

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.017

论著 · 临床

原发性喉癌组织 Sema3A、CCAT2 表达与临床病理特征的关系及预后价值

田野, 李蓓, 潘庆春, 赵海琪

基金项目: 四川省医学科研课题项目 (S23012)

作者单位: 637000 四川南充, 川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 李蓓, E-mail: Libei_nc@163.com



【摘要】目的 研究原发性喉癌(PLC)组织脑信号蛋白 3A(Sema3A)、长链非编码 RNA 结肠癌相关转录本 2(CCAT2)的表达及其临床意义。方法 选取 2019 年 2 月—2021 年 2 月川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科行手术治疗(部分或全喉切除)的 PLC 患者 104 例的癌组织和癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR 检测癌组织和癌旁组织 Sema3A mRNA、CCAT2 表达;Pearson 相关分析 PLC 癌组织中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 表达的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析 Sema3A mRNA、CCAT2 表达对 PLC 患者预后的评估价值;Kaplan-Meier 曲线分析癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达与 PLC 患者预后的关系;Cox 回归分析 PLC 不良预后的影响因素。结果 PLC 患者癌组织 Sema3A mRNA、CCAT2 相对表达量高于癌旁组织($t/P=38.470/<0.001$ 、 $35.015/<0.001$)。PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 表达呈正相关($r/P=0.678/<0.001$)。TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移的 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达高于 TNM I~Ⅱ期、无淋巴结转移患者(Sema3A: $t/P=8.986/<0.001$ 、 $10.526/<0.001$; CCAT2: $t/P=11.195/<0.001$ 、 $5.225/<0.001$)。Sema3A mRNA、CCAT2 及二者联合预测 PLC 患者预后价值的曲线下面积(AUC)分别为 0.844、0.815、0.905,二者联合优于各自单独预测价值($Z/P=4.641/<0.001$ 、 $4.910/<0.001$)。Sema3A 高表达组 3 年总生存率为 63.42% (26/41), 低于 Sema3A 低表达组的 95.24% (60/63) (Log Rank $\chi^2=10.680$, $P=0.001$);CCAT2 高表达组 3 年总生存率为 67.50% (27/40), 低于 CCAT2 低表达组的 92.19% (59/64) (Log Rank $\chi^2=11.870$, $P<0.001$)。TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、Sema3A mRNA 高、CCAT2 高是 PLC 患者不良预后的危险因素 [$HR(95\%CI)=1.433(1.128\sim1.821)$ 、 $1.458(1.106\sim1.922)$ 、 $1.377(1.125\sim1.685)$ 、 $1.315(1.105\sim1.565)$]。结论 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达升高,且与不良临床病理特征有关,是 PLC 患者不良预后的危险因素。

【关键词】 原发性喉癌;脑信号蛋白 3A;长链非编码 RNA 结肠癌相关转录本 2;预后

【中图分类号】 R739.65 【文献标识码】 A

The relationship between Sema3A, CCAT2 levels in primary laryngeal carcinoma and clinicopathological features and prognosis Tian Ye, Li Bei, Pan Qingchun, Zhao Haiqi. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan, Nanchong 637000, China

Funding program: Sichuan Medical Research Project (S23012)

Corresponding author: Li Bei, E-mail: Libei_nc@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of serum semaphorin3a (Sema3A), long non coding RNA colon cancer associated transcript 2 (CCAT2) and their clinical significance in patients with primary laryngeal cancer (PLC), and to analyze the prognostic value. Methods From February 2019 to February 2021, 104 patients with PLC who underwent surgical treatment (partial or total laryngectomy) were admitted to the department of otolaryngology and head and neck surgery at the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College. The expression of Sema3A mRNA, CCAT2 in tissues was detected by qPCR. Kaplan Meier curve and Cox regression were used to analyze the prognostic factors. Results The levels of Sema3A mRNA and CCAT2 in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($t=38.470$, 35.015 , $P<0.001$). The expression of Sema3A mRNA in PLC cancer tissue was significantly positively correlated with CCAT2 ($r=0.678$, $P<0.001$). The levels of Sema3A mRNA and CCAT2 in PLC patients with TNM stage Ⅲ-Ⅳ, lymph node metastasis were higher ($t=8.986$, 10.526 , 11.195 , 5.225 , $P<0.001$). The area under the curve (95% CI) of the combination of Sema3A mRNA and CCAT2 for the prognosis of PLC patients was 0.905 (0.880-0.948), which was higher

than that of *Sema3A* mRNA [0.844 (0.809–0.887)] and *CCAT2* [0.815 (0.781–0.852)], the difference was statistically significant ($Z=4.641, 4.910, P<0.001$). The 3-year overall survival rate in the high expression group of *Sema3A* was 63.42% (26/41), which was lower than 95.24% (60/63) in the low expression group (log rank $\chi^2=10.680, P=0.001$); The 3-year overall survival rate in the high expression group of *CCAT2* was 67.50% (27/40), which was lower than 92.19% (59/64) in the low expression group (log rank $\chi^2=11.870, P<0.001$). TNM stage, lymph node metastasis, *Sema3A* mRNA and *CCAT2* were the factors affecting the prognosis of PLC [OR (95%CI) = 1.458 (1.106–1.922), 1.433 (1.128–1.821), 1.377 (1.125–1.685), 1.315 (1.105–1.565)]. **Conclusion** Elevated levels of *Sema3A* mRNA and *CCAT2* in PLC are associated with adverse clinical pathological features and poor prognosis of PLC patients.

【Key words】 Primary laryngeal carcinoma; Brain signal protein 3A; Long non coding RNA colon cancer related transcript 2; Prognosis

原发性喉癌 (primary laryngeal carcinoma, PLC) 是头颈部常见的恶性肿瘤, 全球每年新发 18.9 万例, 死亡 10 万例^[1]。PLC 的治疗方法包括手术、放化疗等, 但患者的远期预后不佳^[2]。脑信号蛋白 3A (semaphorin3A, *Sema3A*) 是信号蛋白家族的成员, 与精神分裂症、阿尔茨海默病及肿瘤关系密切^[3]。研究表明, 结直肠癌、胰腺癌中 *Sema3A* 表达上调, 其能抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫浸润, 促进肿瘤细胞恶性增殖^[4-5]。长链非编码 RNA 结肠癌相关转录本 2 (colon cancer associated transcript 2, *CCAT2*) 是一种长链非编码 RNA, 参与基因转录、染色体重构过程, 与细胞增殖、分化及细胞凋亡关系密切^[6]。研究表明, 肝癌、宫颈癌中 *CCAT2* 表达上调, 通过上调基质金属蛋白酶 2 的表达, 促进肿瘤的侵袭和转移^[7-8]。目前 PLC 中 *Sema3A*、*CCAT2* 表达及预后价值还不明确。本研究通过检测 PLC 组织中 *Sema3A*、*CCAT2* 水平, 探讨两者的预后意义, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 2 月—2021 年 2 月川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科收入院行手术治疗 (部分或全喉切除) 的 PLC 患者 104 例的癌组织和癌旁组织, 其中男 69 例, 女 35 例, 年龄 38~80 (64.27±10.16) 岁; 病程 4~49 (16.23±7.18) d; 吸烟史 36 例, 饮酒史 32 例, 均无明显诱因及家族遗传史; 合并高血压 35 例, 糖尿病 12 例; 声门型 60 例, 声门上型 23 例, 声门下型 21 例; 高分化 31 例, 中分化 40 例, 低分化 33 例; TNM 分期: I~II 期 43 例, III~IV 期 61 例; 淋巴结转移 62 例。本研究通过医院伦理委员会的审查批准 (2019ER450-1), 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术后病理明确为喉鳞状细胞癌; ②均为首次治疗; ③年龄>18 岁。(2) 排除标准: ①临床资料获取不完整或中途失访; ②伴有其他恶性肿瘤患者; ③合并炎症感染、血液及免疫

系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 *Sema3A* mRNA、*CCAT2* 表达检测: 研钵研磨 PLC 癌组织和癌旁组织, 取上清, 采用 Trizol 法提取 RNA, 对提取的 RNA 测定其浓度和纯度。将 RNA 逆转录为 cDNA, 进行实时荧光定量 PCR 反应。引物序列由北京天一辉远生物科技公司设计合成。引物序列: *Sema3A* 上游引物: 5'-CTATCTTCCGAAGCTCTTGGGCA-3', 下游引物: 5'-CTTTGGATCATTGAGCCACCT-3'; *CCAT2* 上游引物: 5'-GTCGCCCCTTGTAATAAGGC-3', 下游引物: 5'-TGCTGGCAGTGTCTTACTTTC-3'; *GAPDH* 上游引物: 5'-ACGCAGACATAGCAGCACTTG-3', 下游引物: 5'-ACAGTAGGTGCCATGATTTCAG-3'。在实时荧光定量 PCR 仪 (购自德国耶拿科技公司, 型号 qTOWER 2.2) 中放入配置的反应液。TB Green Premix Ex Tag 实时荧光定量 PCR 试剂盒购自日本 TAKARA 公司 (型号 RR420L)。总体系 20 μ l, TB Green Premix 10 μ l, 上下游引物各 0.8 μ l, cDNA 样品溶液 2 μ l, Nuclease-free Water 6.4 μ l。第一程序: 95 $^{\circ}$ C 60 s, 第二程序: 95 $^{\circ}$ C 15 s, 60 $^{\circ}$ C 15 s, 72 $^{\circ}$ C 45 s, 共计 40 个循环。内参为 *GAPDH*, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算相对表达量。

1.3.2 随访: PLC 患者出院后进行随访, 主要通过门诊和/或电话随访, 术后 1 年内每 3 个月随访 1 次, 随访 3 年, 截至 2024 年 3 月 1 日或患者死亡。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Pearson 相关分析 *Sema3A* mRNA 与 *CCAT2* 表达的相关性; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 *Sema3A* mRNA、*CCAT2* 对 PLC 患者预后的评估价值; Kaplan-Meier 曲线分析癌组织中 *Sema3A* mRNA、*CCAT2* 表达与 PLC 患者预后的关系; 多因素 Cox 回归分析 PLC 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 PLC 患者癌组织和癌旁组织 Sema3A mRNA、CCAT2 表达比较 PLC 癌组织 Sema3A mRNA、CCAT2 的相对表达量分别为 3.14 ± 0.58 、 3.23 ± 0.46 , 高于癌旁组织的 0.86 ± 0.17 、 1.01 ± 0.25 ($t/P = 38.470 / < 0.001$ 、 $35.015 / < 0.001$)。

Pearson 相关分析显示, PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 的表达呈正相关($r/P = 0.678 / < 0.001$)。

2.2 不同临床/病理特征 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 差异比较 TNM 分期 III ~ IV 期、有淋巴结转移的 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达高于 TNM 分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后的价值 绘制 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: Sema3A mRNA、CCAT2 及二者联合预测 PLC 患者预后价值的 AUC 分别为 0.844、0.815、0.905, 二者联合优于各自单独预测价值($Z/P = 4.641 / < 0.001$ 、 $4.910 / < 0.001$), 见表 2、图 1。

表 2 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后的价值

Tab.2 The value of Sema3A mRNA and CCAT2 in evaluating the prognosis of PLC patients

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Sema3A mRNA	3.26	0.844	0.809~0.887	0.752	0.823	0.575
CCAT2	3.34	0.815	0.781~0.852	0.656	0.815	0.471
二者联合		0.905	0.880~0.948	0.822	0.803	0.625

表 1 不同临床/病理特征 PLC 患者癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of Sema3A mRNA and CCAT2 differences in cancer tissues of PLC patients with different clinical/pathological features

项目	例数	Sema3A	t 值	P 值	CCAT2	t 值	P 值
性别							
男	69	3.18 ± 0.61	0.994	0.332	3.27 ± 0.48	1.271	0.207
女	35	3.06 ± 0.52			3.15 ± 0.40		
年龄							
<60 岁	38	3.04 ± 0.53	1.334	0.185	3.12 ± 0.42	1.792	0.076
≥60 岁	66	3.20 ± 0.62			3.29 ± 0.49		
临床分型							
声门型	60	3.20 ± 0.56	1.003	0.371	3.18 ± 0.42	1.360	0.263
声门上型	23	3.11 ± 0.60			3.36 ± 0.47		
声门下型	21	3.00 ± 0.56			3.23 ± 0.49		
分化程度							
高分化	31	3.04 ± 0.55	1.290	0.280	3.11 ± 0.41	1.711	0.185
中分化	40	3.11 ± 0.59			3.24 ± 0.47		
低分化	33	3.27 ± 0.63			3.33 ± 0.54		
TNM 分期							
I ~ II 期	43	2.54 ± 0.49	8.986	<0.001	2.63 ± 0.37	11.195	<0.001
III ~ IV 期	61	3.56 ± 0.62			3.65 ± 0.51		
淋巴结转移							
无	42	2.45 ± 0.47	10.526	<0.001	2.93 ± 0.41	5.225	<0.001
有	62	3.61 ± 0.60			3.43 ± 0.52		

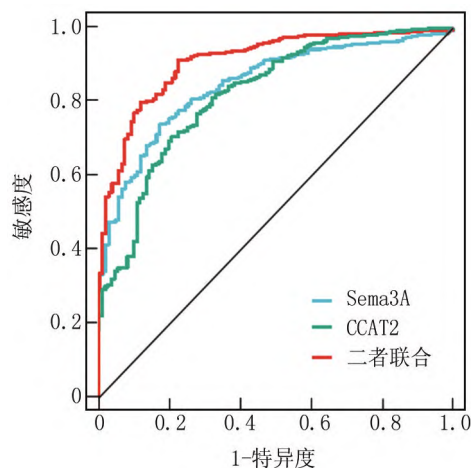


图 1 Sema3A mRNA、CCAT2 评估 PLC 患者预后价值的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of Sema3A mRNA and CCAT2 for evaluating the prognostic value of PLC patients

2.4 癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达与 PLC 患者预后的关系 PLC 患者 104 例至随访结束时死亡 18 例, 3 年总生存率为 80.77% (86/104)。以 ROC 曲线中的最佳截断值为临界值, 分为 Sema3A 高表达组 41 例 (≥ 3.26) 和低表达组 63 例 (< 3.26), CCAT2 高表达组 40 例 (≥ 3.34) 和低表达组 64 例 (< 3.34)。Sema3A 高表达组 3 年总生存率为 63.42% (26/41), 低于 Sema3A 低表达组的 95.24% (60/63) ($\text{Log Rank } \chi^2 = 10.680, P = 0.001$); CCAT2 高表达组 3 年总生存率为 67.50% (27/40), 低于 CCAT2 低表达组的 92.19% (59/64) ($\text{Log Rank } \chi^2 = 11.870, P < 0.001$), 见图 2。

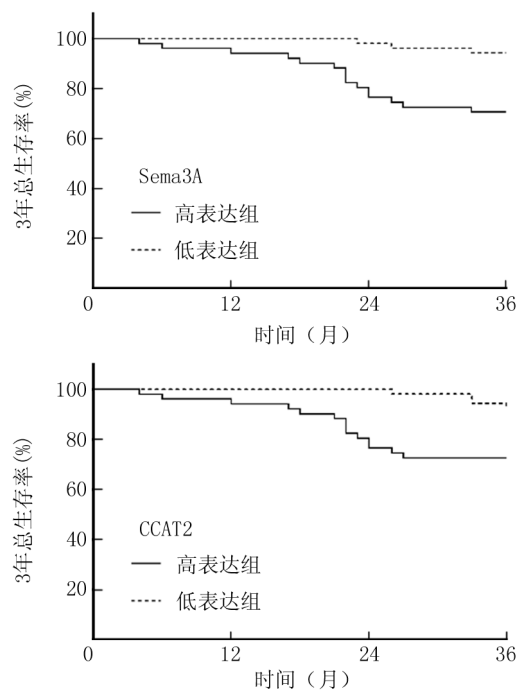


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 Sema3A mRNA、CCAT2 对 PLC 预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of Sema3A mRNA and CCAT2 on the prognosis of PLC

2.5 多因素 Cox 回归分析 PLC 患者预后的影响因素

以 PLC 患者的预后为因变量(1=死亡,0=生存),将上述结果中 $P<0.05$ 的因素作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、Sema3A mRNA 高、CCAT2 高是 PLC 患者不良预后的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析 PLC 患者预后的影响因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing the prognosis of PLC patients

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期	0.360	0.122	8.707	<0.001	1.433	1.128~1.821
淋巴结转移	0.377	0.141	7.149	<0.001	1.458	1.106~1.922
Sema3A mRNA 高	0.320	0.103	9.652	<0.001	1.377	1.125~1.685
CCAT2 高	0.274	0.089	9.478	<0.001	1.315	1.105~1.565

3 讨 论

PLC 的病因和发病机制尚不清楚,香烟烟雾、酒精代谢产物中的毒素及遗传因素等均能导致 PLC 的发生。传统的用于预测 PLC 预后的因素包括肿瘤分期及分级、肿瘤大小及原发部位等,但大量研究结果表明上述参数对 PLC 预后的预测作用相对有限,并且由于肿瘤存在异质性,不同 PLC 患者的预后存在较大

差异^[9]。

Sema3A 属于细胞外信号分子家族成员,具有 Sema 结构域,介导细胞间的通信和引导神经轴突的生长,参与免疫调节、骨质代谢、细胞迁移及血管生成等生物学过程^[10]。研究表明,胰腺癌中 Sema3A 表达上调,其能促进神经纤毛蛋白 2 及丝裂原活化蛋白激酶的表达,促进癌细胞迁移、侵袭和转移^[11]。本研究中,PLC 癌组织中 Sema3A mRNA 表达升高,与既往学者在喉癌组织中利用免疫组化检测的结果一致^[12],但该研究的样本量较小($n=35$),结果可能存在偏倚。PLC 中 Sema3A 的表达受肿瘤微环境中缺氧诱导因子表达上调的影响。研究表明,鼻咽癌肿瘤微环境中缺氧诱导因子 1 α 能够在转录水平上调 Sema3A 的表达,促进肿瘤血管生成及肿瘤血管生成拟态,导致肿瘤血行转移^[13]。本研究中,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移 PLC 癌组织 Sema3A mRNA 明显升高,表明 Sema3A 有助于反映 PLC 的肿瘤进展。分析其机制,Sema3A 通过重塑 T 细胞丝状肌动蛋白细胞骨架,抑制 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞迁移和细胞突触的组装,减少肿瘤微环境中 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞向肿瘤的免疫浸润,促进肿瘤的免疫逃逸和肿瘤进展^[14]。有学者发现,胶质母细胞瘤中 Sema3A 能与其受体神经纤毛蛋白-1 结合,促进转化生长因子 β 受体的激活,导致肿瘤的自我更新和侵袭转移^[15]。本研究中,Sema3A mRNA 是 PLC 不良预后的危险因素,与既往学者报道结果相似^[12],但该研究中高 Sema3A 表达组患者预后明显较差,其原因可能是与该研究中远处转移及高分期的 NPC 患者占比较大有关。分析其原因,Sema3A 能够通过激活癌细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 信号通路,增强肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的浸润,增强癌细胞对放化疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后^[16]。有学者利用吴茱萸碱抑制前列腺癌细胞中 Sema3A 的转录,下调缺氧诱导因子 1A 和程序性死亡因子配体 1 的表达,可抑制肿瘤的血管生成、细胞黏附和免疫浸润,提高荷瘤小鼠的生存率^[17]。

CCAT2 编码基因位于人类染色体 8q24.2,其能作为分子诱饵或竞争性内源性 RNA,与转录因子、RNA 结合蛋白或非编码 RNA 相互作用,调控细胞分化及增殖过程。研究表明,CCAT2 能够促进宫颈癌细胞的上皮-间质转化和癌细胞的侵袭、迁移,可作为肿瘤诊断及预后判断的良好指标^[18]。本研究中,PLC 癌组织 CCAT2 升高,与既往学者在喉癌细胞系 TU-212 细胞中观察结果一致,但该研究仅在组织细胞水平进行研究^[19],本研究在组织水平对 PLC 癌组织 CCAT2 表达

进行大样本验证。有学者报道,CCAT2 基因单核苷酸多态性可引起 CCAT2 转录本结构和功能的改变,如 CCAT2 基因 rs6983267 位点的多态性能够促进 CCAT2 的转录,增加肿瘤发生的易感性,导致甲状腺癌等肿瘤的发生^[20]。本研究中,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期,淋巴结转移的 PLC 癌组织 CCAT2 升高。有学者在细胞实验中发现,喉癌细胞中 CCAT2 的表达能够激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,同时上调细胞周期素依赖蛋白激酶 8 的表达,促进癌细胞的增殖和侵袭^[19]。另有学者报道,喉鳞癌细胞中 CCAT2 的表达能够直接结合 Yes 相关蛋白,阻断大肿瘤抑制基因-1 诱导的 Y 相关蛋白的磷酸化,促进 Yes 相关蛋白的核转位和结缔组织生长因子、富含半胱氨酸 61 等致癌靶点的激活,促进喉鳞癌细胞的增殖、侵袭和 DNA 合成,导致肿瘤进展^[21]。本研究中,CCAT2 升高是影响 PLC 预后的危险因素。其原因可能是 CCAT2 的表达能够促进 PLC 肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,增强肿瘤对放化疗治疗的抵抗性,导致患者不良预后。有学者发现,结直肠癌中 CCAT2 能够上调下游靶基因 MYC 的表达,激活 Wnt 信号通路,促进结直肠癌的肝转移,缩短患者的生存期^[22]。有学者发现,乳腺癌中 CCAT2 表达上调,其能够作为分子海绵结合微小 RNA-145,抑制 p53 的表达,促进乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭,降低癌细胞对 5-氟尿嘧啶化疗治疗的敏感性^[23]。本研究通过相关性分析发现,PLC 中 Sema3A mRNA 与 CCAT2 表达呈正相关,提示 PLC 中两者可能存在相互作用。分析其机制,CCAT2 为长链非编码 RNA,其能够作为内源竞争性 RNA,结合微小 RNA-4496、miR-493 及 miR-424 等,进而增加 Sema3A mRNA 的稳定性,上调 Sema3A 的表达,促进肿瘤转移及耐药性形成^[24-27]。

综上所述,PLC 中 Sema3A mRNA、CCAT2 表达升高,均与 PLC 不良临床病理特征相关。癌组织中 Sema3A mRNA、CCAT2 的表达升高能降低 PLC 患者的生存率,是影响 PLC 患者预后的肿瘤标志物。本研究由于样本量有限,未来需要多中心研究来进一步证实 Sema3A mRNA、CCAT2 在评估 PLC 患者预后中的临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

田野、李蓓:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;潘庆春:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;赵海琪:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

[1] Pecorari G, Lorenzi A, C aria M, et al. Clinical and pathological staging discrepancies in laryngeal cancer: A systematic review[J].

Cancers (Basel), 2025, 17(3):455-468. DOI: 10.3390/cancers17030455.

- [2] 曾妮,高芳芳,王爱华,等. miR-552 和 HSP90 α 与喉癌临床病理因素及预后的相关性研究[J]. 疑难病杂志,2024,23(1):57-62. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.010.
- [3] 王雯,郑芃芃,孟浩浩,等. 过表达 Sema3A 促进骨髓干细胞和 MC3T3-E1 的成骨分化[J]. 中国组织工程研究,2024,28(7):993-999. DOI:10.12307/2023.122.
- [4] 岳峰,江旗琳,陈森,等. 直肠癌患者血清 TEM1、Sema3A 水平与临床病理特征和预后的关系分析[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(12):1484-1489. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.015.
- [5] Lupo F, Pezzini F, Pasini D, et al. Axon guidance cue SEMA3A promotes the aggressive phenotype of basal-like PDAC [J]. Gut, 2024,73(8):1321-1335. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329807.
- [6] 周立远,叶玉祥,林琳,等. LncRNA CCAT1 调节 miR-155 表达增强 CD8⁺T 细胞对食管癌抗肿瘤活性的机制研究[J]. 现代检验医学杂志,2023,38(3):79-85. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.03.014.
- [7] 邓欢,曹博,卫勃. LncRNA CCAT2 参与肿瘤侵袭转移机制的研究进展[J]. 中华转移性肿瘤杂志,2023,6(3):305-309. DOI:10.3760/cma.j.cn101548-20220810-00058.
- [8] Cao X, Yao J, Jia M, et al. Serum CCAT2 as a biomarker for adjuvant diagnosis and prognostic prediction of cervical cancer [J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1):20-32. DOI: 10.1186/s13048-022-00950-0.
- [9] Song L, Zhang S, Yu S, et al. Cellular heterogeneity landscape in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2020, 147(10):2879-2890. DOI: 10.1002/ijc.33192.
- [10] Mei H, Li Z, Lv Q, et al. Sema3A secreted by sensory nerve induces bone formation under mechanical loads[J]. Int J Oral Sci, 2024,16(1):5-14. DOI: 10.1038/s41368-023-00269-6.
- [11] Lupo F, Pezzini F, Pinias D, et al. Axon guidance cue SEMA3A promotes the aggressive phenotype of basal-like PDAC [J]. Gut, 2024, 73(8):1321-1335. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329807.
- [12] Imoto T, Kondo S, Wakisaka N, et al. Overexpression of semaphorin 3A is a marker associated with poor prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Microorganisms, 2020, 8(3):423-435. DOI: 10.3390/microorganisms8030423.
- [13] Luo Y, Yang Z, Yu Y, et al. HIF1 α lactylation enhances KIAA1199 transcription to promote angiogenesis and vasculogenic mimicry in prostate cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2022,222(Pt B):2225-2243. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.014.
- [14] Barnkob MB, Micaels YS, Andre V, et al. Semaphorin 3 A causes immune suppression by inducing cytoskeletal paralysis in tumour-specific CD8(+) T cells[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):3173-3184. DOI: 10.1038/s41467-024-47424-z.
- [15] Jeon HM, Shin YJ, Lee J, et al. The semaphorin 3A/neuropilin-1 pathway promotes clonogenic growth of glioblastoma via activation of TGF- β signaling[J]. JCI Insight, 2023, 8(21):423-435. DOI: 10.1172/jci.insight.167049.
- [16] Liu F, Wang C, Huang H, et al. SEMA3A-mediated crosstalk between prostate cancer cells and tumor-associated macrophages pro-

- motes androgen deprivation therapy resistance [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18 (3) : 752-754. DOI: 10.1038/s41423-021-00637-4.
- [17] Yu Y, Huang X, Liang C, et al. Evodiamine impairs HIF1A histone lactylation to inhibit Sema3A-mediated angiogenesis and PD-L1 by inducing ferroptosis in prostate cancer[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 957(8):176007. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176007.
- [18] 史跃燕, 曹晓莉, 岑春伟, 等. LncRNA CCAT2 和 miR-200a-3p 在宫颈癌患者血清中的表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44 (2) : 205-210. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.015.
- [19] Li M, An J, Rrm H, et al. Knockdown of long noncoding RNA CCAT2 suppresses malignant phenotype in human laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Bull Exp Biol Med, 2023, 175 (5) : 673-680. DOI: 10.1007/s10517-023-05924-w.
- [20] Jabraili M, Moniri-Oniri-Javadhesari S, Pouuladi N, et al. Evaluating the association of rs6983267 polymorphism of the CCAT2 gene with thyroid cancer susceptibility in the Iranian Azeri population[J]. Mol Biol Res Commun, 2023, 12 (3) : 127-131. DOI: 10.22099/mbrc.2023.47622.1839.
- [21] Zang Y, Li J, Wan B, et al. Long non-coding RNA CCAT2 drives the growth of laryngeal squamous cell carcinoma via regulating YAP activity[J]. Hum Cell, 2021, 34 (6) : 1878-1887. DOI: 10.1007/s13577-021-00606-z.
- [22] Franz C, Wuehri M, Hartmann S, et al. Long non-coding RNAs CCAT1 and CCAT2 in colorectal liver metastases are tumor-suppressive via MYC interaction and might predict patient outcomes [J]. PLoS One, 2023, 18 (6) : 2864-2886. DOI: 10.1371/journal.pone.0286486.
- [23] Zhang Z, Wang X, Wang Y, et al. Effect of long noncoding RNA CCAT2 on drug sensitivity to 5-fluorouracil of breast cancer cells through microRNA-145 mediated by p53 [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36 (11) : 2317-2326. DOI: 10.1002/jbt.23176.
- [24] 凡丹丹, 高芳芳, 邹婧, 等. 喉癌肿瘤组织 NOC2L、p53 表达及其临床价值研究[J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (10) : 1177-1181. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.10.005.
- [25] 陶维平, 李琴, 李湘胜. AQP1、miR-3195、PINCH-1 在喉癌中的表达及作用机制研究[J]. 河北医药, 2022, 44 (22) : 3389-3392. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.22.006.
- [26] 要兆旭, 冯志星, 彭丽娜, 等. miR-218 和 Survivin 基因/蛋白在喉癌中的表达及其与喉癌化疗敏感性的关系[J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (11) : 1128-1133. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.11.011.
- [27] Pirlog R, Drula R, Nutu A, et al. The roles of the colon cancer associated transcript 2 (CCAT2) long non-coding rna in cancer: A comprehensive characterization of the tumorigenic and molecular functions[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (22) : 12491-12499. DOI: 10.3390/ijms222212491.

(收稿日期:2025-01-22)

(上接 721 页)

- [13] 王纯娜, 林珍妃, 汪冬艳. 经乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗分化型甲状腺癌的疗效及术后复发因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21 (8) : 834-838. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.08.014.
- [14] 朱超, 金功圣, 金鑫, 等. 经全乳晕入路腔镜甲状腺手术治疗早期分化型甲状腺癌的临床疗效研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49 (8) : 1010-1014. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.08.006.
- [15] 金钟奎, 刘长山, 徐旺, 等. 对分化型甲状腺癌患者采用不同手术方式治疗的临床效果观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 1 (1) : 26-27. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2017.29.013.
- [16] 许正强, 朱军华, 余永豪. 经颈部入路微创腔镜手术治疗对甲状腺微小癌患者临床疗效及并发症发生的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (6) : 636-639. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.06.021
- [17] 李振华, 江春容, 张卫卫, 等. 不同手术方式治疗甲状腺癌的临
- 床疗效分析[J]. 腹腔镜外科杂志, 2023, 28 (9) : 659-663. DOI: 10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2023.09.659.
- [18] 李志宏, 檀谊洪, 朱明章, 等. 不同入路腔镜手术治疗甲状腺微小乳头状癌临床疗效比较的回顾性研究[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23 (9) : 1656-1660. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.09.011.
- [19] 贺亮, 李蕾蕾, 武亚磊, 等. 经口腔前庭入路腔镜术对单侧甲状腺癌患者美容效果及远期预后的影响[J]. 中国临床实用医学, 2021, 12 (1) : 25-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn115570-20200914.01423.
- [20] 唐杰, 历芝, 魏万, 等. 颈侧胸锁乳突肌前缘入路术式治疗单侧甲状腺癌的临床效果观察[J]. 中国临床新医学, 2023, 16 (10) : 1048-1052. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.13.
- [21] 吴世鹏, 李杰华, 覃积昊, 等. 日间手术模式下经胸前入路腔镜甲状腺癌根治术应用研究[J]. 临床军医杂志, 2024, 52 (10) : 1060-1062. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.10.19.

(收稿日期:2024-12-24)