

# 甲状腺癌组织中 DCBLD2 和 MAP4K3 的表达及与临床病理特征及预后的关系

谈玖婷, 傅聿明, 刘 婧, 张倜然 (扬州大学附属兴化市人民医院, 江苏兴化 225700)

**摘要:** 目的 探讨甲状腺癌组织中盘状蛋白含 CUB 和 LCCL 结构域 2 (discoidin CUB and LCCL domain containing 2, DCBLD2)、丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 3 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3, MAP4K3) 的表达及与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2016 年 1 月~2020 年 6 月在扬州大学附属兴化市人民医院诊治的 92 例甲状腺癌患者。采用免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检测癌组织及癌旁组织中 DCBLD2 和 MAP4K3 的表达。比较不同临床病理特征甲状腺癌患者 DCBLD2 和 MAP4K3 表达差异。Kaplan-Meier 曲线分析不同 DCBLD2 和 MAP4K3 表达患者无进展生存预后的差异。多因素 COX 分析影响甲状腺癌无进展生存预后的危险因素。结果 甲状腺癌组织中 DCBLD2 (67.39%), MAP4K3 (65.22%) 阳性率高于癌旁组织 (5.43%, 6.52%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=76.262, 68.894$ , 均  $P < 0.05$ )。癌组织中 DCBLD2 与 MAP4K3 的表达呈显著正相关 ( $r=0.742, P < 0.05$ )。TNM 分期 III~IV 期、并发淋巴结转移癌组织中 DCBLD2 的阳性率 (87.18%, 93.75%) 和 MAP4K3 的阳性率 (84.62%, 90.63%) 分别高于 I~II 期 (52.83%, 50.94%)、无淋巴结转移癌组织 (53.33%, 51.67%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=11.230 \sim 15.513$ , 均  $P < 0.05$ )。DCBLD2 阳性和阴性组患者三年无进展生存率分别为 74.19% (46/62), 93.33% (28/30)。MAP4K3 阳性和阴性组患者三年无进展生存率分别为 75.00% (45/60), 90.63% (29/32)。DCBLD2 阳性组, MAP4K3 阳性组患者三年累积无进展生存率低于 DCBLD2 阴性组、MAP4K3 阴性组, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=4.533, 4.138, P=0.033, 0.046$ )。DCBLD2 阳性 (OR=1.659,  $P=0.001$ )、MAP4K3 阳性 (OR=1.606,  $P=0.001$ )、肿瘤 TNM 分期 III~IV 期 (OR=1.766,  $P=0.001$ ) 和并发淋巴结转移 (OR=1.868,  $P=0.001$ ) 是影响甲状腺癌患者无进展生存预后的独立危险因素。结论 甲状腺癌组织中 DCBLD2 和 MAP4K3 表达升高, 两者均参与甲状腺癌的发生发展, 有助于评估甲状腺癌患者的无进展生存预后。

**关键词:** 甲状腺癌; 盘状蛋白含 CUB 和 LCCL 结构域 2; 丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 3; 无进展生存预后

中图分类号: R736.1; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 02-034-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.007

## Expression of DCBLD2 and MAP4K3 in Thyroid Cancer Tissue and Their Relationship with Clinico-pathological Features and Prognosis

TAN Jiuting, FU Yuming, LIU Jing, ZHANG Tiran (Xinghua People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Jiangsu Xinghua 225700, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of discoidin CUB and LCCL domain containing 2 (DCBLD2) and mitogen activated protein kinase kinase kinase 3 (MAP4K3) in thyroid cancer and their relationship with clinico-pathological features and prognosis. **Methods** A total of 92 patients with thyroid cancer diagnosed and treated in Xinghua People's Hospital Affiliated to Yangzhou University from January 2016 to June 2020 were selected. Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expression of DCBLD2 and MAP4K3 in thyroid cancer tissues and adjacent tissues. The expression differences of DCBLD2 and MAP4K3 in thyroid cancer patients with different clinicopathological features were compared. Kaplan-Meier curve analysis was used to analyze differences in the progression-free survival prognosis of patients with different DCBLD2 and MAP4K3 expressions. Multivariate COX analysis was used to analyze the risk factors affecting the progression-free survival prognosis of thyroid cancer. **Results** The positive rates of DCBLD2 (67.39%) and MAP4K3 (65.22%) in thyroid cancer tissues were higher than those in adjacent tissues (5.43%, 6.52%), and the differences were statistically significant ( $\chi^2=76.262, 68.894$ , all  $P < 0.05$ ). The expression of DCBLD2 was positively correlated with MAP4K3 ( $r=0.742, P < 0.001$ ). The positive rates of

**基金项目:** 江苏省非编码 RNA 基础与临床转化重点实验室课题项目 (202113): miR-451a 通过 PI3K/AKI/VEGF 信号通路参与调控甲状腺细胞增殖的分子机制研究。

**作者简介:** 谈玖婷 (1988-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 垂体疾病、糖尿病、甲状腺疾病的诊疗, E-mail: tangjiuting68453@126.com。

DCBLD2 and MAP4K3 in stage III~IV(87.18%, 84.62%) and lymph node metastatic cancer tissues(93.75%, 90.63%) were higher than those in stage I~II (52.83%, 50.94%) and non lymph node metastatic cancer tissues(53.33%, 51.67%), with statistically significant differences ( $\chi^2=11.230 \sim 15.513$ , all  $P<0.05$ ). The 3-year progression-free survival rates of DCBLD2-positive and DCBLD2-negative patients were 74.19% (46/62) and 93.33% (28/30), respectively. The 3-year progression-free survival rates of MAP4K3 positive and negative patients were 75.00% (45/60) and 90.63% (29/32), respectively. The 3-year cumulative progression-free survival rate of DCBLD2 positive group and MAP4K3 positive group was lower than that of DCBLD2 negative group and MAP4K3 negative group, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=4.533, 4.138$ ,  $P=0.033, 0.046$ ). DCBLD2 positive (OR=1.659,  $P=0.001$ ), MAP4K3 positive (OR=1.606,  $P=0.001$ ), tumor TNM stage III~IV (OR=1.766,  $P=0.001$ ) and combined lymph node metastasis (OR=1.868,  $P=0.001$ ) were independent risk factors for the progression-free survival prognosis of thyroid cancer patients. **Conclusion** The expressions of DCBLD2 and MAP4K3 were increased in thyroid cancer tissue. They are involved in the occurrence and development of thyroid cancer, which may help evaluate the progression-free survival prognosis of thyroid cancer patients.

**Keywords:** thyroid cancer; discoidin CUB and LCCL domain containing 2; mitogen activated protein kinase kinase kinase 3; progression-free survival prognosis

甲状腺癌 (thyroid cancer) 是头颈部常见的恶性肿瘤, 全球每年新发病例约 58.6 万例, 占所有癌症发病例数的 3%<sup>[1]</sup>。甲状腺癌的治疗包括手术治疗、内分泌治疗, 但术后部分患者仍会出现肿瘤复发<sup>[2]</sup>。探索能用于评估甲状腺癌患者预后的标志物, 对于个体化治疗具有重要意义。盘状蛋白含 CUB 和 LCCL 结构域 2 (discoidin CUB and LCCL domain containing 2, DCBLD2) 是一种 I 型跨膜蛋白, 结构上包括信号序列和盘状蛋白结构域, 参与血管生成、葡萄糖摄取和血栓形成等过程。研究发现, DCBLD2 在肺癌<sup>[3]</sup>、结直肠癌<sup>[4]</sup>中表达增加, 活化表皮生长因子受体通路, 诱导肿瘤无限增殖。丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 3 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3, MAP4K3) 属于丝裂原活化蛋白激酶家族成员, 能够磷酸化激活细胞信号传导中细胞分裂周期蛋白 42 等关键效应子, 促进肺癌等肿瘤细胞的增殖及迁移, 促进肿瘤进展<sup>[5-6]</sup>。目前 DCBLD2 和 MAP4K3 在甲状腺癌中的表达及临床意义尚不清楚。本研究通过检测甲状腺癌中 DCBLD2 和 MAP4K3 表达, 研究两者的临床预后价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月 ~ 2020 年 6 月扬州大学附属兴化市人民医院诊治的 92 例甲状腺癌患者。纳入标准: ①均接受甲状腺全切手术治疗, 经术后组织病理检查确诊为甲状腺癌; ②原发、初治患者; ③对本研究知情同意; ④术后均接受甲状腺激素抑制治疗。排除标准: ①妊娠期或哺乳期女性; ②伴有严重肝肾等脏器功能障碍; ③并发其它恶性肿瘤; ④并发甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下及结节性甲状腺肿等甲状腺疾病。其中, 男性 37 例, 女性 55 例; 年龄 33 ~ 73 ( $53.12 \pm 9.28$ ) 岁; 肿瘤直径:  $\leq 4$  cm 44 例,  $> 4$  cm 48 例; 病理类型:

乳头状癌 62 例, 滤泡状癌 30 例; 临床 TNM 分期 I ~ II 期 53 例, III ~ IV 期 39 例; 并发淋巴结转移 32 例; 肿瘤分化程度: 高分化 28 例, 中分化 31 例, 低分化 33 例。本研究符合医院伦理相关要求并批准通过。

1.2 仪器与试剂 石蜡切片机 (德国徕卡公司, 型号 RM2125); 免疫组织化学染色试剂盒 (北京中杉金桥公司, 型号 PV9001); DCBLD2, MAP4K3 兔单克隆抗体 (美国 Abcam 公司, 货号 ab115451, ab303612); 倒置显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 CX31)。

## 1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法检测 DCBLD2, MAP4K3 的表达: 将术中获得的部分甲状腺癌和癌旁组织用甲醛固定, 石蜡包埋。常规脱蜡, 水化, 抗原修复, DCBLD2, MAP4K3 一抗 (浓度 1 : 200) 4℃孵育 16h, 二抗 37℃孵育 1h, DAB 显色 10min, 苏木素染色 5min, 分化反蓝后脱水透明, 中性树胶封片。结果由专业的病理科医生判定, 高倍镜 (200×) 随机确定 5 个区域并计算染色细胞数。染色程度计分: 棕黄色 2 分, 淡黄色 1 分, 无色 0 分; 阳性细胞数计分:  $> 50\%$  4 分,  $25\% \sim 49\%$  3 分,  $10\% \sim 24\%$  2 分,  $0\% \sim 9\%$  1 分。阳性细胞数与染色程度计分相乘结果  $\geq 3$  分为阳性,  $\leq 2$  分为阴性。

1.3.2 随访: 采用电话、微信和门诊方式对患者进行三年随访, 随访截止至 2023 年 5 月。术后第 1 年每 3 个月 1 次, 第 2 至 3 年每 6 个月 1 次。随访内容为患者无进展生存情况。肿瘤进展定义为随访过程中患者出现肿瘤复发、转移或肿瘤相关死亡。随访终点为出现肿瘤进展或随访结束。

1.4 统计学分析 所有数据采用 SPSS26.0 软件分析。计数资料以率 (%) 描述, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。Spearman 秩相关分析 DCBLD2 与 MAP4K3 表达的

相关性。绘制 Kaplan-Meier 曲线, Log-Rank 检验比较不同 DCBLD2, MAP4K3 表达曲线间无进展生存预后的差异。COX 比例风险模型分析影响甲状腺癌无进展生存预后的因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 DCBLD2, MAP4K3 蛋白在甲状腺癌和癌旁组织中的表达 DCBLD2, MAP4K3 蛋白棕褐色

阳性染色主要位于细胞浆和细胞膜, 见图 1。癌组织中 DCBLD2 和 MAP4K3 阳性率分别为 67.39% (62/92), 65.22% (60/92), 高于癌旁组织的 5.43% (5/92), 6.52% (6/92), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=76.262, 68.894$ , 均  $P=0.001$ )。癌组织中 DCBLD2 与 MAP4K3 的表达呈显著正相关 ( $r=0.742, P<0.001$ )。

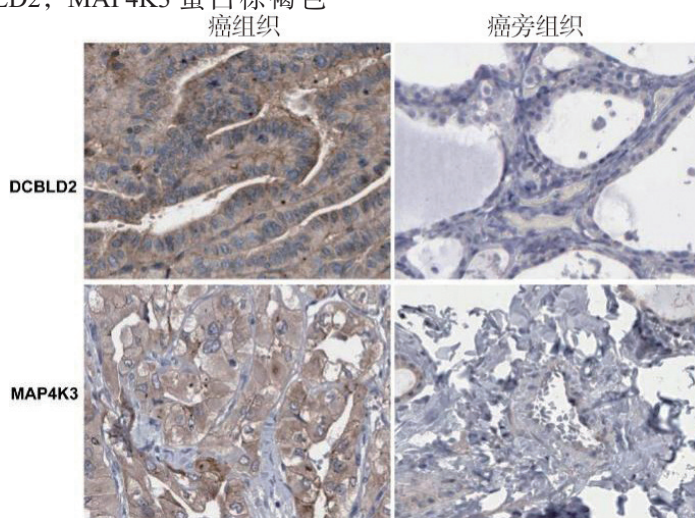


图1 癌组织和癌旁组织中 DCBLD2, MAP4K3 表达 (免疫组化, 200 $\times$ )

2.2 DCBLD2, MAP4K3 表达与临床病理特征的关系 见表 1。TNM 分期 III ~ IV 期、并发淋巴结转移癌组织中 DCBLD2, MAP4K3 阳性率高于 I ~ II

期、无淋巴结转移癌组织, 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。

表1 DCBLD2, MAP4K3 表达与甲状腺癌临床病理特征的关系 [n(%)]

类别		<i>n</i>	DCBLD2 阳性	$\chi^2$	<i>P</i>	MAP4K3 阳性	$\chi^2$	<i>P</i>
性别	男	37	24 (64.87)	0.180	0.672	23 (62.16)	0.255	0.614
	女	55	38 (69.09)			37 (67.27)		
年龄 (岁)	$\leq 60$	47	29 (61.70)	1.415	0.234	29 (61.70)	0.523	0.469
	$> 60$	45	33 (73.33)			31 (68.89)		
肿瘤直径 (cm)	$\leq 4$	44	26 (59.09)	2.644	0.104	26 (59.09)	1.395	0.238
	$> 4$	48	36 (75.00)			34 (70.83)		
病理类型	乳头状癌	62	39 (62.90)	1.743	0.187	39 (62.90)	0.449	0.503
	滤泡状癌	30	23 (76.67)			21 (70.00)		
分化程度	高分化	28	18 (64.29)	0.667	0.716	16 (57.14)	2.632	0.268
	中分化	31	20 (64.52)			19 (61.29)		
	低分化	33	24 (72.73)			25 (75.76)		
TNM 分期	I ~ II	53	28 (52.83)	12.063	0.001	27 (50.94)	11.230	0.001
	III ~ IV	39	34 (87.18)			33 (84.62)		
淋巴结转移	有	32	30 (93.75)	15.513	0.001	29 (90.63)	13.963	0.001
	无	60	32 (53.33)			31 (51.67)		

2.3 DCBLD2, MAP4K3 表达与甲状腺癌患者无进展生存预后的关系 见图 2。92 例患者随访中, 失访 1 例, 三年无进展生存率 80.43% (74/92)。DCBLD2 阳性和阴性组患者三年无进展生存率分别为 74.19% (46/62), 93.33% (28/30)。MAP4K3

阳性和阴性组患者三年无进展生存率分别为 75.00% (45/60), 90.63% (29/32)。DCBLD2 阳性组、MAP4K3 阳性组患者三年累积无进展生存率低于 DCBLD2 阴性组、MAP4K3 阴性组, 差异具有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=4.533, 4.138, P=0.033, 0.046$ )。



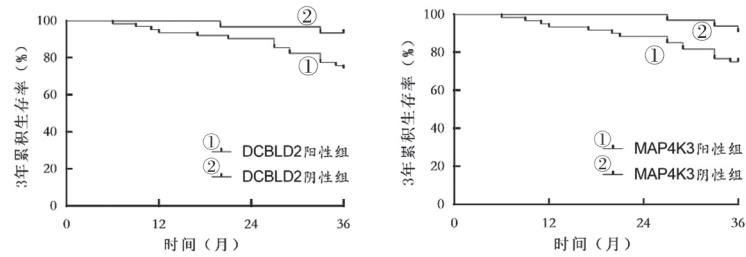


图2 甲状腺癌组织 DCBLD2, MAP4K3 表达与预后的关系

2.4 影响甲状腺癌无进展生存预后的危险因素分析 见表2。以随访中是否发生肿瘤进展为因变量(1=是, 0=否, t=时间), 以甲状腺癌患者各临床病理特征和 DCBLD2, MAP4K3 表达为自变量,

结果 DCBLD2 阳性、MAP4K3 阳性、TNM 分期 III ~ IV 期和并发淋巴结转移是影响甲状腺癌患者无进展生存预后的独立危险因素。

表2 影响甲状腺癌无进展生存预后的多因素 COX 回归分析

类别	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
性别	1=男, 0=女	0.246	0.208	1.399	0.348	1.279	0.851 ~ 1.923
年龄(岁)	1=>60, 0= $\leq$ 60	0.378	0.251	2.268	0.261	1.461	0.892 ~ 2.387
肿瘤直径(cm)	1=>4, 0= $\leq$ 4	0.171	0.160	1.142	0.457	1.186	0.867 ~ 1.624
病理类型	1=滤泡状癌, 0=乳头状癌	0.279	0.214	1.700	0.303	1.322	0.869 ~ 2.011
分化程度	1=低分化, 0=高中分化	0.215	0.208	1.068	0.745	1.240	0.825 ~ 1.864
TNM 分期	1=III ~ IV, 0=I ~ II	0.569	0.186	9.358	0.000	1.766	1.227 ~ 2.543
淋巴结转移	1=有, 0=无	0.625	0.176	12.611	0.000	1.868	1.323 ~ 2.638
DCBLD2	1=阳性, 0=阴性	0.566	0.232	6.694	0.000	1.659	1.119 ~ 2.576
MAP4K3	1=阳性, 0=阴性	0.474	0.191	6.159	0.000	1.606	1.105 ~ 2.336

### 3 讨论

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤, 我国发病率为 14.65/10 万, 其发病率有不断升高的趋势<sup>[7]</sup>。甲状腺癌的病理类型以分化型最为常见, 包括乳头状癌和滤泡状癌, 占有所有类型的 95% 以上。目前甲状腺癌患者总体预后良好, 但部分并发淋巴结转移等不良临床病理特征的高危患者, 肿瘤仍可发生复发转移, 导致不良预后<sup>[8]</sup>。探索能评估甲状腺癌预后的肿瘤标志物, 对于指导临床诊治, 具有重要临床意义。

DCBLD2 编码基因位于人类 3 号染色体, DCBLD2 蛋白定位于细胞膜和胞质中, 其作为一种跨膜蛋白, 具有两个 Cub 和盘状蛋白结构域, 参与轴突引导和血管生成过程<sup>[9]</sup>。研究表明, 在肺癌、胰腺癌等恶性肿瘤中 DCBLD2 表达上调, 并通过促进肿瘤血管生成, 导致肿瘤的发生、发展和肿瘤转移<sup>[10-11]</sup>。本研究中, 甲状腺癌组织中 DCBLD2 表达上调, 提示 DCBLD2 可能参与甲状腺癌的肿瘤发生。甲状腺癌中 DCBLD2 的表达受微小 RNA 的转录后水平调控。有学者报道, 甲状腺癌中 miRNA-451a 表达下调, 导致其下游靶点 DCBLD2 mRNA 的稳定性增加, DCBLD2 的过度表达激活癌基因 AKT1 的表达, 促进肿瘤恶性增殖, 抑制细胞凋亡<sup>[12]</sup>。有研究表明, 结直肠癌中 DCBLD2 的过度表达能够激活 Jaccus 相关激酶/信号传导与转

录激活因子 3 通路, 诱导肿瘤细胞上皮-间充质转化, 增强肿瘤细胞的侵袭和远处肺转移能力<sup>[4]</sup>。本研究中, DCBLD2 表达与不良临床病理特征有关, 提示 DCBLD2 促进甲状腺癌肿瘤进展。有学者报道, DCBLD2 能够促进肿瘤微环境中肿瘤相关成纤维细胞及髓源性抑制细胞的浸润, 上调程序性死亡因子 1 等免疫抑制因子的表达, 促进肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展<sup>[10]</sup>。有研究表明, DCBLD2 通过磷酸化激活海马糖原合成酶激酶 3 $\beta$ , 促进  $\beta$ -连环蛋白磷酸化后进入细胞核, 诱导肿瘤细胞上皮间质转化, 导致肿瘤的局部侵袭和远处转移<sup>[13]</sup>。因此, 甲状腺癌中 DCBLD2 的过度表达促进肿瘤的发生发展, 是潜在的预后相关生物标志物。本研究中, DCBLD2 阳性表达的甲状腺癌患者预后较差, 提示 DCBLD2 表达有助于评估患者临床预后。分析其原因, DCBLD2 阳性表达的甲状腺癌肿瘤恶性程度高, 肿瘤细胞容易发生侵袭和转移, 术中微小转移病灶难以彻底清除, 增加肿瘤术后发生复发风险<sup>[14]</sup>。临床医生参考 DCBLD2 的表达情况, 可对甲状腺癌患者预后进行评估, 指导临床诊治。

MAP4K3 也称为生发中心激酶样激酶, 属于丝裂原活化蛋白激酶家族成员, 参与蛋白激酶 C, C-Jun 末端激酶及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物的激活, 与自身免疫性疾病、病毒感染及恶性肿瘤等疾病密切相关<sup>[15-16]</sup>。本研究中, 甲状腺癌组织中

MAP4K3 表达明显上调,提示 MAP4K3 可能参与甲状腺癌的肿瘤发生。研究表明,miRNA-98-5p 能够靶向结合 MAP4K3 的 3' 非翻译区的 1056-1063 位点,靶向抑制 MAP4K3 的表达,肺癌等肿瘤中均观察到 miRNA-98-5p 的表达减少,导致 MAP4K3 的表达增加,MAP4K3 的表达能够进一步磷酸化激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路中细胞外信号调节激酶 1/2, c-Jun 氨基末端激酶和 p38 的表达,促进肿瘤细胞的过度增殖<sup>[17-18]</sup>。本研究中,MAP4K3 表达与甲状腺癌患者不良临床病理特征有关,提示 MAP4K3 参与促进甲状腺癌的肿瘤进展。分析其机制,MAP4K3 能够与组蛋白去乙酰化酶 1 相互作用,抑制肝脏激酶 B1 的活化,激活人类哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1,促进肿瘤细胞侵袭、迁移的发生,导致肿瘤恶性进展<sup>[19]</sup>。另有学者报道,肺癌中 MAP4K3 能够与定位于迁移细胞的前缘丝状足和片状足中的含有 IQ 模体的 Ras GTP 酶活化蛋白 1 相互作用,磷酸化激活细胞分裂周期蛋白 42,促进肿瘤细胞迁移和侵袭,导致肿瘤淋巴转移及血行转移的发生<sup>[5]</sup>。本研究中,MAP4K3 阳性是甲状腺癌患者不良预后的独立危险因素,提示 MAP4K3 是新的评估甲状腺癌患者预后的肿瘤标志物。笔者分析,MAP4K3 阳性表达的甲状腺癌细胞的增殖和转移能力强,术中有残留微小转移肿瘤病灶的风险,造成术后肿瘤复发。另外,MAP4K3 还能够增强肿瘤细胞对化疗治疗的耐药性,降低术后辅助治疗的有效性,导致肿瘤术后进展的发生。有学者报道,甲状腺癌中 MAP4K3 的表达能够上调 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶信号通路,促进肿瘤细胞中 P-糖蛋白、多药耐药基因等耐药相关蛋白的表达,增强甲状腺癌肿瘤细胞对术后辅助治疗的耐药性<sup>[20]</sup>。

本研究中 DCBLD2 与 MAP4K3 的表达呈显著正相关,表明两者在甲状腺癌中可能发挥协同促癌的生物学效应。研究发现,膀胱癌中神经菌毛素-1 能够通过上调 DCBLD2 的表达,激活丝裂原活化蛋白激酶信号传导,上调 MAP4K3 的表达,促进肿瘤细胞周期、细胞迁移以及新生血管形成<sup>[9]</sup>。但 DCBLD2 与 MAP4K3 在甲状腺癌中的具体作用机制尚不明确,有待今后进行深入研究。

综上所述,甲状腺癌组织中 DCBLD2, MAP4K3 表达上调,两者与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,均参与甲状腺癌的发生发展过程,是新的甲状腺癌肿瘤标志物。DCBLD2 阳性、MAP4K3 阳性、肿瘤 TNM 分期 III ~ IV 期、并发淋巴结转移是影响甲状腺癌患者预后的独立危险因素。但本研究也存在局限,研究样本量较小,随访时限较短,有待今后扩大样本量、延长随访时间进行深入的研究。

## 参考文献:

- [1] SEIB C D, SOSA J A. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer[J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2019, 48(1): 23-35.
- [2] 王永斌,邓智勇,肖世闻,等.分化型甲状腺癌术后抑制状态下血清甲状腺球蛋白水平检测的临床诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5): 133-134, 138. WANG Yongbin, DENG Zhiyong, XIAO Shiwen, et al. Clinical value of serumnon-stimulated thyroglobulin(ns-tg) in differentiated thyroid cancer (DTC) patients in after thyroidectomy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5): 133-134, 138.
- [3] MAI U T H E D A, P R A K H O N G C H E E P O, C H A N V O R A C H O T E P. Microarray-based analysis of genes, transcription factors, and epigenetic modifications in lung cancer exposed to nitric oxide[J]. *Cancer Genomics & Proteomics*, 2020, 17(4): 401-415.
- [4] HE Jie, HUANG Hongli, DU Yanlei, et al. Association of DCBLD2 upregulation with tumor progression and poor survival in colorectal cancer[J]. *Cellular Oncology (Dordrecht)*, 2020, 43(3): 409-420.
- [5] CHUANG H C, CHANG C C, TENG C F, et al. MAP4K3/GLK promotes lung cancer metastasis by phosphorylating and activating IQGAP1[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(19): 4978-4993.
- [6] CHUANG H C, TAN T H. MAP4K3/GLK in autoimmune disease, cancer and aging[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2019, 26(1): 82.
- [7] 张新洲,刘劲松,许娴,等.2005~2016 年中国甲状腺癌发病和死亡趋势分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(24): 1725-1733. ZHANG Xinzhou, LIU Jinsong, XU Xian, et al. Trends of thyroid cancer incidence and mortality in China from 2005 to 2016[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2022, 29(24): 1725-1733.
- [8] 徐志勇,马晓良.甲状腺癌患者术后复发风险预测的列线图模型建立[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2021, 35(1): 35-40. XU Zhiyong, MA Xiaoliang. Establishment of a nomogram model for predicting the risk of postoperative recurrence in patients with thyroid cancer[J]. *Practical Oncology Journal*, 2021, 35(1): 35-40.
- [9] DONG Yang, MA Weiming, SHI Zhenduo, et al. Role of NRP1 in bladder cancer pathogenesis and progression[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 685980.
- [10] XIE Pan, LIU Junyan, YAN Han, et al. Pan-cancer analyses identify DCBLD2 as an oncogenic, immunological, and prognostic biomarker[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 950831.
- [11] FENG Zengyu, LI Kexian, WU Yulian, et al. Transcriptomic profiling identifies DCBLD2 as a diagnostic and prognostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 659168.
- [12] TAN Jiuting, LI Chunpu, REN Lijue, et al. MiR-451a suppresses papillary thyroid cancer cell proliferation and invasion and facilitates apoptosis through targeting DCBLD2 and AKT1[J]. *Molecular and Cellular Probes*, 2022, 66: 101863.

(下转第 67 页)

- HUIZINGA T W J, et al. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2018, 14(1): 32-41.
- [14] KALLURI R, LEBLEU V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [15] PEGTEL D M, GOULD S J. Exosomes[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2019, 88: 487-514.
- [16] 王路, 叶莎, 韩霞, 等. 循环外泌体 miRNA 检测对肝细胞癌临床诊断效能的 Meta 分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(4): 59-63.
- WANG Lu, YE Sha, HAN Xia, et al. Meta-analysis of the diagnostic value of circulating exosomes miRNA detection for hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4): 59-63.
- [17] MIRZAEI R, ZAMANI F, HAJIBABA M, et al. The pathogenic, therapeutic and diagnostic role of exosomal microRNA in the autoimmune diseases [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2021, 358: 577640.
- [18] 刘蕾, 赵鹏, 张军, 等. 急性心肌梗死患者血浆外泌体 miR-21-3p/PTEN/AKT 表达水平及诊断价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 118-122.
- LIU Lei, ZHAO Peng, ZHANG Jun, et al. Serum exosomal miR-21-3p/PTEN/AKT expression and diagnostic value in patients with acute myocardial infarction[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5): 118-122.
- [19] SUH J H, JOO H S, HONG E B, et al. Therapeutic application of exosomes in inflammatory diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(3): 1144.
- [20] MUCIENTES A, LISBONA J M, MENA-VÁZQUEZ N, et al. MiRNA-mediated epigenetic regulation of treatment response in RA patients-a systematic review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(21): 12989.
- [21] CONIGLIARO P, TRIGGIANESE P, DE MARTINO E, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2019, 18(7): 706-713.
- [22] PENG Xiaole, WANG Qing, LI Wenming, et al. Comprehensive overview of microRNA function in rheumatoid arthritis[J]. *Bone Res*, 2023, 11(1): 8.
- [23] LIU Rui, JIANG Chunbo, LI Jingjing, et al. Serum-derived exosomes containing NEAT1 promote the occurrence of rheumatoid arthritis through regulation of miR-144-3p/ROCK2 axis [J]. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2021, 12: 2040622321991705.
- [24] ZHOU Guozhu, LI Yuwei, NI Jianping, et al. Role and mechanism of miR-144-5p in LPS-induced macrophages[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 19(1): 241-247.
- [25] LIU Yingjie, PENG Jun, XIONG Xiaochuan, et al. Tofacitinib enhances IGF1 via inhibiting STAT6 transcriptionally activated-miR-425-5p to ameliorate inflammation in RA-FLS[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2022, 477(10): 2335-2344.
- [26] YANG Dongbin, ZHANG Weihong, ZHANG Huanyun, et al. Progress, opportunity, and perspective on exosome isolation - efforts for efficient exosome-based theranostics[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3684-3707.
- [27] LAI J J, CHAU Z L, CHEN Shengyou, et al. Exosome processing and characterization approaches for research and technology development[J]. *Advanced Science (Weinh)*, 2022, 9(15): e2103222.
- 收稿日期: 2023-06-22  
修回日期: 2023-11-03

(上接第38页)

- [13] CHEN Xiaosu, LÜ Yajing, XU Kejia, et al. DCBLD2 mediates epithelial-mesenchymal transition-induced metastasis by cisplatin in lung adenocarcinoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1403.
- [14] CHEN Hualin, YANG Wenjie, LI Yingjie, et al. Leveraging a disulfidptosis-based signature to improve the survival and drug sensitivity of bladder cancer patients[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1198878.
- [15] HSU C L, LEE E X, GORDON K L, et al. MAP4K3 mediates amino acid-dependent regulation of autophagy via phosphorylation of TFEB[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 942.
- [16] CHUANG H C, HSUEH C H, HSU P M, et al. SARS-CoV-2 spike protein enhances MAP4K3/GLK-induced ACE2 stability in COVID-19[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2022, 14(9): 15904-15914.
- [17] WANG Ziquan, HAN Zhengxiang, ZHANG Lansheng, et al. MicroRNA-98-5p regulates the proliferation and apoptosis of A549 cells by targeting MAP4K3[J]. *Oncology Letters*, 2019, 18(4): 4288-4293.
- [18] ZHUANG Qingyang, HUANG Zhangzhou, ZHUANG Wu, et al. Knockdown of circ-RAD23B inhibits non-small cell lung cancer progression via the miR-142-3p/ MAP4K3 axis[J]. *Thoracic Cancer*, 2022, 13(5): 750-760.
- [19] BRANCH M R, HSU C L, OHNISHI K, et al. MAP4K3 inhibits sirtuin-1 to repress the LKB1-AMPK pathway to promote amino acid-dependent activation of the mTORC1 complex[J]. *Life Science Alliance*, 2023, 6(8): e202201525.
- [20] LIU Fangzhou, YIN Rong, CHEN Xinyuan, et al. Over-expression of miR-206 decreases the euthyrox-resistance by targeting MAP4K3 in papillary thyroid carcinoma[J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2019, 114: 108605.
- 收稿日期: 2023-09-09  
修回日期: 2023-11-13