



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240312  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240312  
China Journal of General Surgery, 2025, 34(5):1070-1076.

· 简要论著 ·

# 甲状腺乳头状癌中HBME-1、CDK4与MMP-13的表达特征及其临床意义

李丽<sup>1</sup>, 姜鹰<sup>1</sup>, 夏俊男<sup>1</sup>, 房逢立<sup>1</sup>, 房俊楠<sup>1</sup>, 赵万忠<sup>2</sup>

(1. 山东中医药高等专科学校, 山东 烟台 264199; 2. 山东省烟台市烟台山医院 甲状腺外科, 山东 烟台 264000)

## 摘要

**背景与目的:** 甲状腺乳头状癌(PTC)是最常见的甲状腺恶性肿瘤,其发病率逐年上升。尽管大多数患者预后良好,仍有部分病例表现出较强的侵袭性和远处转移倾向,提示PTC具有一定的恶性程度异质性。近年来的研究显示,人骨髓内皮细胞标记物1(HBME-1)、细胞周期蛋白激酶4(CDK4)和基质金属蛋白酶13(MMP-13)可能参与PTC的发生发展。本研究旨在探讨上述三种分子在PTC组织中的表达情况及其与临床病理参数之间的关系,为PTC的恶性生物学行为的机制研究及预后判断提供依据。

**方法:** 收集80例经病理确诊的PTC患者的癌组织、配对癌旁组织及80例结节性甲状腺瘤组织,采用qRT-PCR、Western blot和免疫组化法检测HBME-1、CDK4和MMP-13的表达水平,并分析其与患者临床病理的关系。通过Spearman相关性分析评估三者在PTC组织中的表达相关性。

**结果:** HBME-1、CDK4和MMP-13在PTC组织中的mRNA和蛋白表达水平明显高于癌旁组织与甲状腺瘤组织(均 $P<0.05$ )。免疫组化显示,三者在PTC中的阳性表达率分别为87.50%、75.00%和91.25%,明显高于癌旁组织与甲状腺瘤组织(均 $P<0.05$ )。三者的阳性表达率与肿瘤直径、淋巴结转移和肿瘤分期明显有关(均 $P<0.05$ )。Spearman分析显示,HBME-1与CDK4( $r=0.861$ )、HBME-1与MMP-13( $r=0.813$ )、CDK4与MMP-13( $r=0.735$ )之间均呈明显正相关(均 $P<0.001$ )。

**结论:** HBME-1、CDK4和MMP-13在PTC组织中高表达,并与肿瘤的临床进展密切相关,三者之间具有协同表达趋势。对三种分子检测与分析有助于揭示PTC恶性程度异质性的分子机制,并为PTC恶性程度的判断提供参考。

## 关键词

甲状腺癌, 乳头状; 人骨髓内皮细胞标记物1; 细胞周期蛋白依赖激酶4; 基质金属蛋白酶13

中图分类号: R736.1

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌中最常见的类型,近年来其发病率呈上升趋势,2022年中国癌症中心发布的报告显示,中国甲状腺癌的发病率从1990年的1.4/10万例年上升至2016年的14.65/10万例,发病率增长了10倍,其中,PTC的发病率也呈现出类似的增长趋势<sup>[1-2]</sup>。

尽管大多数PTC预后较好,但仍有少部分会发生远处转移,预后较差<sup>[3-4]</sup>。提示PTC恶性程度存在一定的差异,其具体原因尚不清楚。

近年来,随着分子生物学技术的发展,越来越多的分子标记物被用于PTC的诊断和治疗,其中,人骨髓内皮细胞标记物1(HBME-1)、细胞周期蛋白激酶(CDK)和基质金属蛋白酶13(MMP-13)在PTC中的表达及其与临床病理参数的关系成为研究的热点。HBME-1在PTC中的表达已经得到了广泛的关注。研究<sup>[5-7]</sup>表明,PTC和微小PTC患者HBME-1蛋白均为表达阳性,而正常甲状腺组织中HBME-1呈阴性表达,因此,HBME-1可以作为PTC的一个特异性标记物。CDK4是一种细胞周期蛋白

**基金项目:** 山东省医药卫生科技发展计划基金资助项目(2019WS587, 2019WS585); 山东省中医药科技发展计划基金资助项目(Z-2022053)。

**收稿日期:** 2024-06-17; **修订日期:** 2025-05-16。

**作者简介:** 李丽, 山东中医药高等专科学校讲师, 主要从事肿瘤病因及治疗方面的研究。

**通信作者:** 李丽, Email: lili578512@126.com

依赖性激酶,其在细胞周期调控中起着重要作用。近年来,研究<sup>[8-10]</sup>发现CDK4在多种癌组织中的表达明显升高,且与肿瘤的大小、淋巴结转移和临床分期等临床病理参数密切相关。这表明CDK4可能参与了PTC的发生和发展过程,可能作为评估PTC预后和制定治疗方案的重要参考指标。MMP-13是基质金属蛋白酶重要的家族成员之一,与肿瘤的细胞侵袭侵入正常组织和转移具有相关性。研究<sup>[11-13]</sup>表明,MMP-13在癌组织中的表达明显高于正常组织,且其表达水平与淋巴结转移、临床分期等临床病理参数密切相关。这表明MMP-13可能参与了PTC的侵袭和转移过程,是评估PTC预后和制定治疗方案的重要参考指标。HBME-1在PTC的诊断过程中已被证实具有重要参考价值,但缺乏特异性,一些良性甲状腺病变,如腺瘤中也可能有弱阳性表达<sup>[14-16]</sup>。MMP-13和CDK4在PTC的表达情况鲜有文献报道。本研究旨在探讨HBME-1、MMP-13和CDK4在PTC中的表达情况,并分析三者之间的关联,以期对PTC的恶性生物学行为的机制研究以及PTC恶性程度的判断提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床样本

选择在2023年1月—2024年1月于山东省烟台市烟台山医院行甲状腺癌手术切除患者的手术病理标本80例及配对癌旁组织80例(癌旁组织取材处位于PTC组织边缘至上5 cm),以及结节性甲状腺瘤患者组织80例。纳入标准:(1)行甲状腺癌根治手术;(2)病理确诊PTC,符合AJCC第7版分期标准;(3)完整临床检查资料;(4)患者必须自愿参与研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)其他恶性肿瘤;(2)严重感染及出血;(3)血液系统或传染病;(4)病毒性肝炎;(5)孕妇或妊娠患者;(6)精神障碍或沟通困难;(7)严重心肝肾功能障碍。80例PTC患者中,30例男性,50例女性;平均年龄为 $(58.35 \pm 4.56)$ 岁;淋巴结转移42例,无淋巴结转移38例;肿瘤直径 $\leq 4$  cm患者43例,肿瘤直径 $> 4$  cm的患者37例;临床分期I期~II期患者45例,III期~IV期患者35例。结节性甲状腺患者中15例男性,65例女性,平均年龄 $(61.05 \pm 3.15)$ 岁。本研究经医院伦理委员会批准豁免知情同意。

### 1.2 主要试剂

二甲苯购自国药集团(货号:10023418);二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒购自碧云天(货号:P0207); $\beta$ -actin鼠单克隆抗体购自碧中杉金桥(货号:TA-09);HBME-1鼠单克隆抗体购自Abcam(货号:ab75037);CDK4兔单克隆抗体购自Abcam(货号:ab193968);MMP-13兔单克隆抗体购自Abcam(货号:ab315267);通用性SPA试剂盒(小鼠/兔通用性二抗)购自中杉金桥(货号:SAP-9233);RIPA裂解液购自Abcam(货号:ab28806);封闭液、抗体稀释溶液套装购自碧云天(货号:P0025)。HBME-1、CDK4和MMP-13引物由上海生物工程(上海)股份有限公司。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 qRT-PCR** 提取PTC组织、其配对的癌旁组织和结节性甲状腺瘤组织的总RNA,将RNA转录为cDNA,反应体系为 $2 \times$ SYBR qPCR Master Mix 10  $\mu$ L、GAPDH或所需的正向引物及反向引物各0.4  $\mu$ L、ddH<sub>2</sub>O 7.2  $\mu$ L。配制完成后对qRT-PCR反应循环进行预变性:设定温度为95  $^{\circ}$ C,设定反应时间120 s;变性、退火:步骤1,设定温度为95  $^{\circ}$ C,设定反应时间10 s;步骤2从设定温度为95  $^{\circ}$ C,降至60  $^{\circ}$ C,维持30 s;溶解曲线采集程序进行分析,确定引物的特异性。反应完成后,收集获得的数据结果进行分析、绘图。内参基因为GAPDH,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法来计算RNA表达的相对水平。

**1.3.2 Western blot** 提取PTC组织、癌旁组织和结节性甲状腺瘤组织的总蛋白,进行电泳分离蛋白,将分离后的蛋白转移到膜上,再利用特异性抗体检测目标蛋白,加入一抗HBME-1(1:1 000)、CDK4(1:1 000)和MMP-13(1:1 000)孵育,洗脱、二抗结合,洗脱、显色剂显色,蛋白条带灰度值分析。

**1.3.3 免疫组织化学染色** (1)切片处理与固定:将PTC组织及与其配对的癌旁组织,结节性甲状腺瘤组织放入10%的福尔马林固定液中进行固定,保持特定的形态和结构,之后放入石蜡中进行包埋处理,处理完毕后,用切片机切成薄片(厚度约为4  $\mu$ m),进行烘干脱蜡至水化。(2)抗原修复:热修复法对组织内部的抗原进行修复。(3)内源性酶的阻断:载玻片上的组织加入3%的双氧水溶液对组织内源性酶进行阻断。(4)血清封闭:将山羊血清孵育在玻片上的组织约10 min,进行封闭组织

上非特异性位点结合。(5)一抗孵育：在组织中分别加入抗体HBME-1 (1:1 000)、CDK4 (1:1 000)和MMP-13 (1:1 000)孵育组织，并于4℃冰箱孵育过夜。(6)二抗孵育：滴加稀释后辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔和山羊抗小鼠，孵育20 min。(7)显色剂显色：滴加适量的DAB辣根过氧化物酶显色试剂盒中的显色液进行显色，染色约3 min甩掉显色液，苏木素对组织细胞核进行染色，自来水冲洗。(8)封闭：显色剂处理完毕后，放入梯度酒精中进行脱水处理，脱水处理完毕后，放入干燥箱中进行干燥后，滴加中性树脂，将封闭后的组织样本封在载玻片上。结果读取和判定<sup>[17]</sup>：显微镜对每个切片上组织进行拍照，选择每个切片至少5个100倍的视野进行统计阳性细胞总数，计算阳性细胞总数占视野中总细胞数的比例（单个视野中阳性细胞比例=该视野中阳性细胞数/该视野中总细胞数×100%），以5个视野的阳性细胞比比例的平均值作为阳性表达率的数值（阳性表达率=5个视野阳性细胞比例/5）。

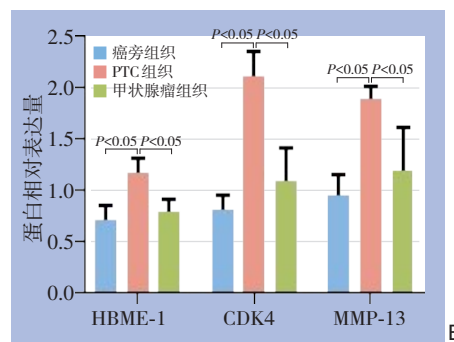
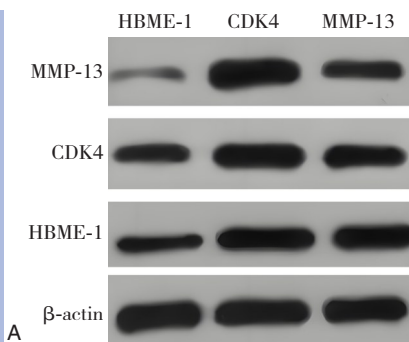
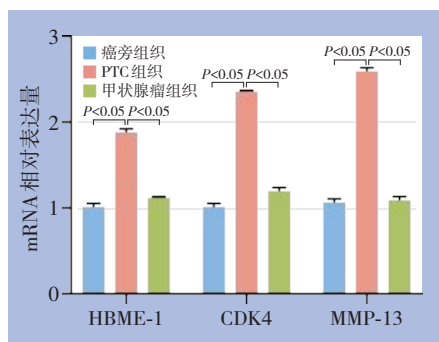


图1 HBME-1、CDK4及MMP-13的mRNA与蛋白表达检测 A: qRT-PCR检测结果; B: Western blot检测结果

## 2.2 免疫组化结果

免疫组化结果显示，HBME-1、CDK4和MMP-13在PTC组织中阳性表达率分别为87.50%、75.00%和91.25%，均明显高于癌旁组织和甲状腺瘤组织（均 $P<0.05$ ）（图2）（表1）。

## 2.3 HBME-1、CDK4和MMP-13阳性表达率与患者临床病理因素关系

统计80例PTC患者组织中HBME-1、CDK4及MMP-13的阳性表达率与患者临床病理因素的关系，结果显示，HBME-1、CDK4和MMP-13表达阳

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0和GraphPad Prism 8.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，比较采用单因素方差分析；计数资料采用例数(百分比)[ $n$ (%)]表示，比较 $\chi^2$ 检验；三种蛋白的表达的关联性采用Spearman相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 qRT-PCR与Western blot结果

qRT-PCR结果显示，PTC组织的HBME-1、CDK4及MMP-13的mRNA表达水平明显高于癌旁组织和甲状腺瘤组织（均 $P<0.05$ ），但三者与癌旁组织和甲状腺瘤组织间的差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）（图1A）；Western blot结果显示，PTC组织的HBME-1、CDK4及MMP-13的蛋白表达水平明显高于癌旁组织和甲状腺瘤组织（均 $P<0.05$ ），但三者与癌旁组织和甲状腺瘤组织间的差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）（图1B）。

性率与年龄、性别临床病理参数无明显关系（均 $P>0.05$ ），与是否淋巴转移、肿瘤直径和肿瘤病理分期明显有关（均 $P<0.05$ ）（表2）。

### 2.4 HBME-1、CDK4和MMP-13在PTC组织中表达的相关性

Spearman等级相关分析结果显示，PTC组织中HBME-1与CDK4的阳性表达率( $r=0.861$ ,  $P<0.001$ )、HBME-1与MMP-13的阳性表达率( $r=0.813$ ,  $P<0.001$ )及CDK4与MMP-13的阳性表达率( $r=0.735$ ,  $P<0.001$ )均呈明显正相关。



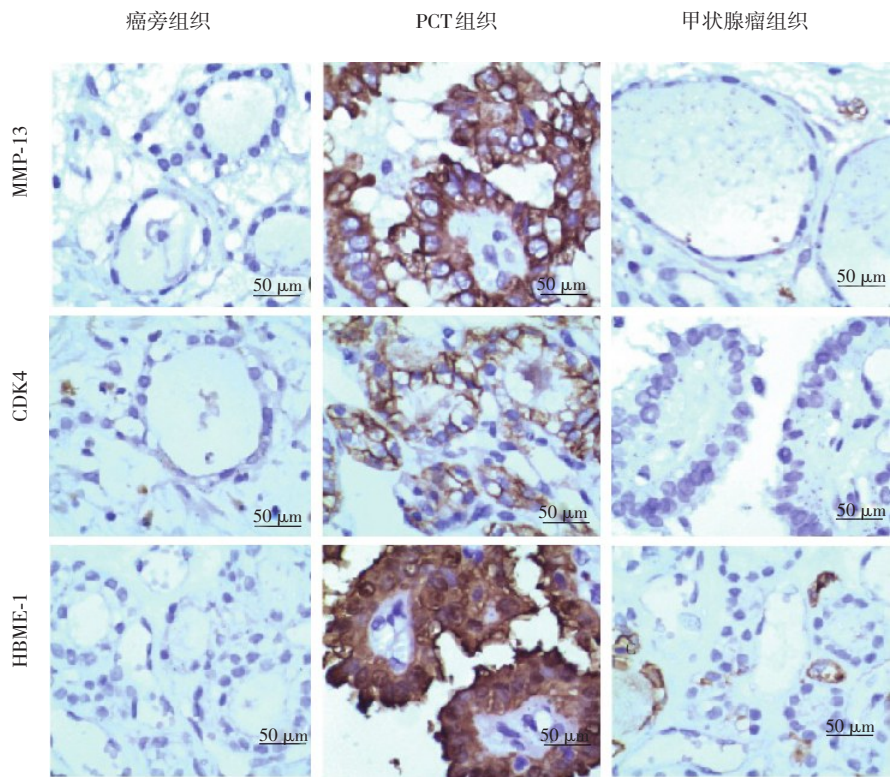


图2 免疫组织检测 HBME-1、CDK4 与 MMP-13 蛋白的表达 (×40)

表1 各组织中 HBME-1、CDK4 与 MMP-13 阳性表达率[n (%) ]

| 组织   | HBME-1    |                         | CDK4      |                         | MMP-13    |                         |
|------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|
|      | 阴性        | 阳性                      | 阴性        | 阳性                      | 阴性        | 阳性                      |
| 癌旁   | 65(81.25) | 15(18.75)               | 79(98.75) | 1(1.25)                 | 77(96.25) | 3(3.75)                 |
| PTC  | 10(12.50) | 70(87.50) <sup>1)</sup> | 20(25.00) | 60(75.00) <sup>1)</sup> | 7(8.75)   | 73(91.25) <sup>1)</sup> |
| 甲状腺瘤 | 68(85.00) | 12(15.00)               | 76(95.00) | 4(5.00)                 | 78(97.50) | 2(2.50)                 |

注:1)与癌旁组织及甲状腺瘤组织比较,P<0.05

表2 HBME-1、CDK4和 MMP-13 与 PTC 临床病理因素的关系[n (%) ]

| 临床病理<br>参数             | HBME-1    |            |          |          | CDK4       |            |          |          | MMP-13   |            |          |          |
|------------------------|-----------|------------|----------|----------|------------|------------|----------|----------|----------|------------|----------|----------|
|                        | 阴性        | 阳性         | $\chi^2$ | <i>P</i> | 阴性         | 阳性         | $\chi^2$ | <i>P</i> | 阴性       | 阳性         | $\chi^2$ | <i>P</i> |
| 性别                     |           |            |          |          |            |            |          |          |          |            |          |          |
| 男( <i>n</i> =30)       | 5(16.67)  | 25(83.33)  | 0.762    | 0.383    | 5(16.67)   | 25(83.33)  | 1.788    | 0.182    | 5(16.67) | 25(83.33)  | 2.348    | 0.125    |
| 女( <i>n</i> =50)       | 5(10.00)  | 45(90.00)  |          |          | 15(30.00)  | 35(70.00)  |          |          | 2(4.00)  | 48(96.00)  |          |          |
| 年龄(岁)                  |           |            |          |          |            |            |          |          |          |            |          |          |
| ≤55( <i>n</i> =20)     | 3(15.00)  | 17(85.00)  | 0.152    | 0.696    | 7(35.00)   | 13(65.00)  | 1.422    | 0.233    | 2(10.00) | 18(90.00)  | 0.052    | 0.819    |
| >55( <i>n</i> =60)     | 7(11.67)  | 53(88.33)  |          |          | 13(21.67)  | 47(78.33)  |          |          | 5(8.33)  | 55(91.67)  |          |          |
| 淋巴转移                   |           |            |          |          |            |            |          |          |          |            |          |          |
| 是( <i>n</i> =42)       | 1(2.38)   | 41(97.62)  | 8.278    | 0.004    | 2(4.76)    | 40(95.24)  | 19.315   | 0.000    | 0(0.00)  | 42(100.00) | 6.329    | 0.012    |
| 否( <i>n</i> =38)       | 9(23.68)  | 29(76.32)  |          |          | 18(47.327) | 20(52.63)  |          |          | 7(18.42) | 31(81.58)  |          |          |
| 肿瘤直径(cm)               |           |            |          |          |            |            |          |          |          |            |          |          |
| ≤4( <i>n</i> =43)      | 10(23.26) | 33(76.74)  | 9.834    | 0.002    | 20(46.51)  | 23(53.49)  | 22.946   | 0.000    | 7(16.28) | 36(83.72)  | 4.719    | 0.030    |
| >4( <i>n</i> =37)      | 0         | 37(100.00) |          |          | 0(0.00)    | 37(100.00) |          |          | 0(0.00)  | 37(100.00) |          |          |
| 肿瘤分期                   |           |            |          |          |            |            |          |          |          |            |          |          |
| I/II期( <i>n</i> =45)   | 9(20.00)  | 36(80.00)  | 5.290    | 0.021    | 17(37.78)  | 28(62.22)  | 8.957    | 0.003    | 7(15.56) | 38(84.44)  | 4.177    | 0.041    |
| III/IV期( <i>n</i> =35) | 1(2.86)   | 34(97.14)  |          |          | 3(8.57)    | 32(91.43)  |          |          | 0(0.00)  | 35(100.00) |          |          |

### 3 讨论

PTC是甲状腺癌中最常见的一种类型,通常表现为甲状腺内的乳头状结构,在光学显微镜下,PTC的组织结构呈现外形结构、细胞核特征、细胞形态等异型性<sup>[18-20]</sup>。研究<sup>[21-22]</sup>发现,HBME-1在PTC组织中呈现高表达,而在未分化癌和良性病变中则表现为阴性或部分表达。另一项研究<sup>[23]</sup>比较了PTC组织与癌旁组织、复发与未复发患者的HBME-1表达水平,并分析了其与患者病理特征的关系;结果显示,癌组织中HBME-1的蛋白与mRNA表达水平均高于癌旁组织,并且与患者的肿瘤直径、颈部淋巴结转移、临床分期有相关性。这一发现使得HBME-1与PTC恶性生物学行为密切相关。关于CDK4与PTC之间的相关性,已有一些文献进行了报道和研究。研究<sup>[24-26]</sup>探讨了CDK4基因多态性与PTC风险之间的关系,通过对CDK4基因上的2个单核苷酸多态性(SNP)位点进行分析,发现其中1个位点与PTC的风险增加有关。这一发现为揭示PTC的发病机制提供了新的线索。此外,还有研究关注了CDK4抑制剂在PTC治疗中的潜在应用。通过体外实验,发现某些CDK4抑制剂能够抑制PTC细胞的增殖和侵袭能力,并诱导细胞凋亡<sup>[27-28]</sup>。这表明CDK4抑制剂可能成为治疗PTC的新药物候选。MMP-13主要参与细胞外基质的降解和重塑,在多种癌症中,包括甲状腺癌在内,MMP家族成员的表达常常发生异常,与肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等过程密切相关<sup>[29]</sup>。因此,可以推测MMP-13可能在PTC中也发挥着类似的作用。一些研究表明,MMP-13与甲状腺癌的某些生物学特征有关。有研究<sup>[30]</sup>发现MMP-13在甲状腺癌组织中的表达水平高于正常甲状腺组织,并且与肿瘤的侵袭性和淋巴结转移等特征呈正相关。这提示MMP-13可能参与了甲状腺癌的侵袭和转移过程。

本研究结果发现HBME-1、CDK4、MMP-13在PTC组织中表达显著高于癌旁组织和结节性甲状腺瘤组织,并且与肿瘤大小、临床分期呈正相关,与文献<sup>[31-32]</sup>报道相一致。此外,本研究分析了三者之间两两相关性,研究显示两两之间具有正相关性。提示HBME-1、CDK4和MMP-13之间的相互作用可能在PTC的恶性进展中起了重要作用。

综上所述,HBME-1、CDK4和MMP-13在PTC组织中高表达,与淋巴结转移,肿瘤大小和分期

密切相关,该结果对PTC的恶性生物学行为差异的机制研究提供了依据,并为PTC恶性程度的判断提供了参考。研究不足之处在于仅在组织病理学进行探讨研究,未能在细胞水平及实验动物上进一步进行研究,有待于展开体外细胞水平进行研究。

作者贡献声明:李丽负责论文的整体构思与设计,完成了实验、调查、数据分析的主要部分,并撰写了初稿与后期的修改;姜鹰、夏俊男、房逢立协助完成数据收集与处理工作,参与了结果讨论并提出了建设性意见;房俊楠、赵万忠对论文中的方法部分进行了理论指导,并参与了论文的修改与润色。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. doi:10.1097/CM9.0000000000001474.
- [2] Shao C, Shu Y, Wei P, et al. Quantitative analysis of dual-phase enhanced CT in cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma: a comparative study along with pathological manifestations[J]. Endocrine, 2023, 82(1): 108-116. doi: 10.1007/s12020-023-03386-8.
- [3] Nguyen VC, Song CM, Ji YB, et al. Outcomes and effectiveness of active surveillance for low-risk papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2025, 282(5): 2239-2252. doi: 10.1007/s00405-024-09141-7.
- [4] Vasileiadis I, Boutzios G, Karalaki M, et al. Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: total thyroidectomy or isthmusectomy?[J]. Am J Surg, 2018, 216(1):135-139. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.09.008.
- [5] Chawla AA, Dhar R, Sahu S. Immunohistochemical expression of HBME-1 in a spectrum of thyroid neoplasms[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2024, 28(6): 629-632. doi: 10.4103/ijem.ijem\_451\_23.
- [6] Alkaya M, Bayram A, Yaşar M, et al. Lipocalin-2 expression in papillary thyroid carcinoma and its association with clinicopathological characteristics[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2025, 282(1):451-456. doi:10.1007/s00405-024-08954-w.
- [7] Abu-Seadah SS, Attiah SM, Ali MY, et al. Immunohistochemical

- expression of HBME-1 and TROP-2 in some follicular-derived thyroid lesions[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2023, 24(7): 2305–2311. doi:10.31557/APJCP.2023.24.7.2305.
- [8] Zhao Q, Jiang M, Liu J, et al. Clinical benefit and safety profile of cross-line therapy with CDK4/6 inhibitors: a retrospective study of HR+/HER2– advanced breast cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(10):934–950. doi:10.20892/j.issn.2095–3941.2024.0204.
- [9] Farghaly TA, Pashameah RA, Bayazeed A, et al. Design and synthesis of new bis-oxindole and spiro(triazole-oxindole) as CDK4 inhibitors with potent anti-breast cancer activity[J]. *Med Chem*, 2024, 20(1): 63–77. doi: 10.2174/1573406419666230810124855.
- [10] Wu S, Xu J, Ma Y, et al. Advances in the mechanism of CDK4/6 inhibitor resistance in HR+/HER2– breast cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241282499. doi: 10.1177/17588359241282499.
- [11] Fan Y, Zheng C, Ma R, et al. MMP19 variants in familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lung*, 2023, 201(6):571–580. doi:10.1007/s00408–023–00652–4.
- [12] Jin Y, Eum DY, Lee C, et al. Breast cancer malignancy is governed by regulation of the macroH2A2/TM4SF1 axis, the AKT/NF- $\kappa$ B pathway, and elevated MMP13 expression[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(4):714–727. doi:10.1002/mc.23683.
- [13] Capaci V, Kharrat F, Conti A, et al. The deep proteomics approach identified extracellular vesicular proteins correlated to extracellular matrix in type one and two endometrial cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4650. doi:10.3390/ijms25094650.
- [14] 张颖, 管雯斌, 王瑞芬, 等. 伴ALK融合的甲状腺乳头状癌3例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(4):489–491. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2023.04.023.
- Zhang Y, Guan WB, Wang RF, et al. Clinical and pathological analysis of 3 cases of papillary thyroid carcinoma with ALK fusion[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2023, 39(4):489–491. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2023.04.023.
- [15] 杨路路, 田智丹, 王粮, 等. 甲状腺乳头状癌细针穿刺吸取细胞学中TROP-2表达及其临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(2):223–226. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2023.02.019.
- Yang LL, Tian ZD, Wang L, et al. Expression of TROP-2 in fine-needle aspiration cytology of papillary thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2023, 39(2):223–226. doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2023.02.019.
- [16] Chandrakumari AS, Singaravelu SLD, Sinha P. The role of CD56, HBME-1, and CK19 immunohistochemical markers in the differential diagnosing of thyroid neoplasms[J]. *Niger Med J*, 2024, 65(5):716–724. doi:10.60787/nmj–v65i3.509.
- [17] 蔡伟, 赵菁, 李开富, 等. 乳头样核特征的非浸润性甲状腺滤泡性肿瘤的病理特征及外科治疗:附33例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(11): 1766–1774. doi: 10.7659/j. issn. 1005–6947.2024.11.003.
- Cai W, Zhao J, Li KF, et al. Pathologic features and surgical treatment of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a report of 33 cases[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(11): 1766–1774. doi: 10.7659/j. issn.1005–6947.2024.11.003.
- [18] 毛嫚, 李扬, 丁韩梦, 等. 白藜芦醇对小鼠甲状腺乳头癌细胞移植瘤的抑制作用及机制研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(11): 1770–1777. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2023.11.016.
- Mao S, Li Y, Ding HM, et al. Inhibitory effect of resveratrol on transplanted tumors of papillary thyroid cancer cells in mice and its mechanism[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(11): 1770–1777. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2023.11.016.
- [19] 程若川, 刘文, 董治中. 局部晚期甲状腺癌的成因分析与临床启示[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(11):1751–1758. doi:10.7659/j. issn.1005–6947.2024.11.001.
- Cheng RC, Liu W, Dong ZZ. Etiological analysis and clinical implications of locally advanced thyroid cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(11): 1751–1758. doi: 10.7659/j. issn.1005–6947.2024.11.001.
- [20] 李哲成, 唐能, 姚磊, 等. 中低剂量电离辐射对甲状腺乳头状癌免疫微环境的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(2):346–355. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.240596.
- Li ZC, Tang N, Yao L, et al. Impact of low-to-moderate dose ionizing radiation on the immune microenvironment of papillary thyroid carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(2):346–355. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.240596.
- [21] 梁栋, 王晓慧, 张英杰. 131I治疗转移性恶性卵巢甲状腺肿合并分化型甲状腺癌1例[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(7):422–423. doi:10.3760/cma.j.cn321828–20230130–00021.
- Liang D, Wang ZH, Zhang YJ. A case of coexistence of metastatic malignant struma ovarii and differentiated thyroid cancer with 131I treatment[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 44(7): 422–423. doi: 10.3760/cma. j. cn321828–20230130–00021.
- [22] Cazzaniga G, Seminati D, Smith A, et al. Lights on HBME-1: the elusive biomarker in thyroid cancer pathology[J]. *J Clin Pathol*, 2022, 75(9):588–592. doi:10.1136/jclinpath–2022–208248.
- [23] 周静, 何志伟, 简善军, 等. nm23-H1和HBME-1在乳头状甲状腺癌中的表达及其临床意义[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(12):5–9. doi:10.3969/j.issn.2095–140X.2020.12.002.
- Zhou J, He ZW, Jian SJ, et al. Expression and Clinical Significance of nm23-H1 and HBME-1 in Papillary Thyroid Carcinoma[J].

- Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 32(12): 5–9. doi: [10.3969/j.issn.2095-140X.2020.12.002](#).
- [24] Martin-Broto J, Martinez-Garcia J, Moura DS, et al. Phase II trial of CDK4/6 inhibitor palbociclib in advanced sarcoma based on mRNA expression of CDK4/CDKN2A[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):405. doi:[10.1038/s41392-023-01661-8](#).
- [25] Zhou X, Lin L, Qi Y, et al. SPTBN2 promotes the progression of thyroid cancer by accelerating G1/S transition and inhibiting apoptosis[J]. Dis Markers, 2022, 2022:2562595. doi: [10.1155/2022/2562595](#).
- [26] Ding C, Shi T, Wu G, et al. The anti-cancer role of microRNA-143 in papillary thyroid carcinoma by targeting high mobility group AT-hook 2[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6629–6640. doi: [10.1080/21655979.2022.2044277](#).
- [27] Fassl A, Geng Y, Sicinski P. CDK4 and CDK6 kinases: From basic science to cancer therapy[J]. Science, 2022, 375(6577): eabc1495. doi:[10.1126/science.abc1495](#).
- [28] Huang J, Zheng L, Sun Z, et al. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review)[J]. Int J Mol Med, 2022, 50(4):128. doi:[10.3892/ijmm.2022.518](#)
- [29] Zhang X, Lu Z, Zhang G, et al. Risk factors for pulmonary metastasis in differentiated thyroid carcinoma patients and the significance of changes in matrix metalloproteinase 13 and microRNA-142 levels[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 6820281. doi:[10.1155/2022/6820281](#).
- [30] Müller P, Velazquez Camacho O, Yazbeck AM, et al. Why loss of Y? A pan-cancer genome analysis of tumors with loss of Y chromosome[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2023, 21:1573–1583. doi:[10.1016/j.csbj.2023.02.024](#).
- [31] 徐亚东, 李华, 宋春霞. 甲状腺癌组织中 Stat3、Survivin、MMP-13 的表达变化及对淋巴结转移的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(45): 74–76. doi:[10.3969/j.issn.1002-266X.2017.45.024](#).
- Xu YD, Li H, Song CX. Expression changes of Stat3, Survivin and MMP-13 in thyroid carcinoma and their effects on lymph node metastasis[J]. Shandong Medical Journal, 2017, 57(45):74–76. doi: [10.3969/j.issn.1002-266X.2017.45.024](#).
- [32] 陈亮, 张亮, 刘肖俊, 等. Wnt5a与基质金属蛋白酶-13在甲状腺乳头状癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(1): 110–112. doi: [10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.01.034](#).
- Chen L, Zhang L, Liu XJ, et al. Expression and clinical significance of Wnt5a and matrix metalloproteinase-13 in papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2019, 36(1): 110–112. doi: [10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.01.034](#).
- ( 本文编辑 姜晖 )
- 本文引用格式:**李丽, 姜鹰, 夏俊男, 等. 甲状腺乳头状癌中 HBME-1、CDK4与 MMP-13 的表达特征及其临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(5): 1070–1076. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.240312](#)
- Cite this article as:** Li L, Jiang Y, Xia JN, et al. Expression patterns and clinical significance of HBME-1, CDK4, and MMP-13 in papillary thyroid carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(5): 1070–1076. doi:[10.7659/j.issn.1005-6947.240312](#)