTC 组织中 miR-497-5p 与 FOXP4 mRNA 表达呈负相关,提示 miR-497-5p 和 FOXP4 可能同时参与 PCT 进程。潘轲等^[28]报道,miR-497-5p 能靶向 FOXP4 抑制星形胶质细胞瘤细胞恶性行为。但关于 miR-497-5p 是否靶向 FOXP4 影响 PTC 进展还需进一步实验验证。

综上所述,miR-497-5p 低表达和 FOXP4 mRNA 高表达与 PTC 患者不良病理参数和预后密切相关,miR-497-5p 和 FOXP4 可能同时参与 PCT 进程。但本研究为单中心研究,不能很好地反映 miR-497-5p 和 FOXP4 对 PTC 患者的影响,同时关于 miR-497-5p 和 FOXP4 参与 PTC 的机制有待进一步实验研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

向辉:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;贾晓斌、柯贤锋:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王曦煜:进行统计学分析;李强:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

- cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10. 3322/caac. 21834.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112152-20240119-00035.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343-1357, 1363. DOI: 10. 19538/j. cjps. issn1005-2208. 2022. 12. 02.
- [4] 朱婷婷, 夏一函, 孙莎莎, 等. lncRNA ANCR 调控 miR-497-5p 对胃癌细胞血管腔形成及凋亡的影响[J]. 中国临床研究, 2024, 37(2): 216-222. DOI: 10. 13429/j. cnki. ejcr. 2024. 02. 011.
- [5] 王海强, 刘学敏, 常清语, 等. lncRNA SNHG1 靶向 miR-497-5p 调控乳腺癌细胞化疗耐药性的分子机制[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(12): 1659-1665. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3619. 2023. 12. 003.
- [6] Ren J, Zhang FJ, Wang JH, et al. LINC01315 promotes the aggressive phenotypes of papillary thyroid cancer cells by sponging miR-497-5p[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(6): 459-467. DOI: 10. 1002/kjm2. 12369.
- [7] 赵岩, 刘胜辉, 王晶田, 等. 喉鳞状细胞癌进展中 FOXP4 和 miR-4476 协同调控表达的临床意义[J]. 肿瘤, 2020, 40(9): 602-613. DOI: 10. 3781/j. issn. 1000-7431. 2020. 11. 410.
- [8] Liu X, Chen B, Xie F, et al. FOXP4 is a direct YAP1 target that promotes gastric cancer stemness and drives metastasis[J]. Cancer Res, 2024, 7(24): 1-10. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-23-3074.
- [9] Xu L, Yang Z, Zhao Q, et al. Effect of FOXP2 transcription factor on immune infiltration of thyroid cancer and its potential clinical value[J]. Front Immunol, 2022, 9(13): 982812. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 982812.
- [10] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99. DOI: 10. 3322/caac. 21388.
- [11] 陈隽, 王卓颖, 陈立波. 甲状腺未分化癌诊疗专家共识 2023[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2023, 6(3): 197-206. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101548-20230712-00116.
- [12] 温强, 王任飞, 黄蕤, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理指南计划书(2023 版)[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(6): 1197-1202. DOI: 10. 12290/xhyxzz. 2023-0342.
- [13] Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: A review[J]. JAMA, 2024, 331(5): 425-435. DOI: 10. 1001/jama. 2023. 26348.
- [14] 周伟清, 庄一心, 沈卫星, 等. 甲状腺癌患者血清 let-7e、miR-142 表达及其与 Th17/Treg 的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4): 362-366, 380. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 04. 009.
- [15] 蔡玉亮, 郑杰, 张金花, 等. 华蟾素介导 miR-497-5p/VEGFA 通路调控肺癌细胞的增殖、凋亡及血管生成[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(4): 632-637. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2023. 04. 007.

(下转 219 页)

- 2019;7-8.
- [9] 马兰,杨汝春.膀胱灌注治疗对 T1 期非肌层浸润性膀胱移行细胞癌患者经尿道膀胱肿瘤切除术术后癌症特异性生存率的影响[J]. 肿瘤防治研究,2022,49(12):1269-1275. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0297.
- [10] 廖林辉,陈华平,范国斌,等. lncRNA NNT-AS1 对膀胱癌细胞增殖、转移及肿瘤干细胞干性的影响与机制研究[J]. 局解手术学杂志,2023,32(2):106-114. DOI:10.11659/jjssx.06E022051.
- [11] 王晓寒,叶云林,肖康华,等. 敲减免疫调节蛋白 B7-H3 基因对膀胱癌细胞恶性增殖、侵袭和干细胞样特性的影响[J]. 上海交通大学学报:医学版,2021,41(11):1454-1460. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2021.11.008.
- [12] 刘璐,杨宇明,商艾晨,等. CD44⁺ 膀胱癌干细胞中角蛋白 6B 的表达和调控(英文)[J]. 中国组织工程研究,2022,26(1):76-83. DOI:10.12307/2022.013.
- [13] Grunewald CM, Haist C, König C, et al. Epigenetic priming of bladder cancer cells with decitabine increases cytotoxicity of human EGFR and CD44v6 CAR engineered T-Cells[J]. Front Immunol,2021,12(1):782448. DOI:10.3389/fimmu.2021.782448.
- [14] Samson N, Ablasser A. The cGAS-STING pathway and cancer[J]. Nat Cancer,2022,3(12):1452-1463. DOI:10.1038/s43018-022-00468-w.
- [15] Fu G, Wu Y, Zhao G, et al. Activation of cGAS-STING signal to inhibit the proliferation of bladder cancer;The immune effect of cisplatin[J]. Cells,2022,11(19):3011. DOI:10.3390/cells11193011.
- [16] Wu M, Zhang X, Zhang W, et al. Cancer stem cell regulated phenotypic plasticity protects metastasized cancer cells from ferroptosis[J]. Nat Commun,2022,13(1):1371. DOI:10.1038/s41467-022-29018-9.
- [17] Lei C, Tan Y, Ni D, et al. cGAS-STING signaling in ischemic diseases[J]. Clin Chim Acta,2022,531(1):177-182. DOI:10.1016/j.cca.2022.04.003.
- [18] 黄远玲,黄涛,王少雄,等. 急性淋巴细胞白血病化疗后感染外周血 cGAS/STING 信号通路因子表达[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(21):3254-3258. DOI:10.11816/cn.ni.2022-220589.
- [19] Zhuo X, Dai H, Yu S. The cGAS-STING pathway-related gene signature can predict patient prognosis and immunotherapy responses in prostate adenocarcinoma[J]. Medicine (Baltimore),2022,101(50):e31290. DOI:10.1097/MD.00000000000031290.
- [20] Chin EN, Sulpizio A, Lairson LL. Targeting STING to promote antitumor immunity[J]. Trends Cell Biol,2023,33(3):189-203. DOI:10.1016/j.tcb.2022.06.010.
- [21] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway[J]. Immunity,2020,53(1):43-53. DOI:10.1016/j.immuni.2020.05.013.
- (收稿日期:2024-08-29)
-
- (上接 213 页)
- [16] 俞立萍,陈颖,苏明琪,等. miR-497-5 p 在肝细胞癌组织中的表达水平及其对肝癌细胞增殖的影响[J]. 广西医学,2023,45(11):1310-1315,1325. DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2023.11.10.
- [17] Pei L, Song X, Liang X, et al. Circular RNA dipeptidyl peptidase 4 (circDPP4) stimulates the expression of glutamate dehydrogenase 1 to contribute to the malignant phenotypes of prostate cancer by sponging miR-497-5p[J]. Mol Biotechnol,2024,66(2):241-253. DOI:10.1007/s12033-023-00750-x.
- [18] Huang Y, Zhang K, Li Y, et al. The DLG1-AS1/miR-497/YAP1 axis regulates papillary thyroid cancer progression[J]. Aging (Albany NY),2020,12(22):23326-23336. DOI:10.18632/aging.104121.
- [19] Cunningham R, Hansen CG. The Hippo pathway in cancer: YAP/TAZ and TEAD as therapeutic targets in cancer[J]. Clin Sci (Lond),2022,136(3):197-222. DOI:10.1042/CS20201474.
- [20] Huang T, Guan S, Wang C. CERS6-AS1 facilitates oncogenesis and restrains ferroptosis in papillary thyroid carcinoma by serving as a ceRNA through miR-497-5p/LASPI axis[J]. Ann Clin Lab Sci,2022,52(3):426-438.
- [21] Gao C, Zhu H, Gong P, et al. The functions of FOXP transcription factors and their regulation by post-translational modifications[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech,2023,1866(4):194992. DOI:10.1016/j.bbagr.2023.194992.
- [22] Ji J, Qian Q, Cheng W, et al. FOXP4-mediated induction of PTK7 activates the Wnt/ β -catenin pathway and promotes ovarian cancer development[J]. Cell Death Dis,2024,15(5):332. DOI:10.1038/s41419-024-06713-7.
- [23] Shi J, Wang J, Cheng H, et al. FOXP4 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression through directly targeting LEF-1[J]. Mol Med Rep,2021,24(6):831. DOI:10.3892/mmr.2021.12471.
- [24] 张淑莲,马军,齐宝华,等. FOXP4 的表达及其对 β -catenin 转录的调控在结直肠癌中的作用[J]. 中国普通外科杂志,2020,29(4):429-439. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.04.006.
- [25] Zhou T, Zhao DW, Ma N, et al. The essential role of forkhead box P4 (FOXP4) in thyroid cancer: A study related to The Cancer Genome Atlas and experimental data[J]. Endocr Connect,2023,12(4):e220390. DOI:10.1530/EC-22-0390.
- [26] Zhou T, Ma N, Zhang YL, et al. Transcription factor FOXP4 inversely governs tumor suppressor genes and contributes to thyroid cancer progression[J]. Heliyon,2024,10(2):e23875. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e23875.
- [27] Luo X, Gao Q, Zhou T, et al. FOXP4-AS1 inhibits papillary thyroid carcinoma proliferation and migration through the AKT signaling pathway[J]. Front Oncol,2022,6(12):900836. DOI:10.3389/fonc.2022.900836.
- [28] 潘响,向春晖,周龙,等. miR-497-5p 靶向叉头蛋白 4 基因对星形胶质细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2021,48(5):419-424. DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.05.002.
- (收稿日期:2024-10-14)