

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.011

甲状腺乳头状癌组织微小 RNA-93-5p、微小 RNA-98-5p 表达与临床病理特征和增殖、侵袭基因表达的关系研究*

刘格¹ 龙燕¹ 黄学阳^{2Δ} 林鸿国² 傅强²

(1 广州中医药大学第二临床医学院 广东 广州 510000; 2 广东省中医院外三科 广东 广州 510000)

摘要 目的: 研究甲状腺乳头状癌(PTC)组织微小核糖核酸-93-5p(miR-93-5p)、微小 RNA-98-5p(miR-98-5p)表达与临床病理特征和增殖、侵袭基因表达的关系。**方法:** 选取 2020 年 10 月到 2023 年 10 月在广东省中医院行手术切除的 PTC 患者 153 例作为研究对象, 收集术中切除的癌组织以及癌旁组织。检测并比较癌组织与癌旁组织 miR-93-5p、miR-98-5p 及增殖基因、侵袭基因 mRNA 表达水平, 分析 miR-93-5p 及 miR-98-5p 表达与 PTC 患者临床病理特征的关系。利用 Pearson 法分析 miR-93-5p、miR-98-5p 表达水平与增殖基因、侵袭基因 mRNA 表达的相关性。**结果:** 癌组织的 miR-93-5p 表达水平较癌旁组织更高, miR-98-5p 表达水平较癌旁组织更低($P<0.05$)。miR-93-5p 高表达 PTC 患者 TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移及低分化的比例较 miR-93-5p 低表达 PTC 患者更高($P<0.05$)。miR-98-5p 低表达 PTC 患者 TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移及低分化的比例较 miR-98-5p 高表达 PTC 患者更高($P<0.05$)。癌组织的增殖基因程序性细胞死亡因子 4(PDCD4)及蛋白磷酸酶 4 调节亚基(PP4R1)水平较癌旁组织更低($P<0.05$), 侵袭基因金属蛋白酶 9(ADAM9)及 Bcl-6 共抑制因子样蛋白(BCORL1)水平较癌旁组织更高($P<0.05$)。Pearson 法分析结果显示, miR-93-5p 表达与增殖基因 PDCD4 及 PP4R1 表达水平呈负相关, 与侵袭基因 ADAM9 及 BCORL1 表达水平呈正相关。miR-98-5p 表达水平与增殖基因 PDCD4 及 PP4R1 水平呈正相关, 与侵袭基因 ADAM9 及 BCORL1 表达水平呈负相关。**结论:** PTC 患者癌组织 miR-93-5p 表达升高, miR-98-5p 表达降低, 与 TNM 分期、淋巴结转移及分化程度等临床病理特征有关, 还可促进 PTC 癌细胞增殖、侵袭。

关键词: 甲状腺乳头状癌; miR-93-5p; miR-98-5p; 病理特征; 增殖基因; 侵袭基因

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)12-2264-05

Study on the Relationship between the Expression of microRNA-93-5p and microRNA-98-5p in Papillary Thyroid Carcinoma and Clinicopathological Features, Proliferation and Invasion Gene Expression*

LIU Ge¹, LONG Yan¹, HUANG Xue-yang^{2Δ}, LIN Hong-guo², FU Qiang²

(1 The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China;

2 Third Department of Surgery, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the expression of microRNA-93-5p (miR-93-5p) and microRNA-98-5p (miR-98-5p) in papillary thyroid carcinoma (PTC) and clinicopathological features, proliferation and invasion gene expression. **Methods:** 153 PTC patients who were underwent surgical resection in Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from October 2020 to October 2023 were selected as the research objects, and the intraoperatively resected cancer tissues and adjacent tissues were collected. The expression levels of miR-93-5p, miR-98-5p, proliferation gene and invasion gene mRNA in cancer tissues and adjacent tissues were detected and compared, and the relationship between the expression of miR-93-5p and miR-98-5p and the clinicopathological features of PTC patients were analyzed. The correlation between the expression levels of miR-93-5p and miR-98-5p and the mRNA expression of proliferation genes and invasion genes were analyzed by Pearson method. **Results:** The expression level of miR-93-5p in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the expression level of miR-98-5p was lower than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The proportion of TNM stage III~IV, lymph node metastasis and poor differentiation in PTC patients with high expression of miR-93-5p were higher than those in PTC patients with low expression of miR-93-5p ($P<0.05$). The proportion of TNM stage III~IV, lymph node metastasis and poor differentiation in PTC patients with low expression of miR-98-5p were higher than those in PTC patients with high expression of miR-98-5p ($P<0.05$). The levels of proliferation gene programmed cell death factor 4 (PDCD4) and protein phosphatase 4 regulatory subunit (PP4R1) in cancer tissues were lower than those in adjacent tissues ($P<0.05$), and the levels of invasion gene

* 基金项目: 广东省中医药局科研项目(20191147); 广东省中医药局科研项目(20232033)

作者简介: 刘格(1997-), 女, 在读硕士研究生, 从事甲状腺、血管外科方向的研究, E-mail: 13760907003@163.com

Δ 通讯作者: 黄学阳(1968-), 男, 硕士研究生, 主任医师, 从事甲状腺、血管外科方向的研究, E-mail: Wkhxy@126.com

(收稿日期: 2024-01-09 接受日期: 2024-01-30)

metalloprotease disintegrin 9(ADAM9) and Bcl-6 co-inhibitor-like protein(BCORL1) were higher than those in adjacent tissues ($P<0.05$). Pearson analysis showed that, the expression of miR-93-5p was negatively correlated with the expression levels of proliferation genes PDCD4 and PP4R1, and positively correlated with the expression levels of invasion genes ADAM9 and BCORL1. The expression level of miR-98-5p was positively correlated with the levels of proliferation genes PDCD4 and PP4R1, and negatively correlated with the expression levels of invasion genes ADAM9 and BCORL1. **Conclusion:** The expression of miR-93-5p in cancer tissues of PTC patients is increase, and the expression of miR-98-5p is decrease, which are relate to clinicopathological features such as TNM stage, lymph node metastasis and differentiation degree, and can also promote the proliferation and invasion of PTC cancer cells.

Key words: Papillary thyroid carcinoma; miR-93-5p; miR-98-5p; Clinicopathological features; Proliferation gene; Invasion gene

Chinese Library Classification(CLC): R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)12-2264-05

前言

甲状腺癌为临床高发的内分泌肿瘤,其致病因素复杂,碘缺乏、辐射以及家族因素等多种因素均可导致甲状腺癌的发生,其中甲状腺乳头状癌(PTC)较为常见,约占甲状腺癌的90%^[1]。PTC恶性程度低,但仍存在部分患者经治疗后会出现复发或转移^[2]。因此,探寻与PTC疾病进展相关的生物标志物对临床治疗方案的制定具有重要意义。临床研究发现,增殖基因以及侵袭基因异常表达参与PTC的疾病发生及病情发展^[3,4]。有报道证实,微小核糖核酸-93-5p(miR-93-5p)与增殖基因以及侵袭基因密切相关,其能够调控增殖基因以及侵袭基因参与到肿瘤疾病的发生发展,miR-98-5p也可通过调控肿瘤细胞的增殖与侵袭参与肿瘤的发生发展^[5,6]。本文通过探讨PTC癌组织miR-93-5p、miR-98-5p表达与临床病理特征和增殖基因、侵袭基因表达的关系,旨在为临床PTC的治疗提供数据支持。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取2020年10月到2023年10月在广东省中医院行手术切除的PTC患者153例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识2016版》的有关诊断标准^[7];(2)经术后病理学检查确诊;(3)年龄18岁及其以上;(4)患者或其家属均知情此次研究,并已签署同意书;(5)接受甲状腺全切除术或次切除术;(6)初诊患者。排除标准:(1)既往存在甲状腺手术史;(2)有凝血或免疫功能异常者;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)合并严重的心肝肾等脏器功能障碍;(5)合并全身感染类病症;(6)术前未接受任何抗肿瘤治疗;(7)临床资料不完整;(8)合并桥本甲状腺炎、甲状腺弥漫性病变等其他甲状腺疾病。153例PTC患者中男35例,女118例;年龄25~78岁,平均(46.27±4.31)岁;TNM分期:I~II期94例,III~IV期59例;淋巴结转移:有67例,无86例;分化程度:低分化57例,中高分化96例。本研究已得到广东省中医院医学伦理委员会的审批通过。

1.2 miR-93-5p、miR-98-5p以及增殖、侵袭基因mRNA表达检测

收集PTC患者术中切除的癌灶组织以及癌旁组织(距离癌组织距离>2cm)。利用TRIzol法提取将癌组织以及癌旁组织中的总RNA,按TaKaRa逆转录试剂盒说明将总RNA逆转录为cDNA。通过荧光定量聚合酶链式反应进行扩增。反应体系均为10 μL,设置反应条件:① 95℃下计15 min;② 94℃下计

15 s;③ 55℃下计30 s;④ 70℃下计30 s。总计40个循环。将U6用作内参,通过 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算miR-93-5p、miR-98-5p以及增殖基因程序性细胞死亡因子4(PDCD4)和蛋白磷酸酶4调节亚基(PP4R1)及侵袭基因金属蛋白酶解离素9(ADAM9)和Bcl-6共抑制因子样蛋白(BCORL1)相对表达量。引物序列如下:(1)miR-93-5p上游引物序列:5'-GAAGATCTACTTCACTGAGAGGGTGGT-3',下游引物序列:5'-CGGAATTCACCAGACCCTTTTGAACGCC-3'。(2)miR-98-5p上游引物序列:5'-TGAGGTAGTAGTTTGTGCTGTT-3',下游引物序列:5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3'。(3)PDCD4上游引物序列:5'-CCTGGATACCGCAGCTAGGA-3',PDCD4下游引物序列:5'-GCGGCGCAATACGAATGCC-3'。(4)PP4R1上游引物序列:5'-ACAAACATATGAGTCAGATGGC-3',PP4R1下游引物序列:5'-ACTGGAGAAACATGTGCGAGG-3'。(5)ADAM9上游引物序列:5'-CGTAGACAAGGAAAGGTATGAC-3',ADAM9下游引物序列:5'-CCAAGTAGTTTGCCAGGAG-3'。(6)BCORL1上游引物序列:5'-GACCGACATCCTGAACATCC-3',BCORL1下游引物序列:5'-ATAGGACAGCAGGAGCCAGA-3'。(7)U6上游引物序列:5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3',U6下游引物序列:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。上述引物的设计、合成均由天根生化科技(北京)有限公司完成。

1.3 统计学方法

采用SPSS23.0软件分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布,采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。Pearson法分析miR-93-5p及miR-98-5p表达水平与增殖基因、侵袭基因mRNA表达的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织与癌旁组织miR-93-5p、miR-98-5p表达水平对比

癌组织miR-93-5p表达水平较癌旁组织更高,miR-98-5p表达水平较癌旁组织更低($P<0.05$),见表1。

2.2 miR-93-5p、miR-98-5p表达水平与PTC患者临床病理特征的关系

miR-93-5p及miR-98-5p表达水平以均值分为高低表达。miR-93-5p高表达PTC患者TNM分期III~IV期、有淋巴结转移及低分化的比例较miR-93-5p低表达PTC患者更高($P<0.05$)。miR-98-5p低表达PTC患者TNM分期III~IV期、有淋巴结转移及低分化的比例较miR-98-5p高表达PTC患者更高($P<0.05$)。

miR-93-5p、miR-98-5p 表达水平与 PTC 患者性别、年龄和 BMI 无关($P>0.05$),见表 2。

表 1 癌组织与癌旁组织 miR-93-5p、miR-98-5p 表达水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of miR-93-5p and miR-98-5p expression levels between cancer tissues and adjacent tissues($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-93-5p	miR-98-5p
Cancer tissues	153	1.83± 0.55	0.47± 0.15
Adjacent tissues	153	1.12± 0.37	1.03± 0.33
t	-	13.249	19.109
P	-	0.000	0.000

表 2 miR-93-5p、miR-98-5p 表达水平与 PTC 患者临床病理特征的关系 [n(%)]

Table 2 Relationship between the expression levels of miR-93-5p and miR-98-5p and the clinicopathological features of PTC patients [n(%)]

Clinicopathological features	miR-93-5p		χ^2	P	miR-98-5p		χ^2	P
	Low expression (n=59)	High expression (n=94)			Low expression (n=92)	High expression (n=61)		
Gender			0.039	0.844			0.411	0.521
Male	13(22.03)	22(23.40)			20(21.74)	16(26.23)		
Female	46(77.97)	72(76.60)			72(78.26)	45(73.77)		
Age(years)			0.713	0.398			0.314	0.575
≥45	34(57.63)	48(51.06)			51(55.43)	31(50.82)		
<45	25(42.37)	46(48.94)			41(44.57)	30(49.18)		
BMI(kg/m ²)			0.017	0.896			0.251	0.616
≥24	27(45.76)	42(44.68)			43(46.74)	26(42.62)		
<24	32(54.24)	52(55.32)			49(53.26)	35(57.38)		
TNM stage			16.081	0.000			15.279	0.000
I~II	48(81.36)	46(48.94)			45(48.91)	49(80.33)		
III~IV	11(18.64)	48(51.06)			47(51.09)	12(19.67)		
Lymph node metastasis			10.845	0.001			20.750	0.000
Yes	16(27.12)	51(54.26)			46(50.00)	21(34.43)		
No	43(72.88)	43(44.79)			46(50.00)	40(65.57)		
Differentiation degree			7.526	0.006			11.031	0.001
Poor differentiation	14(23.73)	43(45.74)			44(47.83)	13(21.31)		
Medium to high differentiation	45(76.27)	51(54.26)			48(52.17)	48(78.69)		

2.3 癌组织与癌旁组织增殖基因、侵袭基因 mRNA 表达比较 低($P<0.05$),侵袭基因 ADAM9 及 BCORL1 水平较癌旁组织更高($P<0.05$),见表 3。

表 3 癌组织与癌旁组织增殖基因、侵袭基因 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of mRNA expression of proliferation genes and invasion genes in cancer tissues and adjacent tissues($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Proliferation genes		Invasion genes	
		PDCD4	PP4R1	ADAM9	BCORL1
Cancer tissues	153	69.84± 7.25	80.26± 10.33	123.51± 16.37	108.47± 15.46
Adjacent tissues	153	93.15± 9.03	98.47± 11.49	101.36± 12.34	97.35± 14.12
t	-	24.898	14.578	13.365	6.569
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 miR-93-5p、miR-98-5p 表达水平与增殖基因、侵袭基因 mRNA 表达的相关性分析

Pearson 法分析结果显示,miR-93-5p 表达水平与增殖基因 PDCD4 及 PP4R1 表达水平呈负相关,与侵袭基因 ADAM9 及

BCORL1 表达水平呈正相关。miR-98-5p 表达水平与增殖基因 PDCD4 及 PP4R1 表达水平呈正相关,与侵袭基因 ADAM9 及 BCORL1 表达水平呈负相关,见表 4。

表 4 miR-93-5p、miR-98-5p 表达水平与增殖基因、侵袭基因 mRNA 表达的相关性分析(r, P)

Table 4 Correlation analysis of miR-93-5p and miR-98-5p expression levels with mRNA expression of proliferation genes and invasion genes(r, P)

Projects	PDCD4	PP4R1	ADAM9	BCORL1
miR-93-5p	(-0.625, 0.002)	(-0.643, 0.003)	(0.702, 0.000)	(0.711, 0.000)
miR-98-5p	(0.688, 0.001)	(0.725, 0.000)	(-0.616, 0.003)	(-0.672, 0.001)

3 讨论

PTC 在我国具有较高发病率以及死亡率,一直以来均受到社会各界密切关注。该病主要起源为甲状腺内的滤泡上皮细胞,临床对于其治疗通常选择手术切除方式。通过对患者病灶进行切除,可以抑制肿瘤细胞进一步发生增殖及转移等,进而获得更长生存时间,并改善预后情况,但 PTC 术后仍存在一定几率的复发和转移^[89]。相关研究指出,基因表达情况可有效体现肿瘤组织实际恶性程度,增殖基因和侵袭基因在 PTC 发生发展中具有一定的作用^[90]。临床可通过对患者癌灶组织进行基因检测,根据其表达量寻找肿瘤发展机制,为靶向治疗提供可靠临床依据。

恶性肿瘤形成过程十分复杂,受到多种因素和多种基因参与共同作用^[11,12]。微小 RNA 通常指由 19~25 个指定核苷酸序列所形成的 RNA,其均为短链且非编码类型。微小 RNA 能够与靶基因相结合,进而影响 RNA 正常转录以及蛋白翻译等活动。miR-93-5p 及 miR-98-5p 均属于微小 RNA 的成员^[13,14],其中 miR-93-5p 对于癌细胞增殖及其凋亡等均起到关键生物学作用。例如,其有助于宫颈癌细胞快速增长,并干扰自然杀伤类型细胞发挥杀伤功能,同时其还在包括肝癌、骨癌在内的多种类型癌症组织中呈异常表达状态^[15]。另有相关报道证实,miR-98-5p 与甲状腺癌的关系十分紧密,并与此病的严重程度具有一定的关联^[16]。且 miR-93-5p、miR-98-5p 在肿瘤疾病中可发挥出重要的调控增殖及侵袭的作用^[17,18]。本研究结果显示,癌组织的 miR-93-5p 表达水平较癌旁组织更高,miR-98-5p 表达水平较癌旁组织更低,提示 miR-93-5p、miR-98-5p 可能参与了 PTC 的发生发展。本研究结果还显示,miR-93-5p 高表达者 TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移及低分化的比例较 miR-93-5p 低表达者更高。miR-98-5p 低表达者 TNM 分期 III~IV 期、有淋巴结转移及低分化的比例较 miR-98-5p 高表达者更高。提示 miR-93-5p、miR-98-5p 均可能参与 PTC 的疾病进展。分析原因为与 miR-93-5p、miR-98-5p 不同程度地参与到了 PTC 的临床发病以及病情变化过程中有关,其中二者可能通过不同的信号通路机制发挥正向或负向的调控作用。本研究结果还显示,癌组织的增殖基因 PDCD4 及 PP4R1 水平较癌旁组织更低,侵袭基因 ADAM9 及 BCORL1 水平较癌旁组织更高。究其原因,PDCD4 作为抑癌基因,对于甲状腺癌肿瘤细胞的增殖存在抑制效果,强化其表达能够明显诱导肿瘤细胞的凋亡。PP4R1 属于抑癌基因,通常可在甲状腺癌的瘤灶组织当中产生

的表达量较癌旁组织明显更低^[19]。ADAM9 是金属蛋白酶的解离素相关家族成员,可促进基质降解和细胞接触等过程以产生促侵袭和转移等作用效果^[20]。BCORL1 属于转录共抑制类因子,能够抑制基因的转录过程,且已被证实可在胃癌及非小细胞肺癌等肿瘤组织内表现出高表达^[21,22]。本研究进一步分析发现,miR-93-5p 表达与增殖基因 PDCD4 及 PP4R1 水平呈负相关,与侵袭基因 ADAM9 及 BCORL1 水平呈正相关。miR-98-5p 表达与增殖基因 PDCD4 及 PP4R1 水平呈正相关,与侵袭基因 ADAM9 及 BCORL1 水平呈负相关。这提示 miR-93-5p、miR-98-5p 与 PTC 癌细胞的增殖及侵袭活性有关。分析原因为当 miR-93-5p 下调,会对癌细胞增殖以及迁移侵袭等活动发挥高效抑制作用,其主要原因在于 miR-93-5p 能够与 PTC 癌细胞内增殖基因非翻译区相结合,通过抑制 miR-93-5p,可抑制 PTC 癌细胞增殖,还可促进 PTC 癌细胞凋亡^[23,24]。miR-98-5p 参与调控 PTC 癌细胞内侵袭基因表达情况,其表达上调则提示细胞发生侵袭活动能力增强。反之,当其表达受到抑制,侵袭基因 mRNA 受调控而表达抑制,进而阻止 PTC 癌细胞发生转移侵袭。此外上皮间质对应的蛋白表达同样被抑制,进而阻止 PTC 癌细胞发生侵袭迁移。PTC 癌细胞内增殖基因 mRNA 表达出现紊乱是造成 PTC 癌细胞发生恶性增殖现象的重要原因,而侵袭基因 mRNA 表达呈异常表达,则会影响 PTC 癌细胞,促使其向远处转移^[25]。

综上所述,PTC 组织 miR-93-5p 表达水平升高、miR-98-5p 表达水平下降与恶性临床病理特征有关,且可促进 PTC 癌细胞增殖、侵袭。

参考文献(References)

- [1] 汤喜,张成瑶,周晓红,等. 甲状腺癌非编码 RNA 与 mRNA 差异表达谱及竞争性内源 RNA 调控网络分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(11): 1409-1416.
- [2] Ze Y, Zhang X, Shao F, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid carcinoma: a promising strategy requiring additional evidence[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(11): 2751-2759.
- [3] 董校良,王象征,王捷,等. 甲状腺乳头状癌组织 SMYD2、GRK6 表达与临床病理特征、增殖基因和预后的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(24): 4699-4704.
- [4] 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.
- [5] Shen H, Ye F, Xu D, et al. The MYEOV-MYC association promotes oncogenic miR-17/93-5p expression in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Cell Death Dis, 2021, 13(1): 15.

- [6] Su Y, Cheng S, Diao C, et al. Surgical treatment of pediatric and adolescent papillary thyroid cancer: a retrospective study of 54 patients in a single center[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2022, 98(4): 425-430.
- [7] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识 (2016版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(10): 405-411.
- [8] 薛萍, 王峰先, 韩合理. 乳头状甲状腺癌 CT、MRI 表现及与病理对照研究[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2023, 21(4): 28-29.
- [9] 梅志丹, 陈晨, 胡章威, 等. 甲状腺癌诊断及预后相关分子标志物的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(18): 3592-3595.
- [10] Wen X, Yan Z, Du J, et al. Effects of miR-145 targeting rab5c and regulating MAPK / ERK signaling pathway on proliferation and invasion of thyroid papillary carcinoma cells [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(1): 44-47.
- [11] 李小玲, 邵馨, 郭玲, 等. 甲状腺癌组织中长链非编码 RNA 浆细胞瘤变体易位 1 和微小 RNA-195-5p 表达及临床意义 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(19): 22-26.
- [12] 熊燕, 周颖, 蒋桂珍, 等. 甲状腺癌组织 miR-93-5p、BRMS1L 表达水平及临床意义研究 [J]. *全科医学临床与教育*, 2022, 20(4): 306-310.
- [13] Dawidowicz M, Kula A, Mielcarska S, et al. miREIA - an immunoassay method in assessment of microRNA levels in tumor tissue-pilot study. The impact of miR-93-5p, miR-142-5p and IFN γ on PD-L1 level in colorectal cancer [J]. *Acta Biochim Pol*, 2021, 68(2): 247-254.
- [14] 刘永存, 伍丽萍, 邵渊, 等. miR-98-5p 靶向调控 STAT3 抑制甲状腺癌细胞侵袭和迁移的研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(3): 423-430.
- [15] 陈瑜, 刘俊, 黄利红. miR-93-5p 靶向 MICA 基因促进宫颈癌细胞活力并上调 NK 细胞 Th1 细胞因子表达[J]. *现代免疫学*, 2019, 39(3): 201-205.
- [16] Qiu K, Xie Q, Jiang S, et al. miR-98-5p promotes apoptosis and inhibits migration and cell growth in papillary thyroid carcinoma through Bax/Caspase-3 by HMGA2[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23044.
- [17] 马海军, 尚春香, 韩娜, 等. miR-93-5p 靶向 PKMYT1 对肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. *中国癌症防治杂志*, 2023, 15(2): 156-162.
- [18] 首泉, 王茜, 谭志远. miR-98-5p 靶向 PYGO2 基因对宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及其作用机制研究[J]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2020, 10(3): 138-145.
- [19] 沈红梅, 魏立爽, 李璐. 超声造影参数与甲状腺癌患者肿瘤恶性程度的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 34(3): 555-557.
- [20] 葛建丽, 刘敏洁, 徐更田, 等. 超声造影参数在甲状腺癌诊断中的应用价值及与病灶组织中癌细胞恶性生物学特征的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(2): 265-270.
- [21] 王金泗, 陈晓耕, 林孟波. B cl-6 共抑制因子样蛋白及 E 钙黏蛋白在胃癌中的表达及相关性分析[J]. *重庆医学*, 2014(20): 2603-2605.
- [22] 赵旭, 拓航, 思美丽, 等. BCL6 共抑制因子样蛋白 1(BCORL1)在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(12): 1677-1681.
- [23] 蒙秋凤. 甲状腺癌超声造影参数与病灶内增殖、侵袭、自噬基因表达的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(15): 1459-1462.
- [24] 王思寅, 董颖, 滕立勤. 甲状腺癌组织中 miR-93-5p、BRMS1L 的表达水平及其临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(4): 538-541.
- [25] 王春梅, 王利利. 超声造影参数与分化型甲状腺癌肿瘤组织中增殖基因表达及淋巴结转移的关联性分析 [J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(6): 1076-1081.

(上接第 2213 页)

- [29] Harding D, Chong MHA, Lahoti N, et al. Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: Pathogenesis, diagnosis and therapy[J]. *J Intern Med*, 2023, 293(1): 23-47.
- [30] Zarak-Crnkovic M, Kania G, Ja ́z wa-Kusior A, et al. Heart non-specific effector CD4⁺T cells protect from postinflammatory fibrosis and cardiac dysfunction in experimental autoimmune myocarditis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 115(1): 6-20.
- [31] Ilatovskaya DV, Halade GV, DeLeon-Pennell KY. Adaptive immunity-driven inflammation and cardiovascular disease [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(6): 1254-1257.
- [32] 张飞, 田莹. 黄芪甲苷通过平衡 Th17/Treg 细胞及相关细胞因子治疗过敏性鼻炎小鼠[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(3): 277-282.
- [33] 梁莉, 鲁佑瑜, 劳小平, 等. 黄芪甲苷通过 PPAR γ 抑制 Th1、Th17 分化改善自身免疫性脑脊髓炎 [J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(11): 954-961.
- [34] Lee GR. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730-743.