

• 论 著 •

甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 表达及
与病理参数和预后的关系研究*

高明悦¹, 张继宗², 龚 程¹, 孟俊弘¹, 张小雅¹, 刘杜先^{1△}
南京市第二医院: 1. 病理科; 2. 甲状腺科, 江苏南京 210000

摘 要:目的 探讨甲状腺癌组织微小核糖核酸-873-5p(miR-873-5p)、C-X-C 基序趋化因子配体 16(CXCL16)表达及与病理参数和预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月在南京市第二医院接受手术的甲状腺癌患者 125 例作为研究对象。收集患者部分癌组织及对应癌旁组织, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达。通过在线数据库预测 miR-873-5p 与 CXCL16 的结合位点。采用 Pearson 相关性分析 miR-873-5p 与 CXCL16 mRNA 表达的相关性, 以及 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与病理参数的相关性。根据甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达的中位数分为高、低表达, Kaplan-Meier 法绘制 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 高、低表达患者生存曲线。以甲状腺癌患者生存状态为因变量, Cox 回归确定 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与甲状腺癌患者死亡的关系。结果 甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达为 0.83 ± 0.12 、 1.54 ± 0.25 , 癌旁组织表达为 1.13 ± 0.15 、 0.98 ± 0.13 , 差异有统计学意义($t = -18.160$ 、 21.089 , $P < 0.001$)。Pearson 相关性分析显示, 甲状腺癌组织 miR-873-5p 与 CXCL16 mRNA 表达呈负相关($r = -0.722$, $P < 0.001$)。甲状腺癌组织 miR-873-5p 表达与病理类型、TNM 分期、淋巴结转移呈负相关($r = -0.510$ 、 -0.262 、 -0.315 , $P < 0.05$), CXCL16 mRNA 表达与病理类型、TNM 分期、淋巴结转移呈正相关($r = 0.593$ 、 0.275 、 0.314 , $P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示, miR-873-5p 高表达患者 5 年总生存率高于 miR-873-5p 低表达患者 5 年总生存率; CXCL16 mRNA 高表达患者 5 年总生存率低于 CXCL16 mRNA 低表达患者 5 年总生存率, 差异有统计学意义($\chi^2 = 11.328$ 、 10.514 , 均 $P = 0.001$)。miR-873-5p ≥ 0.84 为甲状腺癌患者死亡的独立保护因素, CXCL16 mRNA ≥ 1.55 为甲状腺癌患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与病理参数和预后有关, 可能成为甲状腺癌患者预后的标志物。

关键词: 甲状腺癌; 微小核糖核酸-873-5p; C-X-C 基序趋化因子配体 16; 预后
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.13.015 **中图法分类号:** R736.1
文章编号: 1673-4130(2025)13-1620-06 **文献标志码:** A

Study on the expression of miR-873-5p and CXCL16 in thyroid cancer tissues
and their relationship with pathological parameters and prognosis*

GAO Mingyue¹, ZHANG Jizong², GONG Cheng¹, MENG Junhong¹, ZHANG Xiaoya¹, LIU Duxian^{1△}
1. Department of Pathology; 2. Department of Thyroid, Nanjing Second
Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of microRNA-873-5p (miR-873-5p) and C-X-C motif chemokine ligand 16 (CXCL16) in thyroid cancer tissue and their relationship with pathological parameters and prognosis. **Methods** A total of 125 patients with thyroid cancer who underwent surgery at Nanjing Second Hospital from January 2018 to June 2019 were selected as the research subjects. Some cancer tissues and corresponding adjacent tissues of the patients were collected, and the expressions of miR-873-5p and CXCL16 mRNA were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The binding sites of miR-873-5p and CXCL16 were predicted through the online database. Pearson correlation was used to analyze the correlation between miR-873-5p and CXCL16 mRNA expression, and the correlation between miR-873-5p, CXCL16 mRNA expression and pathological parameters. According to the median expression of miR-873-5p and CXCL16 mRNA in thyroid cancer tissues, they were classified as high expression and low expression. The survival curves of patients with high and low expression of miR-873-5p and CXCL16 mRNA were plotted by

* 基金项目: 江苏省卫生健康委医学科科研项目(H2023128)。
作者简介: 高明悦, 女, 技师, 主要从事病理技术研究。△ 通信作者, E-mail: ldx849756917@qq.com。

the Kaplan-Meier method. Taking the survival status of patients with thyroid cancer as the dependent variable, Cox regression was used to determine the relationship between the expressions of miR-873-5p and CXCL16 mRNA and the death of patients with thyroid cancer. **Results** The expressions of miR-873-5p and CXCL16 mRNA in thyroid cancer tissues were 0.83 ± 0.12 and 1.54 ± 0.25 , respectively, and those in adjacent tissues were 1.13 ± 0.15 and 0.98 ± 0.13 , respectively, the differences were statistically significant ($t = -18.160, 21.089$). $P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that the expression of miR-873-5p and CXCL16 mRNA in thyroid cancer tissues was negatively correlated ($r = -0.722, P < 0.001$). The expression of miR-873-5p in thyroid cancer tissues was negatively correlated with pathological type, TNM stage and lymph node metastasis ($r = -0.510, -0.262, -0.315, P < 0.05$). The expression of CXCL16 mRNA was positively correlated with pathological type, TNM stage and lymph node metastasis ($r = 0.593, 0.275, 0.314, P < 0.05$). The Kaplan-Meier survival curve showed that the 5-year overall survival rate of patients with high expression of miR-873-5p was higher than that of patients with low expression of miR-873-5p. The 5-year overall survival rate of patients with high expression of CXCL16 mRNA was lower than that of patients with low expression of CXCL16 mRNA, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 11.328, 10.514$, all $P = 0.001$). miR-873-5p ≥ 0.84 was an independent protective factor for death in patients with thyroid cancer, and CXCL16 mRNA ≥ 1.55 was an independent risk factor for death in patients with thyroid cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of miR-873-5p and CXCL16 mRNA in thyroid cancer tissues are related to pathological parameters and prognosis, and may become prognostic markers for patients with thyroid cancer.

Key words: thyroid cancer; microRNA-873-5p; C-X-C motif chemokine ligand 16; prognosis

2022 年我国甲状腺癌新发 46.61 万例,死亡 1.16 万例,发病率和病死率分别居所有恶性肿瘤第 3 位(9.66%)、第 21 位(0.45%)^[1-2]。尽管绝大多数甲状腺癌患者尤其是分化型甲状腺癌患者总体预后较好,但仍有部分分化型甲状腺癌和甲状腺髓样癌、甲状腺低未分化癌患者预后较差^[3]。因此探索甲状腺癌预后相关因素很有必要。微小核糖核酸(microRNA,简称 miR)-873-5p 能调控靶基因影响肺癌、结直肠癌等恶性肿瘤的生物学过程^[4-5]。ARMOS 等^[6]通过转录组测序发现,miR-873-5p 甲状腺癌组织中低表达。C-X-C 基序趋化因子配体 16(CXCL16)是一种趋化因子,能通过结合其受体影响肿瘤微环境,从而促进前列腺癌、胶质母细胞瘤等恶性肿瘤进展^[7-8]。CHO 等^[9]实验报道,CXCL16 在甲状腺癌细胞中高表达,并影响癌细胞侵袭能力。本研究探讨甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 表达及与病理参数和预后的关系,旨在为促进甲状腺癌诊治提供更多依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月在南京市第二医院接受手术的甲状腺癌患者 125 例作为研究对象,年龄 25~80 岁,平均(50.42 ± 5.08)岁;女 92 例、男 33 例;病理类型:分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺低未分化癌分别有 109 例、9 例、7 例;BRAF-V600E 突变阳性、阴性分别有 48 例、77 例;肿瘤最大径: ≥ 2 cm、 < 2 cm 分别有 58 例、67 例;TNM 分期^[10]: I~II 期、III~IVB 期分别有 74 例、51 例;淋巴结转移:有淋巴结转移 56 例、无淋巴结转移 69 例。纳入标准:(1)首次接受手术治疗,行甲状腺全

切或近全切除术,联合或不联合碘 131 治疗;(2)初次诊断为甲状腺癌,经病理检查确诊;(3)年龄 18 周岁以上;(4)有完整的病理参数;(5)能接受随访。排除标准:(1)继发性、远处转移(TNM 分期 IVc 期)甲状腺癌或合并其他部位原发性肿瘤;(2)放化疗史;(3)妊娠及哺乳期女性;(4)合并甲状腺功能减退/亢进症、甲状腺炎等其他甲状腺疾病;(5)血液、免疫系统疾病;(6)急慢性感染;(7)并发严重心肝肾功能损害;(8)院内死亡或预计生存期不足 3 个月。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR) 术中收集患者部分甲状腺癌组织及对应癌旁组织,液氮冻存下研磨成末,加入赫澎(上海)生物科技有限公司提供的 Total RNA Extractor(Trizol 试剂,货号:HEP-ENGBIO-TG2516)提取总 RNA,使用翌圣生物科技(上海)股份有限公司提供的 Hifair® miRNA 1st Strand cDNA Synthesis Kit(加 A 法反转录试剂,货号:11148ES10)和 Hifair II 1st Strand cDNA Synthesis Kit(gDNA 去除逆转录试剂,货号:11121ES60)转录合成 cDNA。使用美国 ABI life2720 型 PCR 热循环仪并参考 RAPA3G SYBR Green qPCR Mix(PCR 试剂,货号:A-PJ1025)说明书进行扩增。反应体系:2×RAPA3G SYBR Green qPCR Mix 10 μ L、50×ROX 参考染料 0.4 μ L、正反向引物(10 μ mol/L)各 0.4 μ L、cDNA 0.5 μ L、双蒸水增加至 20 μ L;反应程序:95 $^{\circ}$ C 5 min 1 次,95 $^{\circ}$ C 3 min 1 次,90 $^{\circ}$ C 10 s、60 $^{\circ}$ C 40 s 40 次。miR-873-5p 正向引物 5'-GCAGGAACUUGUGUCUCCU-3',反向引物 5'-

TTTAAGGGTGACACTCGGGC-3', 产物长度 285 bp。miR-873-5p 内参 U6 正向引物 5'-GCTTCG-GCAGCACACATATACTAAAAT-3', 反向引物 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3', 产物长度 326 bp。CXCL16 正向引物 5'-ACTCAGCCAG-GCAATGGCAAC-3', 反向引物 5'-GGTATT-AGAGTCAGGTGCCAC-3', 产物长度 344 bp; CX-CL16 内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶正向引物 5'-CTG-GTCACCAGGGCTGCTTTT-3', 反向引物 5'-CAT-GAGGTCCACCACCCTGTT-3', 产物长度 268 bp。 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达。

1.2.2 结合位点预测 miR-873-5p 与 CXCL16 的结合位点通过 TargetScan: https://www.targetscan.org/vert_72/; StarBase: <https://rnasysu.com/encori/>; miRWalk: <http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/> 等在线数据库预测。

1.3 随访 甲状腺癌患者术后通过电话或门诊随访 5 年, 截止 2024 年 6 月或研究终点(死亡)。根据甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达的中位数分为高、低表达, 统计和比较 5 年总生存率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据分析。miR-873-5p、CXCL16 mRNA 呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组行 t 检验。Pearson 相关性分析 miR-873-5p 与 CXCL16 mRNA 表达的相关性, 以及 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与病理参数的相关性。Kaplan-Meier 法绘制 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 高、低表达患者生存曲线。以甲状腺癌患者生存状态为因变量, Cox 回归确定 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与甲状腺癌患者死亡的关系; 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同组织 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达比较 甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达为 0.83 ± 0.12 、 1.54 ± 0.25 , 癌旁组织表达为 1.13 ± 0.15 、 0.98 ± 0.13 , 差异有统计学意义 ($t = -18.160$, 21.089 , $P < 0.001$)。

2.2 miR-873-5p 与 CXCL16 mRNA 表达的相关性 在线数据库预测, miR-873-5p 与 CXCL16 的 3' 非翻译区 759-765 处存在结合位点, 见图 1。Pearson 相关性分析显示, 甲状腺癌组织 miR-873-5p 与 CXCL16 mRNA 表达呈负相关 ($r = -0.722$, $P < 0.001$)。见图 2。

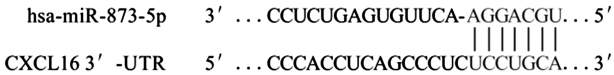


图 1 miR-873-5p 与 CXCL16 的结合位点图

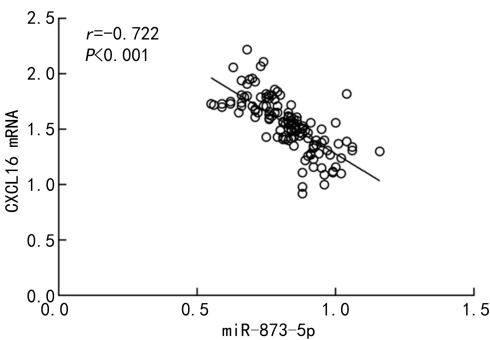


图 2 miR-873-5p 与 CXCL16 mRNA 表达的相关性

2.3 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与病理参数的相关性 Pearson 相关性分析显示, 甲状腺癌组织 miR-873-5p 表达与病理类型、TNM 分期、淋巴结转移呈负相关, CXCL16 mRNA 表达与病理类型、TNM 分期、淋巴结转移呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与病理参数的相关性($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-873-5p	<i>r</i>	<i>P</i>	CXCL16 mRNA	<i>r</i>	<i>P</i>
性别			-0.055	0.542		0.052	0.565
男	33	0.82±0.12			1.56±0.20		
女	92	0.83±0.11			1.53±0.26		
年龄(岁)			-0.135	0.132		0.103	0.254
≥55	27	0.80±0.11			1.59±0.15		
<55	98	0.84±0.12			1.53±0.26		
病理类型			-0.510	<0.001		0.593	<0.001
分化型甲状腺癌	109	0.85±0.10			1.49±0.21		
甲状腺髓样癌	9	0.76±0.10			1.83±0.04		
甲状腺低未分化癌	7	0.60±0.04			2.02±0.14		
BRAF-V600E 突变			-0.082	0.364		0.088	0.329
阳性	48	0.82±0.12			1.57±0.19		
阴性	77	0.84±0.11			1.53±0.27		
肿瘤最大径(cm)			-0.175	0.051		0.168	0.061
≥2	58	0.81±0.12			1.59±0.19		
<2 cm	67	0.85±0.11			1.50±0.28		

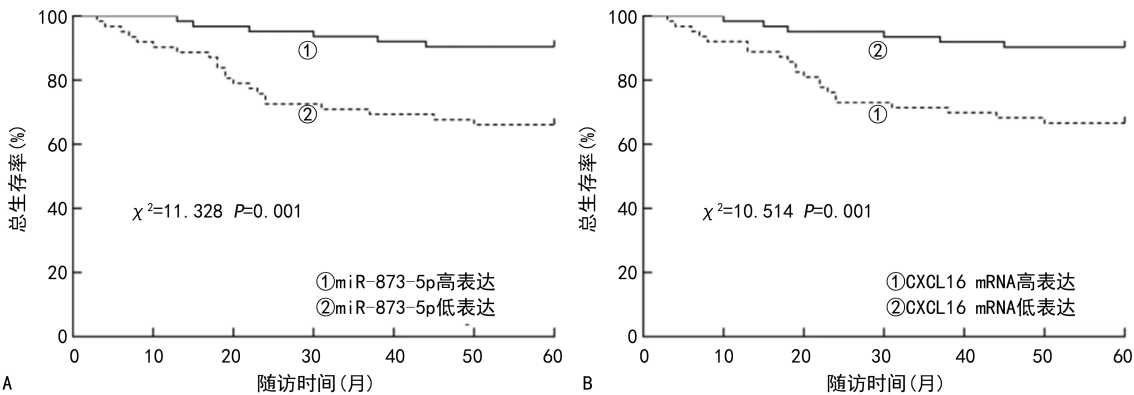
续表 1miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与病理参数的相关性($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	miR-873-5p	<i>r</i>	<i>P</i>	CXCL16 mRNA	<i>r</i>	<i>P</i>
TNM 分期							
Ⅲ~ⅣB 期	51	0.79±0.10	−0.262	0.003	1.62±0.26	0.275	0.002
I~Ⅱ 期	74	0.85±0.11			1.49±0.22		
淋巴结转移							
有	56	0.79±0.11	−0.315	<0.001	1.63±0.25	0.314	<0.001
无	69	0.86±0.11			1.47±0.22		

2.4 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 高、低表达患者生存分析 随访 5 年,125 例甲状腺癌患者死亡 27 例,无失访病例,5 年总生存率为 78.40%(98/125)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,miR-873-5p 高表达患者(≥ 0.84 ,63 例)5 年总生存率[90.48%(57/63)]高于 miR-873-5p 低表达患者(<0.84 ,62 例)5 年总生存率[66.13%(41/62)];CXCL16 mRNA 高表达患者(≥ 1.55 ,63 例)5 年总生存率[66.67%(42/63)]低于 CXCL16 mRNA 低表达患者(<1.55 ,62 例)5 年总生存率[90.32%(56/62)],差异有统计学意义($\chi^2=11.328$ 、10.514,均 $P=0.001$)。见图 3。

2.5 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与甲状腺癌患者死亡的 Cox 回归分析 以甲状腺癌患者生存状态(赋值:死亡/存活=1/0)为因变量,性别(赋值:男/

女=1/0)、年龄(赋值: ≥ 60 岁/ <60 岁=1/0)、病理类型(赋值:分化型甲状腺癌/甲状腺髓样癌/甲状腺低未分化癌=1/2/3)、BRAF-V600E 突变(赋值:阳性/阴性=1/0)、肿瘤最大径(赋值: ≥ 2 cm/ <2 cm=1/0)、TNM 分期(赋值:Ⅲ~ⅣB 期/I~Ⅱ 期=1/0)、淋巴结转移(赋值:有/无=1/0)、miR-873-5p(赋值: ≥ 0.84 / <0.84 =1/0)、CXCL16 mRNA(赋值: ≥ 1.55 / <1.55 =1/0)为自变量,将单因 Cox 回归有意义变量纳入多因素 Cox 回归模型。结果见表 2,调整混杂因素(年龄、病理类型、肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移)后,miR-873-5p ≥ 0.84 为甲状腺癌患者死亡的独立保护因素,CXCL16 mRNA ≥ 1.55 为甲状腺癌患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。



注:A 为 miR-873-5p 高、低表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线;B 为 CXCL16 mRNA 高、低表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 3miR-873-5p、CXCL16 mRNA 高、低表达患者 Kaplan-Meier 生存曲线

表 2miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与甲状腺癌患者死亡的 Cox 回归分析

变量	单因素 Cox 回归			多因素 Cox 回归		
	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
男性	1.140	0.485~2.675	0.764	—	—	—
年龄 ≥ 60 岁	2.462	1.035~5.859	0.042	1.495	0.491~4.555	0.479
病理类型 ^a	—	—	0.002	—	—	0.034
甲状腺髓样癌	4.300	1.305~14.165	0.016	4.571	0.888~23.524	0.069
甲状腺低未分化癌	8.600	2.166~34.147	0.002	4.185	1.100~15.920	0.036
BRAF-V600E 突变阳性	1.385	0.553~3.465	0.487	—	—	—
肿瘤最大径 ≥ 2 cm	2.803	1.161~6.767	0.022	3.605	0.912~17.154	0.056

续表 2 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与甲状腺癌患者死亡的 Cox 回归分析

变量	单因素 Cox 回归			多因素 Cox 回归		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
TNM 分期Ⅲ～ⅣB 期	4.028	1.656～9.799	0.002	4.921	1.412～17.154	0.012
有淋巴结转移	4.583	1.864～11.267	0.001	4.600	1.506～14.045	0.007
miR-873-5p≥0.84	0.237	0.083～0.676	0.007	0.216	0.057～0.818	0.024
CXCL16 mRNA≥1.55	3.812	1.516～9.582	0.004	4.520	1.346～15.176	0.015

注：—表示无数据；* 表示以分化型甲状腺癌作为基准类别。

3 讨 论

甲状腺癌是常见的恶性肿瘤，发病与多种因素有关,包括放射暴露、遗传因素、碘摄入量、性别、年龄和其他甲状腺疾病等,甲状腺切除或联合放射性碘治疗是甲状腺癌的主要治疗方式,通常可获得较好预后,但由于不同类型的甲状腺癌分化程度较大,甲状腺未分化癌中位生存期仅 5 个月^[11],且即使预后较好的分化型甲状腺癌也有 20%～30%的转移和碘难治性风险,面临较差的预后^[12]。

miR 是一类通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区结合来抑制 mRNA 翻译或促进其降解,从而调控癌症进程的非编码 RNA 分子,在甲状腺癌发生、进展和预后中起着关键作用^[13]。miR-873-5p 定位于人类染色体 9p21.1 区域的一个肿瘤相关 miR,如 miR-873-5p 能靶向硫氧还蛋白互作蛋白激活转化生长因子-β/Smad 信号通路,促进非小细胞肺癌细胞生长和转移^[14];能靶向锌指 E 盒结合同源蛋白 1 来抑制肝细胞癌细胞迁移和侵袭能力^[15];能靶向葡萄糖-6-磷酸脱氢酶抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭^[16]。这些研究提示 miR-873-5p 在不同癌症中发挥着不同作用。李红光等^[17]报道,上调 miR-873-5p 能靶向膜联蛋白 A2 降低甲状腺癌细胞放疗抗性,从而抑制肿瘤细胞存活。本研究结果显示,甲状腺癌组织 miR-873-5p 表达与癌旁组织表达比较,差异有统计学意义($P<0.001$);甲状腺癌组织 miR-873-5p 表达与病理类型、TNM 分期、淋巴结转移呈负相关($P<0.05$)。与文献[18-19]报道结果相符,可能是 miR-873-5p 能靶向下调卵泡抑素样 1 表达,抑制其介导的糖酵解和上皮间质转化,从而抑制甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭,以及 miR-873-5p 能靶向下调细胞周期蛋白 1 表达,抑制其与细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 形成复合物介导的细胞周期进程,从而抑制甲状腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和促进凋亡。

CXCL16 是由多种活化免疫细胞表达的一种趋化因子,能结合 C-X-C 基序趋化因子受体 6(CXCR6)吸引 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞迁移,促进炎症反应,并通过激活相关信号通路和影响肿瘤微环境促进肿瘤发生、发展^[20]。如 CXCL16 能通过结合 CXCR6 来激活蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进胃癌的发生^[21];CXCL16 在 BRAF

V600E 突变型结直肠癌中高表达,能调节肿瘤微环境中的血管生成促进肿瘤转移^[22];CXCL16 高表达能结合 CXCR6 来激活类固醇受体辅激活因子、黏附斑激酶、细胞外调节蛋白激酶 1/2、磷酸肌醇 3-激酶信号通路,促进乳腺癌细胞迁移和侵袭^[23]。这些研究提示 CXCL16 是一种促癌基因。CHO 等^[9]报道,下调 CXCL16 表达能抑制甲状腺癌细胞侵袭。本研究结果显示,甲状腺癌组织 CXCL16 mRNA 表达与癌旁组织表达比较,差异有统计学意义($P<0.001$);CXCL16 mRNA 表达与病理类型、TNM 分期、淋巴结转移呈正相关($P<0.05$)。与 CHO 等^[9]报道结果相符。其机制可能与 CXCL16 能影响肿瘤微环境中的血管生成和巨噬细胞浸润有关。CXCL16 上调可以促进 M2 型巨噬细胞在肿瘤微环境中的浸润,M2 型巨噬细胞具有促肿瘤特性,能分泌多种细胞因子和生长因子来促进肿瘤细胞增殖、存活和转移,以及 CXCL16 上调能增加 AHNK 核蛋白 2、血小板反应蛋白 2 等血管生成相关基因表达,促进肿瘤微环境中血管生成,为肿瘤细胞提供氧气和营养来促进肿瘤细胞增殖、存活和转移^[9,24]。

本研究 Kaplan-Meier 生存曲线显示,miR-873-5p 高表达患者 5 年总生存率高于 miR-873-5p 低表达患者;CXCL16 mRNA 高表达患者 5 年总生存率低于 CXCL16 mRNA 低表达患者年总生存率($P<0.05$);miR-873-5p≥0.84 为甲状腺癌患者死亡的独立保护因素,CXCL16 mRNA≥1.55 为甲状腺癌患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。这说明 miR-873-5p、CXCL16 mRNA 表达与甲状腺癌患者预后有关。与既往研究报道结果相符^[25-26]。本研究通过在线数据库预测发现,miR-873-5p 与 CXCL16 存在结合位点;Pearson 相关性分析显示,甲状腺癌组织 miR-873-5p 与 CXCL16 mRNA 表达呈负相关($P<0.05$)。WANG 等^[27]报道,上调 miR-873-5p 能靶向下调 CXCL16 抑制甲状腺癌细胞迁移和侵袭。本研究结果与这一机制相符,说明 miR-873-5p/CXCL16 轴在甲状腺癌恶性行为起着重要调控作用。未来还需通过细胞实验和动物模型进一步验证 miR-873-5p/CXCL16 轴对甲状腺癌的影响,特别是对肿瘤微环境中血管生成和免疫细胞浸润的影响,有助于明确 miR-873-5p/CXCL16 轴在甲状腺癌进展中的具体作用。

综上所述, 甲状腺癌组织 miR-873-5p、CXCL16 表达与病理参数和预后有关。但本研究仍有一些不足: 研究中样本量较小可能影响结果的统计学显著性和临床适用性; 同时, 单一检测技术可能无法全面评估 miR-873-5p 和 CXCL16 的表达和功能; 此外, 本研究缺乏对 miR-873-5p 和 CXCL16 在甲状腺癌中的具体机制深入探讨。因此未来研究中需通过增加样本量、使用更全面的实验技术, 提高研究结果的可靠性和临床应用价值。

参考文献

[1] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 中国抗癌协会甲状腺癌整合诊治指南(2022 精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(7): 325-330.

[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.

[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.

[4] 王永杰, 方小丽, 刘仕强, 等. miR-873-5p 通过靶向自噬相关基因 Beclin1 抑制肺癌细胞进展和抗血管生成的机制[J]. 解剖学研究, 2023, 45(1): 27-33.

[5] KONG P, TANG X, LIU F, et al. Astragaloside IV regulates circ_0001615 and miR-873-5p/LASP1 axis to suppress colorectal cancer cell progression[J]. Chem Biol Drug Des, 2024, 103(1): e14423.

[6] ARMOS R, BOJTOR B, PAPP M, et al. microRNA profiling in papillary thyroid cancer[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9362.

[7] ULLAH A, JIAO W, SHEN B. The role of proinflammatory cytokines and CXC chemokines (CXCL1-CXCL16) in the progression of prostate cancer: insights on their therapeutic management[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 73.

[8] CHIA T Y, BILLINGHAM L K, BOLAND L, et al. The CXCL16-CXCR6 axis in glioblastoma modulates T-cell activity in a spatiotemporal context[J]. Front Immunol, 2024, 14(1): 1331287.

[9] CHO S W, KIM Y A, SUN H J, et al. CXCL16 signaling mediated macrophage effects on tumor invasion of papillary thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(2): 113-24.

[10] KIM T H, KIM Y N, KIM H I, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma[J]. Oral Oncol, 2017, 71(1): 81-86.

[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.

[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.

[13] RUIZ-POZO V A, CADENA-ULLAURI S, GUEVARA-RAMÍREZ P, et al. Differential microRNA expression for

diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 4(10): 1139362.

[14] WANG M, DING X, FANG X, et al. Circ6834 suppresses non-small cell lung cancer progression by destabilizing ANHAK and regulating miR-873-5p/TXNIP axis[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 128.

[15] HUANG S, LIAO Z, HE X, et al. Ethanol responsive lnc171 promotes migration and invasion of HCC cells via mir-873-5p/ZEB1 axis[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 550.

[16] 王甜甜, 温媛, 郭影, 等. LncRNA LBX2-AS1 调节 miR-873-5p/G6PD 轴对胃癌细胞增殖迁移和侵袭的影响[J]. 河北医学, 2024, 30(9): 1488-1495.

[17] 李红光, 赵利红, 卢昂, 等. 环状 RNA_0023990/微小 RNA-873-5p/ANXA2 对甲状腺癌放射敏感性的影响及机制研究[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(40): 3329-3337.

[18] TAN X, ZHAO J, LOU J, et al. Hsa_circ_0058129 regulates papillary thyroid cancer development via miR-873-5p/follistatin-like 1 axis[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(5): e24401.

[19] 闫军, 李建, 赵志浩, 等. CircTP53 调节 miR-873-5p/CCND1 轴对甲状腺癌细胞增殖、凋亡和迁移侵袭的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(8): 599-604.

[20] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K, KUPNICKA P, et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3490.

[21] HAN J, FU R, CHEN C, et al. CXCL16 promotes gastric cancer tumorigenesis via ADAM10-dependent CXCL16/CXCR6 Axis and activates Akt and MAPK signaling pathways[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(10): 3285-3287.

[22] DENG W, LIU X, HUANG S, et al. CXCL16 promotes tumor metastasis by regulating angiogenesis in the tumor micro-environment of BRAF V600E mutant colorectal cancer[J]. Transl Oncol, 2024, 5(41): 101854.

[23] MIR H, KAPUR N, GALES D N, et al. CXCR6-CXCL16 axis promotes breast cancer by inducing oncogenic signaling[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(14): 3568.

[24] KIM M J, SUN H J, SONG Y S, et al. CXCL16 positively correlated with M2-macrophage infiltration, enhanced angiogenesis, and poor prognosis in thyroid cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13288.

[25] 赵奕涵, 宋亮, 胡文婷, 等. miR-873-5p 在结直肠癌中表达特征及其与患者预后相关性分析[J]. 空军军医大学学报, 2024, 45(7): 775-780.

[26] 屈云云, 李萌萌, 刘慧. 宫颈癌患者血清 CXCL16、TGF-β1 的表达及其与临床预后的关系[J]. 实验与检验医学, 2024, 42(2): 177-181.

[27] WANG Z, LIU W, WANG C, et al. miR-873-5p inhibits cell migration and invasion of papillary thyroid cancer via regulation of CXCL16[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13(1): 1037-1046.