



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250069

<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250069>

China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1430-1439.

· 基础研究 ·

## ETV4/CDHP 轴在甲状腺乳头状癌发生发展中的作用机制研究

付国德<sup>1</sup>, 欧阳锡武<sup>2</sup>, 慕世纪<sup>1</sup>, 桂若彤<sup>1</sup>, 白宁<sup>2,3</sup>

(1. 新疆医科大学第二临床学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 中南大学湘雅医院 甲状腺外科, 湖南 长沙 410008; 3. 新疆医科大学第二附属医院 肿瘤外科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

### 摘要

**背景与目的:** 甲状腺乳头状癌(PTC)是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其侵袭与转移机制尚不清楚。本研究旨在探讨转录因子E26转化特异性变体4(ETV4)在PTC中的作用及其与细胞黏附蛋白CDHP(CDH3)的调控关系。

**方法:** 利用TCGA与GTEx数据库分析ETV4和CDHP在PTC中的表达差异及相关性; 在正常甲状腺细胞和多种PTC细胞系中检测两者的表达水平; 通过siRNA构建ETV4敲低模型, 采用qRT-PCR、Western blot、CCK-8、划痕及Transwell实验评估其对CDHP表达及细胞功能的影响。

**结果:** 数据库分析显示, ETV4和CDHP在PTC组织中呈高表达, 瘤组织与瘤旁对比差异均具有统计学意义( $P<0.001$ )。相关性分析提示ETV4与CDHP表达呈明显正相关( $R^2>0.5$ ,  $P<0.01$ )。细胞实验进一步证实, 四种PTC细胞系中ETV4和CDHP的mRNA及蛋白水平均高于正常甲状腺细胞( $P<0.05$ )。在ETV4敲低模型中, CDHP表达明显下调( $P<0.05$ ), 同时CCK-8法检测显示细胞增殖率下降, 划痕及Transwell实验结果提示迁移和侵袭能力均明显减弱(均 $P<0.05$ )。

**结论:** ETV4可能通过转录调控上调CDHP的表达, 促进PTC细胞的增殖、迁移与侵袭。ETV4/CDHP轴有望成为PTC新的分子标志物和潜在治疗靶点。

### 关键词

甲状腺癌, 乳头状; 转录因子; 细胞增殖; 肿瘤浸润

中图分类号: R736.1

## The oncogenic role of the ETV4/CDHP axis in papillary thyroid carcinoma

FU Guode<sup>1</sup>, OUYANG Xiwu<sup>2</sup>, MU Shiji<sup>1</sup>, GUI Ruotong<sup>1</sup>, BAI Ning<sup>2,3</sup>

(1. The Second Clinical School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. Department of Thyroid Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. Department of Surgical Oncology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

### Abstract

**Background and Aims:** Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common endocrine malignancy, yet the molecular mechanisms underlying its invasion and metastasis remain unclear. This study aimed to

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(82260585); 国家青年科学基金资助项目(82203834)。

**收稿日期:** 2025-02-12; **修订日期:** 2025-07-22。

**作者简介:** 付国德, 新疆医科大学第二临床学院住院医师, 主要从事甲状腺疾病基础方面的研究。

**通信作者:** 白宁, Email: [baining@csu.edu.cn](mailto:baining@csu.edu.cn)

investigate the role of the transcription factor ETV4 in PTC and its regulatory relationship with cadherin-3 (CDHP/CDH3).

**Methods:** Expression levels of ETV4 and CDHP were analyzed using TCGA and GTEx databases, and further validated in normal thyroid cells and multiple PTC cell lines by qRT-PCR and Western blot analysis. ETV4-knockdown models were established using siRNA, and changes in CDHP expression and cellular behaviors were assessed by qRT-PCR, Western blot, CCK-8, wound healing, and Transwell assays.

**Results:** Bioinformatics analysis revealed significantly higher expression of ETV4 and CDHP in PTC tissues compared to normal thyroid tissues ( $P<0.001$ ). Correlation analysis demonstrated a strong positive association between ETV4 and CDHP expression ( $R^2>0.5$ ,  $P<0.01$ ). In vitro assays confirmed that both ETV4 and CDHP were upregulated in all tested PTC cell lines at the mRNA and protein levels (all  $P<0.05$ ). Knockdown of ETV4 led to marked reduction of CDHP expression ( $P<0.05$ ), accompanied by decreased cell proliferation, migration, and invasion as demonstrated by CCK-8, wound healing, and Transwell assays (all  $P<0.05$ ).

**Conclusion:** ETV4 may transcriptionally upregulates CDHP to promote proliferation, migration, and invasion of PTC cells. The ETV4/CDHP axis may serve as a novel biomarker and potential therapeutic target in PTC.

#### Key words

Thyroid Cancer, Papillary; Transcription Factors; Cell Proliferation; Neoplasm Invasiveness

**CLC number:** R736.1

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 近年来发病率持续上升, 约占甲状腺癌的 80% 以上<sup>[1-3]</sup>。尽管总体预后较好, 局部侵袭、淋巴结转移以及碘难治性复发仍是临床治疗的主要难点, 提高对其分子机制的认识对于优化早期诊断与个体化治疗具有重要意义<sup>[4-5]</sup>。

分子层面上, *BRAF<sup>V600E</sup>*、*RAS* 等驱动事件及表观遗传改变可促进 PTC 发生发展<sup>[6-13]</sup>, 但这些改变尚不足以完全解释其异质性与侵袭转移表型, 尤其是“转录因子—下游效应分子”调控网络在 PTC 中的作用仍待阐明<sup>[14-15]</sup>。ETS 家族转录因子成员在多种肿瘤中参与细胞周期调控、上皮-间充质转化与免疫微环境重塑, 其中 E26 转化特异性变体 4 (E26 transformation-specific variant, 4ETV4) 被报道具有促肿瘤活性<sup>[16-22]</sup>, 但其在 PTC 中的表达特征与功能机制尚不清楚。

CDHP (CDH3) 为经典钙黏附蛋白家族成员, 基因位于 16q22.1, 与 CDH1 邻近并在多种上皮肿瘤中与侵袭、转移相关<sup>[23]</sup>。既往研究提示, CDHP 的转录调控与表观遗传改变可影响其表达水平, 从而改变细胞黏附与迁移能力, 但其在 PTC 中的表

达模式、致病作用及其上游调控因素仍缺乏系统研究<sup>[24-26]</sup>。

基于此, 笔者提出假设: ETV4 可能通过转录调控作用上调 CDHP 的表达, 进而增强 PTC 细胞的增殖、迁移与侵袭能力。为验证该假设, 本研究首先利用 TCGA 与 GTEx 数据评估 ETV4 与 CDH3 在 PTC 中的表达及相关性; 随后在多种 PTC 细胞系中通过 qRT-PCR 与 Western blot 检测其表达差异, 并采用 siRNA 构建 ETV4 敲低模型, 观察下游 CDH3 表达变化及对细胞功能 (增殖、迁移、侵袭) 的影响。旨在解析 ETV4/CDHP 轴在 PTC 进展中的作用, 为 PTC 的分子分型、预后评估与潜在靶向策略提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据下载与分析

从 GTEx 数据库和 TCGA 数据库分别获取 337 个正常甲状腺细胞和 512 个 PTC 样本的 mRNA 表达信息。下载的文件包括基因表达量矩阵和对应的临床数据。为确保数据一致性, 所有 RNA-Seq 数据均经过数据清洗, 包括去除无效数据和标准化处理。

最终用于分析的表达数据包含癌症组和正常对照组的基因表达矩阵。使用 R 语言中 DESeq2 包对数据进行标准化和过滤，以去除低表达基因，并确保表达量数据符合后续分析要求。使用 DESeq2 包进行差异表达分析，并计算基因在癌症组与正常对照组之间的表达差异。使用 ggplot2 包进行结果的可视化，包括气火山图、热图、箱式图。

## 1.2 试剂和仪器

DMEM 高糖细胞培养基（武汉赛维尔生物有限公司）；胎牛血清（苏州依科赛生物科技股份有限公司）；青霉素-链霉素混合液（武汉赛维尔生物有限公司）；PBS 缓冲液（武汉赛维尔生物有限公司）；0.25% 胰蛋白酶（武汉赛维尔生物有限公司）；TRIzol 总 RNA 提取试剂（湖南艾科瑞生物工程有限公司）；PCR 仪（德国 Eppendorf 公司）；Q5 定量 PCR 仪（德国 Eppendorf 公司）；4% 多聚甲醛（武汉赛维尔生物有限公司）；Cell Counting Kit-8 溶液（上海雅酶生物医药科技公司）；倒置光学显微镜（德国 Leica 公司）。

## 1.3 细胞系选择

本研究中使用的细胞系包括：人正常甲状腺滤泡上皮细胞（Nthy-ori 3-1, NTHY）及 PTC 细胞系：K1、IHH-4、BCPAP TPC-1。其中 NTHY、K1、

IHH-4 和 BCPAP 购于中南大学高等研究中心生物细胞室；TPC-1 购于长沙艾碧维生物科技有限公司。所有细胞均经支原体检测阴性，冻存液为含 10% DMSO 的无血清冻存液，-70 ℃ 冰箱保存。

## 1.4 实验方法

**1.4.1 细胞培养** 本研究所有细胞均使用 DMEM 培养基进行培养（加入 10% 胎牛血清、1% 青霉素-链霉素双抗），并置于含 5% CO<sub>2</sub> 的 37 ℃ 细胞培养箱中进行培养。

**1.4.2 Transwell 侵袭实验** 预先将 300 μg/mL 基质胶铺于 Transwell 上室，后将各组转染 48 h 后的细胞稀释至密度约为 1 × 10<sup>5</sup> 个/mL 的细胞悬液，于上室加入 150 μL 含 1 × 10<sup>5</sup> 个细胞的无血清培养基，下室加入含 20% FBS 的血清培养基，放入 37 ℃ 细胞培养箱中培养 12~24 h。取出上室，进行清洗、固定、染色、显微镜下观察、拍照等。每组实验设置 3 个副孔。

**1.4.3 qRT-PCR 实验** TRIzol 试剂提取细胞总 RNA，取 2 μg 总 RNA 进行逆转录。使用 Bio-Rad CFX96 系统进行实验，计算 mRNA 的表达，*β-actin* 标准化数据，并通过 ΔΔC<sub>t</sub> 值评估相对表达。引物见表 1，所有引物均购自上海生工生物有限公司。

表 1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

基因	正向	反向
ETV4	GAA CAG ACG GAC TTC GCC TAC G	CTG GGA ATG GTC GCA GAG GTT TC
CDHP	TGT CCT GGC TCT GCT GTT CCT C	GTT GTC ACG GGT GTC ATC TTC TGG
β-actin	CCT GGC ACC CAG CAC AAT	GGG CCG GAC TCG TCA TAC

**1.4.4 Western blot 实验** 总蛋白用 SDS 样品缓冲液裂解，蛋白浓度通过 BCA 蛋白质定量法测定。蛋白样品通过 8%~12% 的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳分离，随后转移到聚偏二氟乙烯（PVDF）膜上（Millipore，美国）。转膜后，用 5% 的脱脂奶粉封闭 1 h。膜与一抗孵育过夜（4 ℃），二抗在室温下孵育 1 h。将聚偏二氟乙烯膜暴露于增强化学发光试剂以观察蛋白表达情况。GAPDH 作为内参对照。本研究使用的主要抗体包括抗 ETV4（1:1 000；PB0778）、抗 CDHP（1:1 000；A03353）和抗 GAPDH（1:2 000；BM3874），抗体均购于博士德公司。所有 Western blot 实验中均包含分子量标记物作为参考。

**1.4.5 CCK-8 实验** 采用 CCK-8 试剂盒检测细胞增殖。大约 1 500 个转染细胞被接种在 96 孔板的每个孔中，每组设置 6 个重复，并在 37 ℃、5% CO<sub>2</sub> 的环境下培养。每隔 24 h，在 6 个重复孔中向每个孔加入 10 μL CCK-8 试剂并孵育 2 h。然后使用 Bio-Tek EPOCH2 酶标仪（美国佛蒙特州）在 450 nm 处测量吸光度。此实验重复 3 次。

**1.4.6 细胞划痕试验** 转染后细胞接种于 6 孔板，待融合度达 90% 时，用 200 μL 无菌枪头在孔板中央垂直划痕（每孔划 2 条平行直线）。PBS 清洗 3 次去除漂浮细胞，更换新鲜培养基。分别于划痕后 0 h 和 24 h 在显微镜固定位置拍摄图像（×100）。使用 ImageJ 软件测量划痕宽度：每孔随机选取 6 个

位点,计算平均宽度。细胞迁移率按以下公式计算:迁移率=[(原始距离-24 h距离)/原始距离]×100%。

**1.4.7 细胞转染及分组** ETV4 siRNA购买于通用生物(安徽)股份有限公司,具体序列如表2。瞬转具体步骤:(1)当细胞长至60%~80%汇合度时转染;(2)使用5.0 μL siRNA与35 μL ReagentA、

10 μL ReagentB混合,并孵育5 min;(3)加入150 μL细胞培养液使充分混匀;(4)将配置好的混合溶液加入6孔板中,转染细胞37 °C孵育细胞2~4 d,然后分析转染细胞。选取两种PTC细胞系:TPC、IHH-4;分组:ETV4-阴性对照序列(NC)、ETV4-siRNA1、ETV4-siRNA2。

表2 siRNA序列  
Table 2 siRNA sequences

siRNA	正向	反向
ETV4-siRNA1	CUG CGU UGU CCC UGA GAA ATT	UUU CUC AGG GAC AAC GCA GTT
ETV4-siRNA2	GAA UGG AGU UCA AGC UCA UTT	AUG AGC UUG AAC UCC AUU CTT
ETV4-NC	UUC UCC GAA CGU GUC ACG UTT	

## 1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0或GraphPad Prism 8统计学软件分析数据,数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 生物信息学分析ETV4与CDHP在PTC中的表达

下载TCGA数据库中正常甲状腺和PTC的转录组数据,通过R软件DESeq2包进行差异性分析,设定的阈值:  $P<0.05$ ,  $|log2FC|>2$ 筛选差异表达基因,并通过ggplot2包对其可视化处理(图1A-B);下载GTEX数据库正常甲状腺转录组数据,并于TCGA数据库合并,通过不同个体间比较,可以看到ETV4及CDHP均为高表达( $P<0.05$ )(图1C-D)。用TCGA数据库中48对癌与癌旁进行比较,ETV4及CDHP在TPC中均为高表达( $P<0.001$ )(图1E-F)。

### 2.2 ETV4、CDHP在PTC细胞中表达

对NTHY及PTC细胞系(K1、IHH-4、BCPAP、TPC-1)进行qRT-PCR检测(图2A-B),可见四种

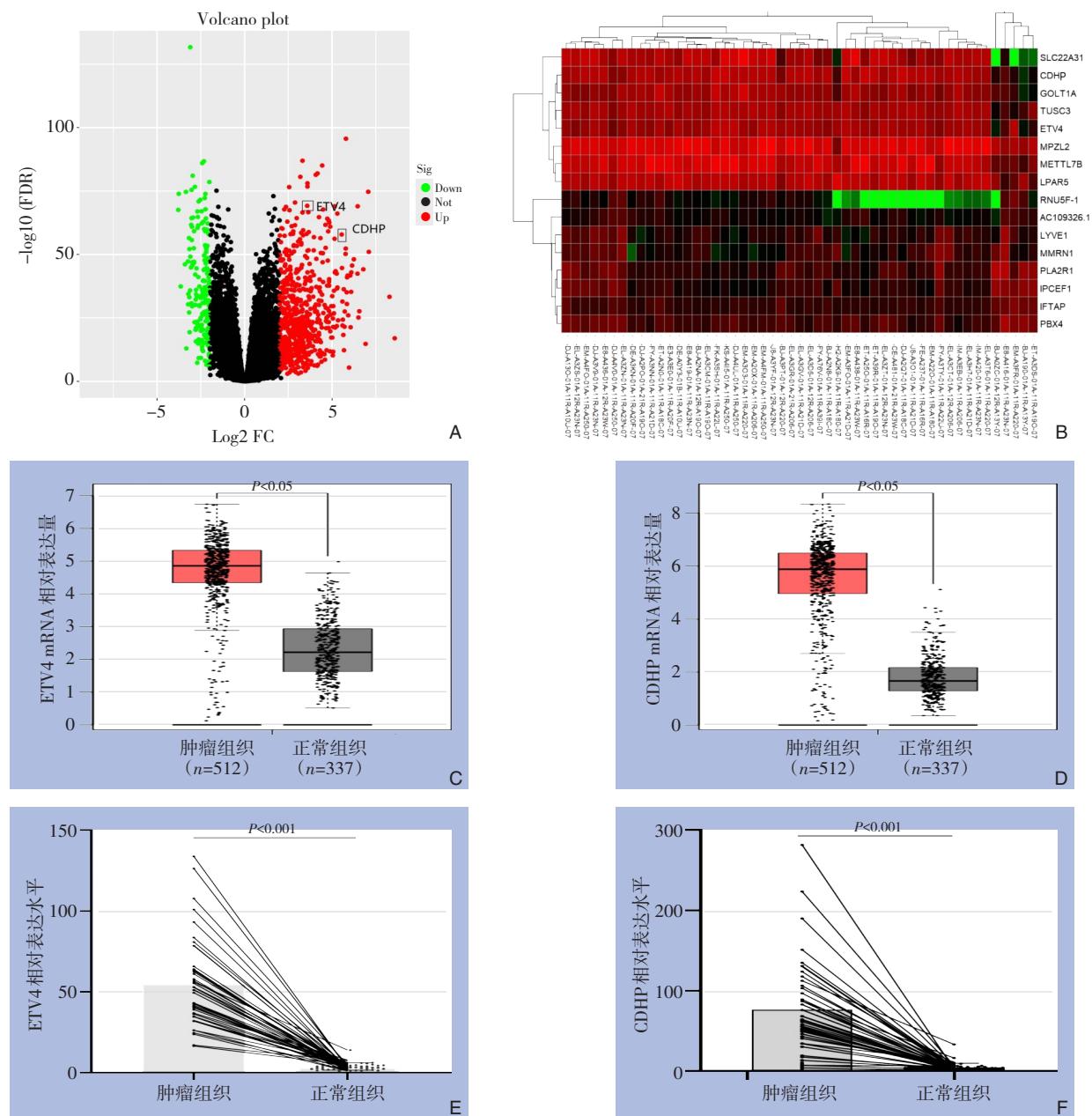
PTC细胞系中ETV4、CDHP均为高表达( $P<0.05$ )。并进行Western blot实验,结果也证实ETV4及CDHP在PTC细胞系中表达上调(均 $P<0.05$ )(图2C-D)。

### 2.3 CDHP与ETV4的关系分析

将TCGA数据库中的转录组数据进行相关性分析,可见ETV4与CDHP呈正相关关系( $R^2>0.5$ ,  $P<0.01$ )(图3A);根据JASPAR网站ETV4的motif信息,预测CDHP可能为ETV4下游靶基因(图3B)。随后,用siRNA敲低IHH-4和TPC-1中的ETV4,并用qRT-PCR进行验证,可见在mRNA水平CDHP随着ETV4的下降而下降(均 $P<0.05$ )(图3C-D)。

### 2.4 ETV4对PTC细胞功能的影响

CCK-8法检测结果显示,ETV4-siRNA1组和ETV4-siRNA2组PTC细胞的增殖率均较ETV4-NC组明显降低(均 $P<0.05$ )(图4A)。细胞划痕试验结果显示,作用24 h后,ETV4-siRNA1组和ETV4-siRNA2组PTC细胞细胞迁移率均较ETV4-NC组明显降低(均 $P<0.05$ )(图4B)。Transwell实验结果显示,作用24 h后,ETV4-siRNA1组和ETV4-siRNA2组PTC细胞迁移率较ETV4-NC组明显降低(均 $P<0.05$ )(图4C)。



**图1 差异基因的筛选和验证** A: TCGA数据库筛选出高表达基因; B: TCGA数据库中50个样本进一步分析表达水平; C: 正常个体与肿瘤个体ETV4表达差异比较; D: 正常个体与肿瘤个体CDHP表达差异比较; E: 48对癌与癌旁组织ETV4 mRNA表达水平比较; F: 48对癌与癌旁组织CDHP mRNA表达水平比较

**Figure 1 Screening and validation of differentially expressed genes** A: Identification of highly expressed genes from the TCGA database; B: Further analysis of expression levels in 50 TCGA samples; C: Comparison of ETV4 expression between normal and tumor tissues; D: Comparison of CDHP expression between normal and tumor tissues; E: Comparison of ETV4 mRNA expression levels between 48 paired tumor and adjacent normal tissues; F: Comparison of CDHP mRNA expression levels between 48 paired tumor and adjacent normal tissues

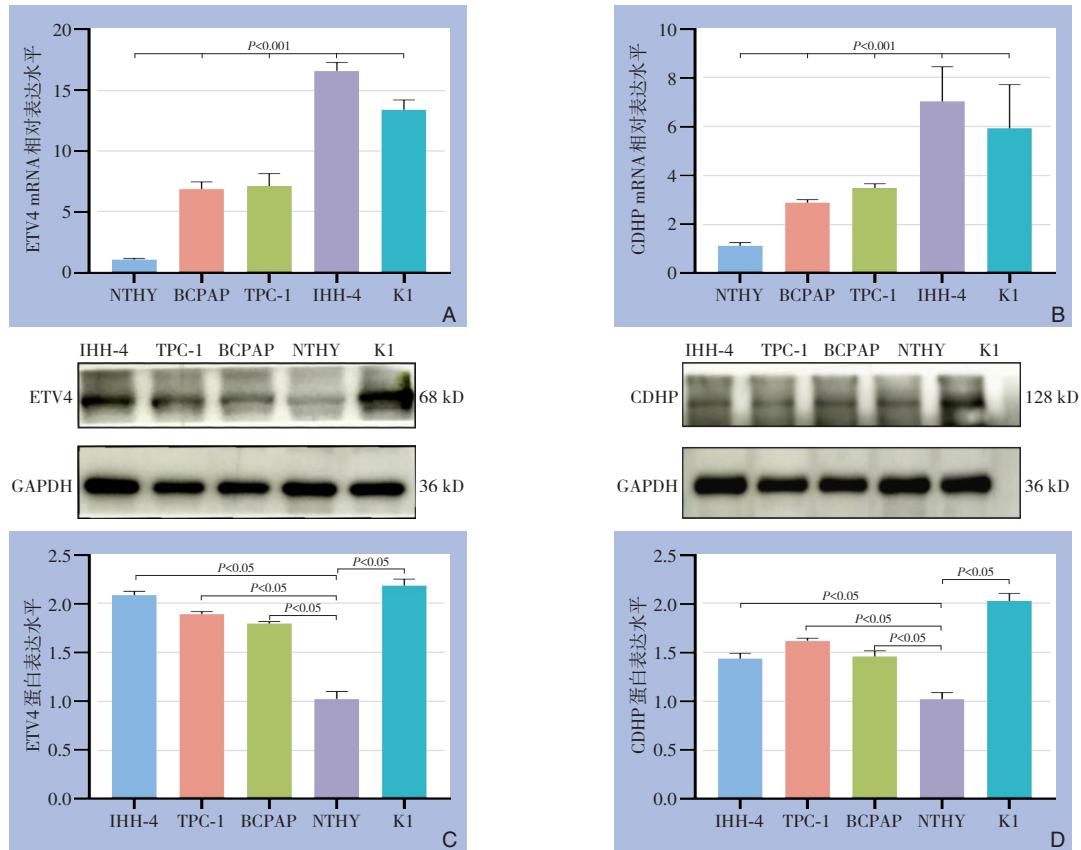


图2 细胞水平验证ETV4及CDHP表达 A: ETV4 mRNA的表达水平; B: CDHP mRNA的表达水平; C: ETV4蛋白表达水平; D: CDHP蛋白表达水平

Figure 2 Validation of ETV4 and CDHP expression at the cellular level A: Expression level of ETV4 mRNA; B: Expression level of CDHP mRNA; C: Expression level of ETV4 protein; D: Expression level of CDHP protein

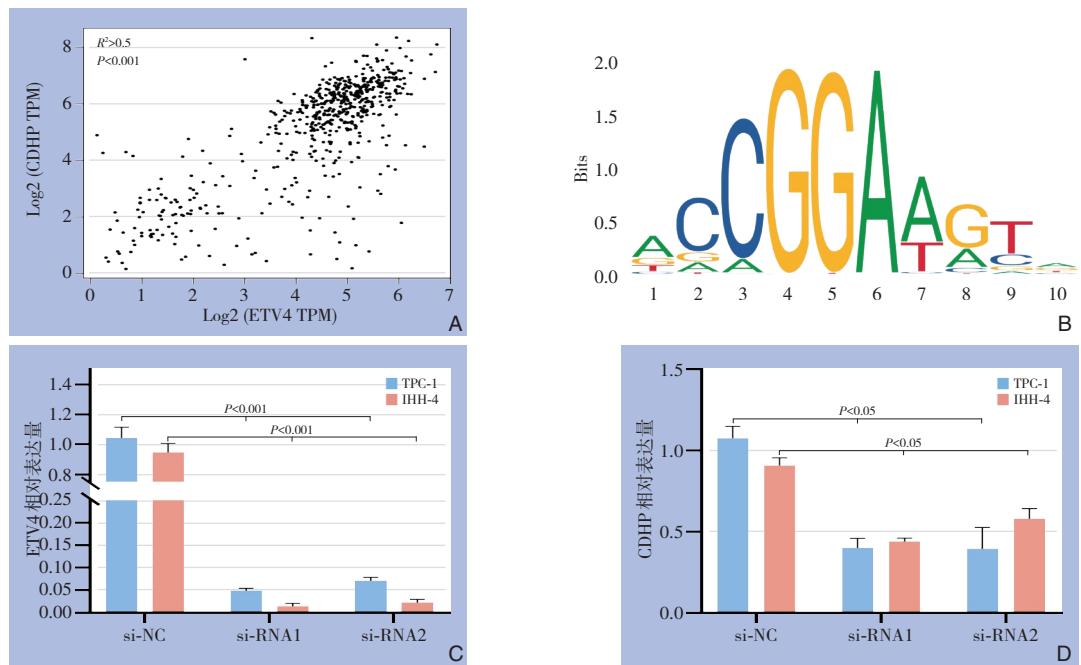


图3 ETV4与CDHP的调控关系 A: ETV4与CDHP的相关性分析; B: ETV4的motif序列; C: 构建ETV4敲低模型后mRNA表达水平; D: CDHP在ETV4敲低模型中的表达

Figure 3 Regulatory relationship between ETV4 and CDHP A: Correlation analysis between ETV4 and CDHP; B: Motif sequence of ETV4; C: mRNA expression levels after constructing the ETV4 knockdown model; D: CDHP expression in the ETV4 knockdown mode

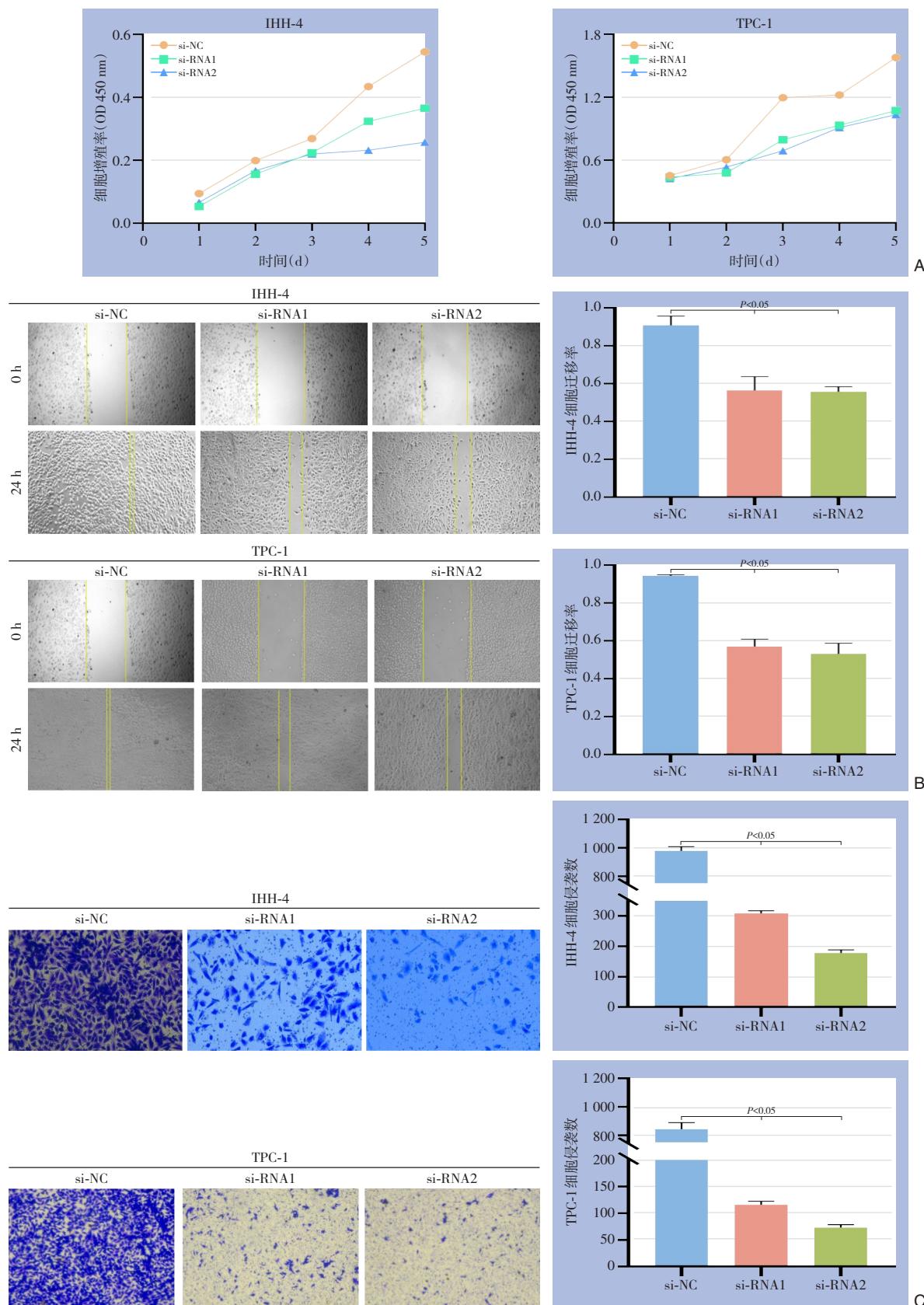


图4 ETV4对PTC细胞增殖、侵袭、迁移的影响 A: 敲低ETV4对PTC细胞增殖的影响; B: 敲低ETV4对PTC细胞迁移的影响( $\times 40$ ); C: 敲低ETV4对PTC细胞侵袭的影响( $\times 100$ )

**Figure 4 Effects of ETV4 on proliferation, invasion, and migration of PTC cells** A: Effect of ETV4 knockdown on PTC cell proliferation; B: Effect of ETV4 knockdown on PTC cell migration ( $\times 40$ ); C: Effect of ETV4 knockdown on PTC cell invasion ( $\times 100$ )

### 3 讨 论

本研究结合TCGA和GTEX数据库分析及细胞实验,证实了转录因子ETV4及黏附蛋白CDHP在PTC中的高表达,并发现ETV4可能通过转录性调控上调CDHP,从而增强PTC细胞的增殖、迁移和侵袭能力。该结果提示ETV4/CDHP轴在PTC的进展中发挥重要作用。

既往研究表明,ETV4作为ETS家族成员,可通过调控下游基因促进结直肠癌<sup>[27]</sup>、乳腺癌<sup>[19]</sup>和肝癌<sup>[21,28-29]</sup>等多种肿瘤的发生发展。本研究进一步拓展了ETV4在甲状腺癌中的作用,首次揭示其可能通过直接激活CDHP转录促进PTC恶性表型。结合已有文献,CDHP在胃癌、宫颈癌、肾癌等多种上皮性肿瘤中与侵袭、转移密切相关<sup>[25, 30-32]</sup>,本研究提示其在PTC中亦具有类似功能。

此外,ETS转录因子在肿瘤免疫和微环境调控中也被证实具有重要作用<sup>[16]</sup>。未来研究有必要探索ETV4/CDHP轴是否参与PTC的免疫逃逸或血管生成过程,从而推动疾病进展。值得注意的是,抑制ETS家族成员的药物正在部分肿瘤治疗中显示出潜力,提示针对ETV4的靶向干预可能成为PTC新的治疗方向。

当然,本研究仍有局限性:其一,尚未通过ChIP实验直接验证ETV4与CDH3启动子的结合;其二,缺乏体内动物模型与临床样本的进一步验证。因此,未来应结合分子机制研究与临床队列分析,深入阐明ETV4/CDHP轴在PTC中的生物学功能和转化应用价值。

综上,本研究揭示了ETV4/CDHP调控轴在PTC细胞增殖、迁移与侵袭中的关键作用,为PTC分子分型、预后评估及靶向治疗提供了新的思路和潜在靶点。

作者贡献声明:付国德完成本文生物信息学分析、细胞生物学实验、统计学分析及论文写作;慕世纪参与本文相关生物信息学分析;桂若彤参与细胞生物学实验及统计学分析;欧阳锡武参与实验设计、经费支持;白宁负责实验设计、研究指导、论文审阅、经费支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
- [2] Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, et al. Thyroid cancer[J]. Lancet, 2023, 401(10387): 1531-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00020-X.
- [3] Boucail L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review[J]. JAMA, 2024, 331(5):425-435. doi:10.1001/jama.2023.26348.
- [4] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1):47-53. doi:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [5] Zahedi A, Bondaz L, Rajaraman M, et al. Risk for thyroid cancer recurrence is higher in men than in women independent of disease stage at presentation[J]. Thyroid, 2020, 30(6): 871-877. doi: 10.1089/thy.2018.0775.
- [6] 蔡文卿,崔灿,刘洁,等. BRAFV600E基因突变检测在细针穿刺细胞学良性甲状腺结节中的应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(11): 1786-1793. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.11.005.  
Cai WQ, Cui C, Liu J, et al. The application value of BRAFV600E gene mutation testing in fineneedle aspiration biopsy diagnosed benign thyroid nodules[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(11):1786-1793. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.005.
- [7] 宫青,刘琬琳,莫森,等.不同基因变异型与BRAFV600E突变型甲状腺乳头状癌淋巴结转移特征比较[J].中国普通外科杂志, 2025, 34(5):903-912. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250265.  
Guan Q, Liu WL, Mo M, et al. Comparison of lymph node metastatic characteristics between papillary thyroid carcinomas with different genetic alterations and those with BRAFV600E mutation[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(5): 903-912. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250265.
- [8] Wei X, Wang X, Xiong J, et al. Risk and prognostic factors for BRAFV600E mutations in papillary thyroid carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022:9959649. doi:10.1155/2022/9959649.
- [9] Wen SS, Wu YJ, Wang JY, et al. BRAFV600E/p-ERK/p-DRP1 (Ser616) promotes tumor progression and reprogramming of glucose metabolism in papillary thyroid cancer[J]. Thyroid, 2024, 34(10):1246-1259. doi:10.1089/thy.2023.0700.
- [10] Bellevicine C, Migliatico I, Sgariglia R, et al. Evaluation of BRAF RAS RET/PTC and PAX8/PPAR $\gamma$  alterations in different Bethesda diagnostic categories: a multicentric prospective study on the validity of the 7-gene panel test in 1172 thyroid FNAs deriving from different hospitals in South Italy[J]. Cancer Cytopathol, 2020, 128(2):107-118. doi:10.1002/cncy.22217.

- [11] 赵骞, 周隽, 王程隆, 等. RAS 突变型甲状腺肿瘤的临床病理特征:单中心分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(11):1307-1312. doi:10.7507/1007-9424.202410021.
- Zhao Q, Zhou J, Wang CL, et al. Clinicopathologic features of RAS gene mutant thyroid tumors: an analysis of single institution[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2024, 31(11):1307-1312. doi:10.7507/1007-9424.202410021.
- [12] Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms[J]. Endocr Pathol, 2022, 33(1):27-63. doi:10.1007/s12022-022-09707-3.
- [13] 田宏友, 程璐, 任艳, 等. m6A 甲基化修饰在甲状腺癌发生发展中的作用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(11):1883-1889. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.015.
- Tian HY, Cheng L, Ren Y, et al. Role of m6A methylation modification in the occurrence and development of thyroid cancer: review of research progress[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(11): 1883-1889. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.11.015.
- [14] Kant R, Manne RK, Anas M, et al. Deregulated transcription factors in cancer cell metabolism and reprogramming[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 1158-1174. doi: 10.1016/j.semcan.2022.10.001.
- [15] Vaquerizas JM, Kummerfeld SK, Teichmann SA, et al. A census of human transcription factors: function, expression and evolution[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(4):252-263. doi:10.1038/nrg2538.
- [16] Wang Y, Huang Z, Sun M, et al. ETS transcription factors: Multifaceted players from cancer progression to tumor immunity[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(3): 188872. doi:10.1016/j.bbcan.2023.188872.
- [17] Lambert SA, Jolma A, Campitelli LF, et al. The human transcription factors[J]. Cell, 2018, 172(4):650-665. doi:10.1016/j.cell.2018.01.029.
- [18] Yang Y, Han X, Sun L, et al. ETS transcription factors in immune cells and immune-related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(18): 10004. doi:10.3390/ijms251810004.
- [19] Zhu T, Zheng JY, Zhuo W, et al. ETV4 promotes breast cancer cell stemness by activating glycolysis and CXCR4-mediated sonic Hedgehog signaling[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 126. doi: 10.1038/s41420-021-00508-x.
- [20] Wang Y, Ding XS, Liu B, et al. ETV4 overexpression promotes progression of non-small cell lung cancer by upregulating PNX and MMP1 transcriptionally[J]. Mol Carcinog, 2020, 59(1):73-86. doi: 10.1002/mc.23130.
- [21] Xie M, Lin Z, Ji X, et al. FGF19/FGFR4-mediated elevation of ETV4 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by upregulating PD-L1 and CCL2[J]. J Hepatol, 2023, 79(1):109-125. doi:10.1016/j.jhep.2023.02.036.
- [22] Zhang Q, Liu S, Wang H, et al. ETV4 mediated tumor-associated neutrophil infiltration facilitates lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of bladder cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(11): e2205613. doi:10.1002/advs.202205613.
- [23] Qi R, Lin J, Chen S, et al. Breast cancer prognosis and P-cadherin expression: systematic review and study-level meta-analysis[J]. BMJ Support Palliat Care, 2022, 12(e6):e893-e905. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002204.
- [24] Faraj Tabrizi P, Peters I, Schimansky I, et al. Alteration of cadherin 3 expression and DNA methylation in association with aggressive renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16476. doi: 10.3390/ijms242216476.
- [25] Itou J, Tsukihara H, Nukatsuka M, et al. 5-Chloro-2, 4-dihydroxypyridine, CDHP, prevents lung metastasis of basal-like breast cancer cells by reducing nascent adhesion formation[J]. Cancer Med, 2018, 7(2):463-470. doi:10.1002/cam4.1265.
- [26] Takechi T, Fujioka A, Matsushima E, et al. Enhancement of the antitumour activity of 5-fluorouracil (5-FU) by inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase activity (DPD) using 5-chloro-2, 4-dihydroxypyridine (CDHP) in human tumour cells[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(9): 1271-1277. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00048-5.
- [27] Mosaad H, Ahmed MM, Elaidy MM, et al. Down-regulated MiRNA 29-b as a diagnostic marker in colorectal cancer and its correlation with ETV4 and Cyclin D1 immunohistochemical expression[J]. Cancer Biomark, 2023, 37(3):179-189. doi:10.3233/CBM-220349.
- [28] Qi D, Lu M, Xu P, et al. Transcription factor ETV4 promotes the development of hepatocellular carcinoma by driving hepatic TNF- $\alpha$  signaling[J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(12): 1354-1372. doi:10.1002/cac2.12482.
- [29] Su H, Shu S, Tang W, et al. ETV4 facilitates angiogenesis in hepatocellular carcinoma by upregulating MMP14 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 684:149137. doi:10.1016/j.bbrc.2023.149137.
- [30] 葛晓玮, 马良, 韩晶. CDH3在恶性肿瘤中的作用及其机制和临床应用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(10):1017-1021. doi:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.011.
- Ge XW, Ma L, Han J. Research progress on the role, mechanism and clinical application of CDH3 in malignant tumors[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2024, 31(10): 1017-1021. doi: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.011.
- [31] 涂韵之, 傅芬, 陈秋连. 钙黏蛋白家族基因 CDH3 通过 PI3K/AKT 通路影响宫颈癌肿瘤细胞的生长[J]. 南昌大学学报:医学版, 2023, 63(2):20-25. doi:10.13764/j.cnki.ncdm.2023.02.004.
- Tu YZ, Fu F, Chen QL. Cadherin family gene CDH3 influences cervical cancer cell growth through PI3K/AKT pathway[J]. Acta

Academiae Medicinae Jiangxi, 2023, 63(2):20–25. doi:10.13764/j.cnki.ncdm.2023.02.004.

[32] São José C, Pereira C, Ferreira M, et al. 3D Chromatin Architecture Re-Wiring at the CDH3/CDH1 Loci Contributes to E-Cadherin to P-Cadherin Expression Switch in Gastric Cancer[J]. *Biology* (Basel), 2023, 12(6):803. doi: 10.3390/biology12060803.

**本文引用格式:**付国德,欧阳锡武,慕世纪,等. ETV4/CDHP轴在甲状腺乳头状癌发生发展中的作用机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7):1430–1439. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250069

**Cite this article as:** Fu GD, Ouyang XW, Mu SJ, et al. The oncogenic role of the ETV4/CDHP axis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(7): 1430–1439. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.250069

(本文编辑 宋涛)

## 本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	纤连蛋白	FN
Toll样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心电图	ECG
氨基末端激酶	JNK	经内镜逆行胆胰管造影	ERCP	心脏监护病房	CCU
白细胞	WBC	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素II	AngII
白细胞介素	IL	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC法	血管内皮生长因子	VEGF
半数抑制浓度	IC <sub>50</sub>	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
变异系数	CV	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC法	血红蛋白	Hb
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP法	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
表皮生长因子	EGF	绿色荧光蛋白	GFP	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	酶联免疫吸附测定	ELISA	血压	BP
丙二醛	MDA	美国食品药品管理局	FDA	血氧饱和度	SO <sub>2</sub>
丙型肝炎病毒	HCV	脑电图	EEG	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内毒素/脂多糖	LPS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	尿素氮	BUN	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO <sub>2</sub>	凝血酶时间	TT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO <sub>2</sub>	凝血酶原时间	PT	乙型肝炎病毒	HBV
二甲基亚砜	DMSO	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒e抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒e抗原	HBeAg
辅助性T细胞	Th	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒核心抗体	HBcAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗原	HBcAg
谷胱甘肽	GSH	生理氯化钠溶液	NS	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相pH梯度	IPG	世界卫生组织	WHO	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	双蒸水	ddH <sub>2</sub> O	原位末端标记法	TUNEL
核因子-κB	NF-κB	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	苏木精-伊红染色	HE	正电子发射计算机断层显像	PET/CT
环氧化酶-2	COX-2	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
活化部分凝血活酶时间	APTT	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活性氧	ROS	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK细胞
肌酐	Cr	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
计算机X线断层照相技术	CT	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	TBIL