



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009
China Journal of General Surgery, 2024, 33(11):1825-1834.

· 甲状腺外科专题研究 ·

甲状腺乳头状癌颈部淋巴转移的性别与年龄相关差异基因与通路分析

储冰峰¹, 胡瑛君²

(1.上海交通大学医学院附属新华医院 普通外科, 上海 200092; 2.上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院 普通外科, 上海 200001)

摘要

背景与目的: 甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤, 其中甲状腺乳头状癌(PTC)是最主要的类型, 其转移方式以颈部淋巴结转移为主。临床观察和部分研究表明, 年轻男性PTC患者更容易发生淋巴结转移。因此, 本研究旨在分析颈部淋巴结转移的危险因素, 并探讨不同性别和年龄段PTC患者的差异表达基因与相关信号通路。

方法: 收集上海交通大学医学院附属新华医院普通外科和上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院普通外科2015年1月—2018年10月手术治疗的PTC患者的临床资料, 分析患者颈部淋巴结转移的危险因素。使用TCGA数据库分析PTC患者中男性、年龄 ≤ 45 岁患者与各自对应的女性、年龄 > 45 岁患者的差异表达基因及相关通路, 并针对其中差异基因进行细胞学功能验证。

结果: 共纳入1 071例PTC患者, 其中209例患者出现PTC颈部淋巴结转移(19.5%), 单因素分析结果显示, 男性患者颈部淋巴结转移率高于女性患者($\chi^2=5.990$, $P<0.05$), 年龄 ≤ 45 岁患者颈部淋巴结转移率高于年龄 > 45 岁患者($\chi^2=28.969$, $P<0.05$); 多因素分析结果显示, 男性、年龄 ≤ 45 岁为颈部淋巴结转移的独立危险因素(均 $P<0.05$)。使用TCGA数据库筛选出男性PTC患者差异表达基因443个, 年龄 ≤ 45 岁患者差异表达基因477个。GO分析结果显示, 男性或年龄 ≤ 45 岁PTC患者的差异基因主要富集于免疫相关的生物过程中, 如: 补体激活经典通路、循环免疫球蛋白介导的体液免疫反应; KEGG通路分析结果显示, 男性或年龄 ≤ 45 岁PTC患者差异基因与代谢通路相关, 如: 胰腺分泌、甲状腺激素合成、脂肪消化与吸收等; 结合差异表达倍数与通路分析结果, 挑选IGF2、IGF2BP1进行细胞学功能验证, 结果显示, 在甲状腺癌细胞BCPAP和KTC-1中, 敲减IGF2、IGF2BP1的表达后两种细胞的迁移能力明显减弱(均 $P<0.05$)。

结论: 男性与年龄 ≤ 45 岁是PTC颈部淋巴结转移的独立危险因素, 其机制可能涉及免疫相关或内分泌代谢相关的多种信号通路, 提示临床工作中对年轻男性患者应更加注重颈部淋巴结的检查及清扫。对IGF2、IGF2BP1基因的进一步研究, 有望为甲状腺癌及颈部淋巴结转移的治疗寻找新靶点。

关键词

甲状腺肿瘤; 甲状腺癌, 乳头状; 淋巴转移; 危险因素

中图分类号: R736.1

基金项目: 上海市黄浦区科研项目计划基金资助项目(HKM201714)。

收稿日期: 2023-12-20; **修订日期:** 2024-05-28。

作者简介: 储冰峰, 上海交通大学医学院附属新华医院主任医师, 主要从事甲状腺癌基础及临床方面的研究。

通信作者: 胡瑛君, Email: huyingjunzi@163.com

Gender- and age-related differential genes and pathways in cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma

CHU Bingfeng¹, HU Yingjun²

(1. Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Department of General Surgery, Huangpu Branch, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China)

Abstract

Background and Aims: Thyroid cancer is the most common malignant tumor of the endocrine system, with papillary thyroid carcinoma (PTC) being the predominant subtype. PTC mainly metastasizes via cervical lymph nodes. Clinical observations and some studies have indicated that young male PTC patients are more prone to cervical lymph node metastasis. This study aims to analyze the risk factors for cervical lymph node metastasis and explore the differentially expressed genes and associated signaling pathways in PTC patients across different genders and age groups.

Methods: The clinical data of PTC patients who underwent surgical treatment at the Department of General Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, and the Huangpu Branch of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, from January 2015 to October 2018 were collected. Risk factors for cervical lymph node metastasis were analyzed. The TCGA database was used to identify differentially expressed genes and related pathways in male and ≤ 45 -year-old PTC patients compared to their female and > 45 -year-old counterparts, respectively. Functional validation of selected differentially expressed genes was performed in cellular studies.

Results: A total of 1 071 PTC patients were included, of whom 209 (19.5%) had cervical lymph node metastasis. Univariate analysis showed that male patients had a higher rate of cervical lymph node metastasis than female patients ($\chi^2=5.990$, $P<0.05$), and patients ≤ 45 years old had a higher metastasis rate than those > 45 years old ($\chi^2=28.969$, $P<0.05$). Multivariate analysis identified male gender and age ≤ 45 years as independent risk factors for cervical lymph node metastasis (both $P<0.05$). A total of 443 and 477 differentially expressed genes were identified in male and ≤ 45 -year-old PTC patients, respectively, using the TCGA database. GO analysis revealed that the differentially expressed genes in these patients were primarily enriched in immune-related biological processes, such as complement activation via the classical pathway and immunoglobulin-mediated humoral immune response. KEGG pathway analysis indicated that these differentially expressed genes were associated with metabolic pathways, including pancreatic secretion, thyroid hormone synthesis, and fat digestion and absorption. Based on fold-change and pathway analysis, IGF2 and IGF2BP1 were selected for functional validation. Knockdown of IGF2 and IGF2BP1 significantly reduced the migration ability of thyroid cancer cell lines BCPAP and KTC-1 (both $P<0.05$).

Conclusion: Male gender and age ≤ 45 years are independent risk factors for cervical lymph node metastasis in PTC. The underlying mechanisms may involve multiple immune-related or endocrine metabolism-associated signaling pathways, highlighting the need for more rigorous examination and management of cervical lymph nodes in young male patients. Further research on IGF2 and IGF2BP1 may provide new therapeutic targets for thyroid cancer and cervical lymph node metastasis.

Key words

Thyroid Neoplasms; Thyroid Cancer, Papillary; Lymphatic Metastasis; Risk Factors

CLC number: 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。大多数 PTC 进展缓慢,侵袭性较弱,预后良好,但是仍有一部分患者会出现颈部淋巴结转移,转移率可达 40%~90%^[1-2],甚至是远处转移。然而,对于术中是否进行预防性颈部淋巴结清扫及其收益仍存在争议。虽然 PTC 患者女性发病率明显高于男性(男女比例约为 1:3)^[3],但 PTC 男性患者颈部淋巴结转移率及恶性程度均更高^[4-6],年轻患者颈部淋巴结转移率也更高^[7-9]。为探究 PTC 淋巴结转移的性别、年龄及其他相关因素,本研究通过生物信息学方法,分别比较不同性别、年龄患者之间的基因表达差异,并初步探讨 PTC 淋巴结转移的分子机制,以期为临床早期识别可能存在的颈部淋巴结转移,以及合理、规范的外科手术提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床数据来源

回顾性收集 2015 年 1 月—2018 年 10 月于上海交通大学医学院附属新华医院和上海交通大学医学院第九人民医院黄埔分院进行手术治疗 PTC 患者的一般信息及临床病理资料。纳入标准:(1)术式为单侧/双侧甲状腺切除术+颈部淋巴结清扫术;(2)经手术冷冻和术后病理确诊;(3)临床资料和病理资料齐全。排除标准:(1)病理诊断不明确或肿瘤细胞个数极少;(2)转移性甲状腺肿瘤或伴有其他转移恶性肿瘤病史;(3)肿瘤病灶>1 cm (为避免肿瘤负荷过大对淋巴结转移分析的干扰)。根据术后石蜡病理,定义颈部淋巴结(包括中央区 and 颈侧区)见癌细胞即为颈部淋巴结转移阳性。本研究收集相关信息获得上海新华医院和上海第九人民医院黄埔分院伦理委员会的批准同意(伦理批号: XHEC-C-2022-003-1;伦审批号: 2024-KY-02)。

1.2 癌症和肿瘤基因组图谱(TCGA)数据采集及处理

从 TCGA 数据库[TCGA papillary thyroid carcinoma ($n=507$)]中下载 PTC 患者的 RNA-seq 数据和临床信息,采用 R 语言筛选出差异表达>1.5 倍的基因,以性别(男性/女性)和年龄(≤ 45 岁/ >45 岁)对差异基因进行富集及通路分析。

1.3 细胞培养

人甲状腺癌细胞 BCPAP 和 KTC-1 均购自中国

科学院上海细胞库,使用含 100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素、1% NEAA、10% FBS 的 RPMI1640 培养基,于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的饱和湿度细胞培养箱中培养。

1.4 细胞转染与分组

将对数期的甲状腺癌细胞 BCPAP 和 KTC-1 接种到 6 孔板中,接种密度为 2×10^5 个细胞/孔,于 37 $^{\circ}$ C 培养箱培养,第 2 天按照 Lipofectamine 2000 转染试剂(美国赛默飞世尔科技公司)使用说明书转染 siRNA,试验分为敲减组(si-IGF2、si-IGF2BP1)、阴性对照组(NC),转染 6 h 后更换培养液。小干扰 RNA 序列购于上海拓然生物科技有限公司。si-IGF2: 5'-UCG CCU CGU GCU GCAU UGC UGC UUA-3'; si-IGF2BP1: 5'-CCG GGA GCA GAC CAG GCA A (dTdT) -3'。

1.5 Western blot 试验

转染 NC、si-IGF2、si-IGF2BP1 48 h 后收集细胞,加入 80~100 μ L 裂解液,冰上裂解 30 min 后,12 000 r/min,4 $^{\circ}$ C 离心 30 min。上清液蛋白定量后,加入 5 \times loading buffer,沸水浴 15 min 使蛋白变性。样品经 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳后 200 mA 转膜 1 h。硝酸纤维素膜蛋白面向上放入 5% 脱脂牛奶封闭液中,室温于摇床低速摇动,封闭 1 h。加入一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, PBST 洗膜后加二抗室温避光孵育 1 h。PBST 洗膜 3 次后,化学发光成像仪显色并拍照。

1.6 Transwell 迁移试验

转染后的 BCPAP 和 KTC-1 细胞采用胰酶消化,以不含血清的培养液悬浮细胞,制成细胞密度为 2×10^5 个/mL 细胞悬液。Transwell 小室的上室加入 100 μ L 细胞悬液,下室加入 600 μ L 含 10% 胎牛血清的培养液,培养 48 h。吸去培养基,采用多聚甲醛固定 15 min,结晶紫染色 20 min,使用 PBS 洗涤 3 次,晾干,棉签擦去上室未穿膜的细胞,在高倍倒置显微镜下观察并记录侵袭细胞数。试验重复进行 3 次。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,计数资料用例(百分比)[n (%)]表示,组间比较采用卡方检验;符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTC患者一般资料及颈部淋巴转移相关因素

共纳入1 071例PTC患者，其中上海交通大学医学院附属新华医院856例，上海交通大学医学院第九人民医院黄埔分院215例。其中女性822例，男性249例，男女比例1:3.3；年龄14~80岁，平均年龄(46.8±12.6)岁；单侧病变897例，双侧病变174例；单发病灶815例，多发病灶256例；209例患者出现PTC颈部淋巴结转移，转移率为19.5%。单因素分析结果显示，患者的性别、年龄、肿瘤部位、病灶数目与颈部淋巴转移明显有

关(均 $P<0.05$)；多因素分析结果显示，男性、年龄 ≤ 45 岁为颈部淋巴转移的独立危险因素(均 $P<0.05$) (表1)。

2.2 差异表达基因筛选

在TCGA数据库下载PTC的mRNA高通量检测数据，将数据按照性别和年龄分组，采用edgeR包计算count数的 P 值和FDR值，然后计算FPKM值表达差异倍数。以 $P<0.05$ ， $FDR<0.05$ ，差异倍数 >1.5 倍为差异表达基因筛选条件。其中，男性患者差异表达基因有443个，年龄 ≤ 45 岁患者差异表达基因有477个，两者交集有198个基因重叠(图1)。不同性别、年龄前10位差异表达基因见表2-3。

表1 PTC患者颈部淋巴结转移相关因素分析

Table 1 Analysis of factors associated with cervical lymph node metastasis in PTC patients

因素	淋巴结转移[n(%)]		单因素分析		多因素分析		
	有	无	χ^2	P	P	Exp(B)	95% CI
性别							
男	62(24.9)	187(75.1)	5.990	0.017	0.046	0.702	0.496-0.994
女	147(17.9)	675(82.1)					
年龄(岁)							
≤ 45	132(26.5)	366(73.5)	28.969	<0.01	<0.01	2.378	1.733-3.265
>45	77(13.4)	496(86.6)					
部位							
单侧	156(17.4)	741(82.6)	15.846	<0.001	0.132	0.624	0.337-1.154
双侧	53(30.5)	121(69.5)					
数量							
单发	137(16.8)	678(83.2)	15.880	<0.001	0.312	0.704	0.406-1.223
多发	72(28.1)	184(71.9)					

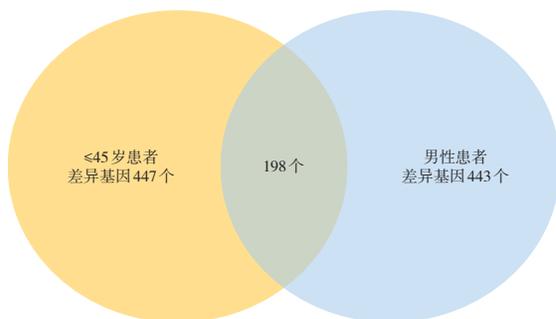


图1 TCGA数据库中不同组合PTC差异表达基因分布情况
Figure 1 Distribution of Differentially expressed genes in PTC across different combinations in the TCGA database

表2 男性PTC患者中前10位差异表达基因

Table 2 Top 10 differentially expressed genes in in male PTC patients

基因	P	FDR	倍数变化
PPY	1.92E-213	6.84E-210	0.032
MATN1	3.03E-214	1.15E-210	0.040
IHH	5.41E-189	1.56E-185	0.052
WIF1	7.99E-197	2.42E-193	0.053
IGF2AS	1.05E-177	2.45E-174	0.053
TXLNG2P	0.000 044 8	0.001 807 2	2 013.47
DDX3Y	0.000 006 81	0.000 324 2	2 294.83
UTY	0.000 081 2	0.003 072 0	2 464.27
RPS4Y1	0.000 043 2	0.001 749 8	2 501.57
KDM5D	0.000 004 14	0.000 203 8	2 555.82

表 3 年龄≤45岁 PTC 患者中前 10 位差异表达基因

Table 3 Top 10 differentially expressed genes in PTC patients aged ≤45 years

基因	P	FDR	倍数变化
AKR1B10	9.1E-295	6.88E-291	0.025
PPY	1.2E-101	1.06E-98	0.030
IGF2AS	8.16E-291	5.48E-287	0.033
IGF2	2.15E-215	6.21E-212	0.076
KRT85	8.7E-56	3.58E-53	0.077
NKAIN1	1.51E-175	2.85E-172	15.27
DPYSL5	6.42E-188	1.34E-184	17.44
MNX1	1.12E-259	4.86E-256	24.77
IHH	9.83E-299	8.49E-295	29.33
MATN1	≈0	≈0	39.60

2.3 富集及KEGG信号通路分析

对 PTC 差异基因进行 GO 功能富集分析发现, 男性患者差异基因在生物过程中主要富集于补体激活经典通路、循环免疫球蛋白介导的体液免疫反应、补体激活、免疫球蛋白产生等通路 (图 2); KEGG 通路分析发现, 共有 34 条通路富集, 其中唾液分泌、胰腺分泌、甲状腺激素合成等内分泌相关的通路富集明显 (图 3)。年龄≤45 岁患者差异基因在生物过程中主要富集于补体激活经典通路、循环免疫球蛋白介导的体液免疫反应、补体激活、免疫球蛋白介导的免疫反应等通路 (图 4); KEGG 通路分析显示, 共有 22 条通路富集, 差异基因在胰腺分泌、脂肪消化和吸收、蛋白消化和吸收等内分泌代谢相关的通路富集明显 (图 5)。

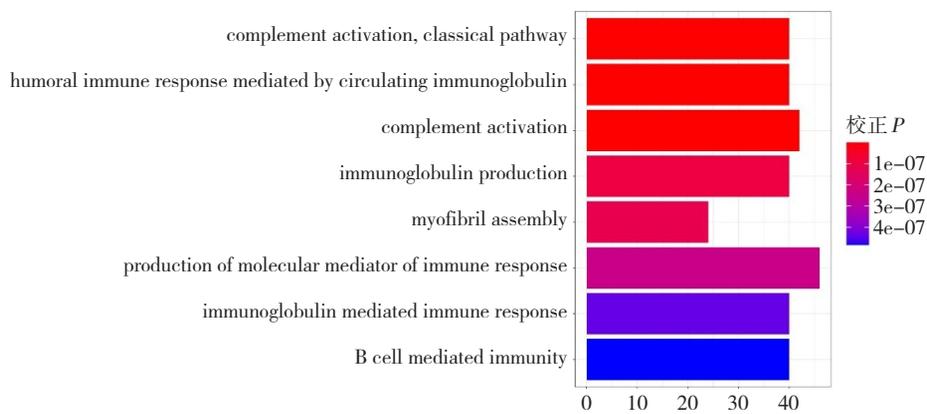


图 2 男性 PTC 患者差异表达基因 GO 功能富集分析

Figure 2 GO functional enrichment analysis of differentially expressed genes in male PTC patients

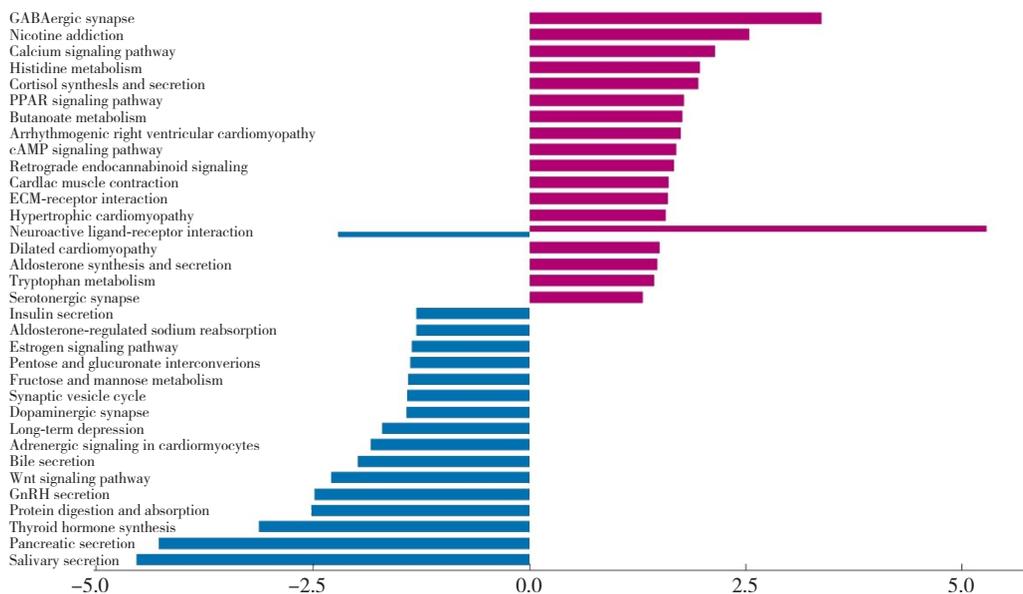


图 3 男性 PTC 患者差异表达基因 KEGG 通路分析

Figure 3 KEGG pathway analysis of differentially expressed genes in male PTC patients

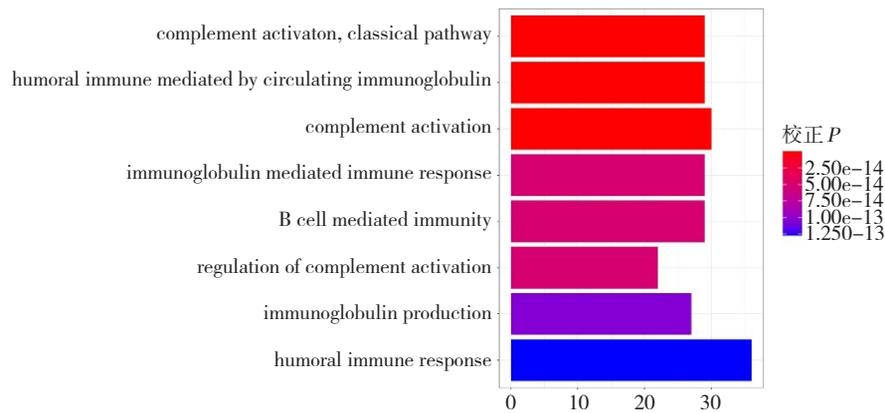


图 4 年龄≤45岁 PTC 患者差异表达基因 GO 功能富集分析

Figure 4 GO functional enrichment analysis of differentially expressed genes in PTC patients aged ≤45 years

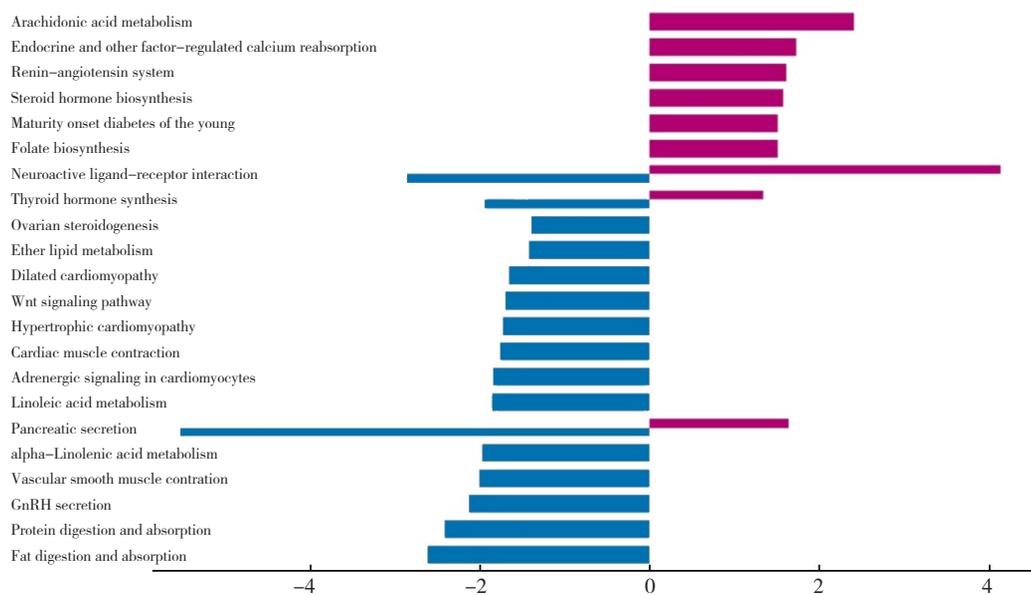


图 5 年龄≤45岁 PTC 患者差异表达基因 KEGG 通路分析

Figure 5 KEGG pathway analysis of differentially expressed genes in PTC patients younger than 45 years old

2.4 IGF2、IGF2BP1 促进甲状腺癌细胞转移

基于上述 KEGG 通路分析的结果,发现 PTC 差异基因明显富集于胰腺分泌通路、脂肪消化吸收通路及甲状腺激素合成等内分泌相关的信号通路; PTC 差异表达基因中 IGF2 (insulin-like growth factor 2)、IGF2BP1 (insulin-like growth factor 2 binding protein 1) 是胰岛素样生长因子家族的成员。TCGA 数据库中, IGF2、IGF2BP1 在年龄≤45 岁患者 (IGF2

差异倍数=0.076, IGF2BP1 差异倍数=0.284, 均 $P < 0.01$) 和男性患者 (IGF2 差异倍数=0.123, IGF2BP1 差异倍数=0.309, 均 $P < 0.01$) 中 PTC 表达差异明显。因此检测了 IGF2、IGF2BP1 对 PTC 细胞 BCPAP 和 KTC-1 的迁移能力的影响。Transwell 迁移试验显示,与 NC 组相比, si-IGF2、si-IGF2BP1 组迁移细胞数明显减少,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (图 6)。

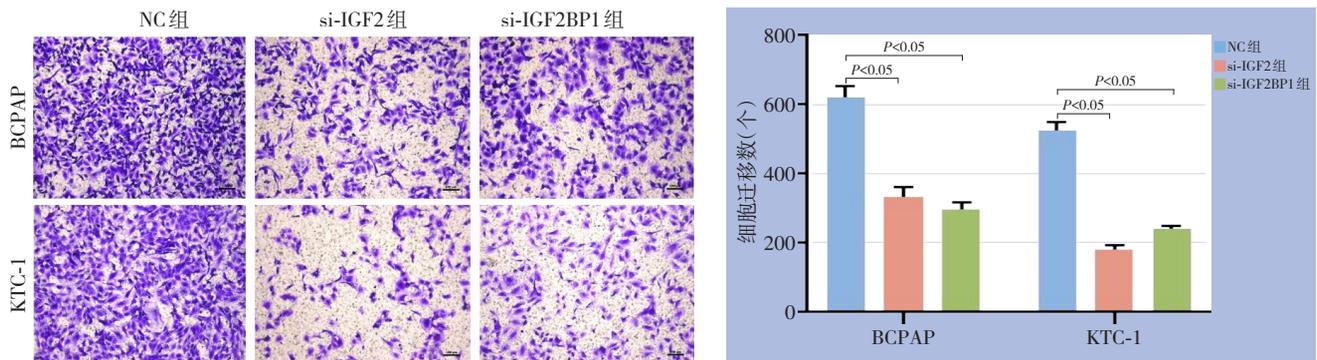


图6 敲减IGF2、IGF2BP1对甲状腺癌细胞迁移能力的影响

Figure 6 Effects of knockdown of IGF2 and IGF2BP1 on the migration ability of thyroid cancer cells

3 讨论

PTC是最常见的甲状腺癌病理类型,生物学行为良好,属于低度恶性肿瘤,但是仍有一部分患者出现颈部淋巴结转移或远处转移。淋巴结转移是影响PTC患者预后、复发的重要因素,也影响手术方式的选择。然而,超声、CT等术前检查无法准确预测PTC颈部淋巴结转移情况,给患者带来了二次手术的负担和风险^[10-13]。临床工作中发现,虽然患者中女性PTC发病率远远高于男性,但是年轻男性患者颈部淋巴结转移率相对较高,转移淋巴结数量多,转移范围广,甚至出现远处转移,既往一些研究^[4-9]也观察到同样的结果,但是目前临床工作中仍缺少对年轻、男性PTC患者颈部淋巴结转移的关注,也没有相关的指南推荐。为初步探究年轻、男性PTC患者颈部淋巴结转移的相关因素和机制,本研究对近年来PTC患者的临床资料进行了统计和分析。

既往研究发现肿瘤大小和淋巴结转移率呈正相关关系,为避免选择偏倚,本研究选择肿瘤大小 ≤ 1 cm的病例纳入分析,结果发现,男性、年龄 ≤ 45 岁患者颈部淋巴结转移率明显高于女性、年龄 > 45 岁患者,与相关文献^[4-9]研究结果一致,提示男性、年龄 ≤ 45 岁是PTC患者颈部淋巴结转移的独立危险因素,其涉及的相关基因和通路值得进一步探究。此外还发现,双侧PTC患者较单侧颈部淋巴结转移率高;多发PTC较单发PTC颈部淋巴结转移率高;有包膜侵犯的PTC较无包膜侵犯的PTC颈部淋巴结转移率高;患者的性别及年龄与PTC肿瘤个数无相关性;性别与肿瘤的大小无相关性,年龄与肿瘤大小呈负相关。

TCGA数据库中也显示,有颈部淋巴结转移的PTC患者男性多于女性,年龄相对较轻。为进一步探究性别及年龄影响颈部淋巴结转移的相关机制,本研究按照性别(男性/女性)及年龄(≤ 45 岁/ > 45 岁)分别将PTC患者分组,筛选PTC差异表达基因以及相关通路。分析发现,性别和年龄两个对比组差异基因大部分有重叠,如表达显著差异的IGF2、IGF2AS(属于长链非编码RNA)、IGF2BP1、MATN1、PPY、IHH等。其中需要注意的是,IGF2、IGF2AS、IGF2BP1均属于胰岛素样生长因子家族,此家族还包括IGF1及其结合蛋白IGFBPs、细胞表面受体IGF1R、IGF2R,与胰岛分泌以及甲状腺激素合成密切相关^[14-15]。该家族在细胞的增殖分化、生长发育、维持能量和代谢稳态中具有重要生理作用,同时参与调控疼痛、骨关节与肌肉疾病、肿瘤发生等病理过程^[14,16-17]。在KEGG信号通路分析中,性别和年龄差异基因富集的通路与此相关的有:胰岛素分泌、胰腺分泌、脂肪消化与吸收。提示胰岛素样生长因子相关基因及通路可能在PTC淋巴结转移中发挥重要作用,因此本研究在PTC细胞中进行了验证,敲减IGF2、IGF2BP1基因的表达,明显抑制细胞迁移,提示IGF2、IGF2BP1促进PTC细胞的迁移。既往研究发现,IGF2在PTC中的表达明显升高,与肿瘤大小、淋巴转移及临床分期相关,并可能与Lin28B协同促进了PTC的发生发展^[18];IGF1和IGF1R,同属于胰岛素样生长因子通路,也被发现在PTC中和患者血清中表达升高^[19-20],并且还和自身免疫性甲状腺疾病相关^[21]。IGF通路影响甲状腺及其产生的激素,甲状腺激素和促甲状腺激素影响生长激素和IGF对靶组织的生物学效应,这种双向相互作用对

许多代谢和免疫过程影响深远，并参与甲状腺肿瘤的发生^[22]。总之，IGF在人体介导PTC颈部淋巴结转移可能涉及更多的协同或者互斥基因，相关通路及机制仍需进一步验证和研究。

GO分析中，性别和年龄的差异基因主要富集在免疫相关的生物学功能上并高度重叠，如：补体激活、循环免疫球蛋白介导的体液免疫反应、免疫球蛋白产生等，提示免疫反应可能在PTC的颈部淋巴结转移中也发挥了重要作用。桥本氏甲状腺炎是一种慢性自身免疫性甲状腺炎症，临床上，桥本氏甲状腺炎与PTC关系密切，然而，关于伴发桥本氏甲状腺炎是否促进PTC颈部淋巴结转移的问题仍有较大争议^[23-25]，仍需进一步的证实和研究。

目前在探究性别和年龄与PTC颈部淋巴结转移的关系上，有很多不一致的结论^[26-30]，可能与地域、手术习惯、统计方式等差异有关，仍需大规模多中心循证医学证据进行验证。本研究发现，男性、年龄≤45岁是PTC患者颈部淋巴结转移的危险因素，与Liu等^[31]研究结论一致。其次，利用生物信息学分析，本研究初步探究了PTC颈部淋巴结转移的相关基因和通路，并对相关基因进行了细胞学验证，本研究结果可以在一定程度上为PTC临床诊断、预后和治疗提供思路，也对深入研究PTC颈部淋巴结转移的相关机制、探究淋巴结转移规律具有参考价值。但研究仍存在不足之处，TCGA数据库的数据大多来源于西方人群，与我国患者的遗传学背景有着明显差异，因此未来需要更多的中国人群的测序数据进一步明确淋巴转移的相关基因和富集通路；其次，本研究仅对其中2个差异基因进行了初步验证，后续仍需更多的试验验证候选基因的表达量、功能及参与的相关通路，从而直接证明其参与PTC颈淋巴转移并成为临床上可靠的分子标志物。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：储冰峰及胡瑛君收集各自医院甲状腺乳头状癌患者的临床资料，储冰峰对数据进行了分析、作图和论文撰写；胡瑛君设计了实验思路及审阅论文。

参考文献

- [1] So YK, Son YI, Hong SD, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections[J]. *Surgery*, 2010, 148(3):526-531. doi:10.1016/j.surg.2010.01.003.
- [2] Lee YM, Sung TY, Kim WB, et al. Risk factors for recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma undergoing modified radical neck dissection[J]. *Br J Surg*, 2016, 103(8):1020-1025. doi:10.1002/bjs.10144.
- [3] Yu XM, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18, 445 cases[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(4): 653-660. doi: 10.1097/SLA.0b013e318230036d.
- [4] 孔令欣, 王照华, 殷文斌, 等. 甲状腺微小乳头状癌侧颈淋巴结转移相关危险因素与预测指标分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(5):537-542. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.005.
Kong LX, Wang ZH, Yin WB, et al. Analysis of risk factors and predictive variables for lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(5): 537-542. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2021.05.005.
- [5] 季振华, 蒋斌, 陈卫贤, 等. 男性甲状腺微小乳头状癌临床特点及中央区淋巴结转移危险因素分析[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2024, 24(2):107-111. doi:10.14166/j.issn.1671-2420.2024.02.005.
Ji ZH, Jiang B, Chen WX, et al. Clinical characteristics and risk factors of central lymph node metastasis in male papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2024, 24(2): 107-111. doi: 10.14166/j. issn.1671 -2420.2024.02.005.
- [6] 邵长秀, 贺青卿, 庄晓璇, 等. 934例甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结部位转移及危险因素[J]. *山东大学学报:医学版*, 2023, 61(2): 57-64. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2022.1004.
Shao CX, He QQ, Zhuang XX, et al. Patterns and risk factors of cervical lymph node metastasis in 934 cases of papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Journal of Shandong University: Health Sciences*, 2023, 61(2): 57-64. doi: 10.6040/j. issn. 1671-7554.0.2022.1004.
- [7] 方芳, 陈晓林, 陈剑平, 等. 甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移危险因素分析[J]. *中山大学学报:医学版*, 2019, 40(4):571-577. doi: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2019.0081.
Fang F, Chen XL, Chen JP, et al. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Sun Yat-sen University: Medical Sciences*, 2019, 40(4): 571-577. doi: 10.13471/j. cnki. j. sun. yat-sen. univ(med. sci).2019.0081.
- [8] 褚永权, 唐坚, 陈亮, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移特

- 点分析[J]. 浙江医学, 2023, 45(10): 1093-1096. doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.10.2020-742.
- Chu YQ, Tang J, Chen L, et al. Characteristics of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Zhejiang Medical Journal, 2023, 45(10): 1093-1096. doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2023.45.10.2020-742.
- [9] 李小磊, 庄大勇, 贺青卿, 等. 肿瘤直径>1 cm 甲状腺乳头状癌的淋巴结转移规律及危险因素分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(5):387-391. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2020.05.002.
- Li XL, Zhuang DY, He QQ, et al. Metastatic trend and risk factors of cervical lymph nodes for papillary thyroid carcinoma with tumor size>1cm[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2020, 12(5): 387-391. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2020.05.002.
- [10] Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases[J]. Eur J Radiol, 2019, 112: 14-21. doi:10.1016/j.ejrad.2019.01.006.
- [11] 师帅, 付言涛. cN0 期甲状腺乳头状癌中央组淋巴结预防性清扫的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(11):1376-1384. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012.
- Shi S, Fu YT. Research progress of prophylactic central lymph node dissection in cN0 papillary thyroid cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2020, 29(11): 1376-1384. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.012.
- [12] 王亚楠, 张欢, 欧阳向柳, 等. 细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白检测对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5): 690-697. doi: 10.7659/j.issn. 1005-6947.2023.05.008.
- Wang YN, Zhang H, Ouyang XL, et al. Diagnostic value of thyroglobulin detection in washout fluid of fineneedle aspiration biopsy for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):690-697. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.008.
- [13] 曾玲, 黄玲, 刘立江, 等. 超微血管成像联合高频超声对弥漫性甲状腺病背景下甲状腺结节良恶性的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(22): 32-37. doi: 10.3969/j.issn. 1005-8982.2022.22.007.
- Zeng L, Huang L, Liu LJ, et al. Diagnostic value of superb microvascular imaging combined with high-frequency ultrasound for benign and malignant thyroid nodules in diffuse thyroid disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(22): 32-37. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2022.22.007.
- [14] Arous C, Mizgier ML, Rickenbach K, et al. Integrin and autocrine IGF2 pathways control fasting insulin secretion in β -cells[J]. J Biol Chem, 2020, 295(49): 16510-16528. doi: 10.1074/jbc.RA120.012957.
- [15] Vella V, Malaguarnera R. The emerging role of insulin receptor isoforms in thyroid cancer: clinical implications and new perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3814. doi: 10.3390/ijms19123814.
- [16] 彭凤兰. 胰岛素样生长因子2(IGF2)研究进展[J]. 实用预防医学, 2007, 14(6): 1963-1966. doi: 10.3969/j.issn. 1006-3110.2007.06.142.
- Peng FL. Research progress of insulin-like growth factor 2(IGF2)[J]. Practical Preventive Medicine, 2007, 14(6): 1963-1966. doi: 10.3969/j.issn.1006-3110.2007.06.142.
- [17] Livingstone C. IGF2 and cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2013, 20(6):R321-R339. doi:10.1530/ERC-13-0231.
- [18] 刘玄. Lin28B 和 IGF2 在甲状腺乳头状癌的表达及意义[D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- Liu X. Expression and significance of Lin28B and IGF2 in papillary thyroid carcinoma[D]. Hengyang: University of South China, 2017.
- [19] 马宏岩, 郭军. IGF1 和 IGF1R 在甲状腺乳头状癌组织中的表达[J]. 山东大学学报:医学版, 2006, 44(9):905-907. doi:10.3969/j.issn.1671-7554.2006.09.012.
- Ma HY, Guo J. Action of IGF1 and IGF1R in thyroid papillary carcinoma[J]. Journal of Shandong University: Health Sciences, 2006, 44(9):905-907. doi:10.3969/j.issn.1671-7554.2006.09.012.
- [20] Lawnicka H, Motylewska E, Borkowska M, et al. Elevated serum concentrations of IGF-1 and IGF-1R in patients with thyroid cancers[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2020, 164(1):77-83. doi:10.5507/bp.2019.018.
- [21] 林凌, 王坚, 王竹兰, 等. 自身免疫性甲状腺疾病中细胞因子与 IGF 的关系[J]. 医学研究生学报, 2000, 13(6): 390-392. doi: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2000.06.013.
- Lin L, Wang J, Wang ZL, et al. Relationship between cytokines and IGF in autoimmune thyroid diseases[J]. Journal of Medical Research & Combat Trauma, 2000, 13(6):390-392. doi:10.16571/j.cnki.1008-8199.2000.06.013.
- [22] Smith TJ. Insulin-like growth factor pathway and the thyroid[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 653627. doi: 10.3389/fendo.2021.653627.
- [23] 王欢, 柴芳, 林本瑞, 等. 合并桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(7): 1396-1399. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.07.015.
- Wang H, Chai F, Lin BR, et al. Risk factors of lymph node metastasis in central area of papillary thyroid carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(7): 1396-1399. doi: 10.3969/j.issn. 1005-9202.2021.07.015.
- [24] 粟敦涛, 欧阳辉, 李新营. 桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌相

- 关性研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(5):606-612. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.014.
- Su DT, Ouyang H, LI XY. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: recent progress[J]. China Journal of General Surgery, 2021, 30(5): 606-612. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.05.014.
- [25] Kim SJ, Myong JP, Jee HG, et al. Combined effect of Hashimoto's thyroiditis and BRAF(V600E) mutation status on aggressiveness in papillary thyroid cancer[J]. Head Neck, 2016, 38(1): 95-101. doi: 10.1002/hed.23854.
- [26] 魏玉心. 甲状腺乳头状癌颈侧区淋巴结转移的相关危险因素研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(10):786-788. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.10.007.
- Wei YX. Risk factors associated with cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2020, 23(10):786-788. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.10.007.
- [27] 博格拉·阿尔斯兰, 白超. 甲状腺乳头状癌患者淋巴结转移规律及影响因素分析[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(8):1059-1063. doi:10.3969/j.issn.1009-5551.2020.08.014.
- Bogela·AESL, Bai C. Analysis of lymph node metastasis and influencing factors in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2020, 43(8): 1059-1063. doi:10.3969/j.issn.1009-5551.2020.08.014.
- [28] 蔡阳群. 180例甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的分布规律及相关因素的临床分析[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(9):141-144.
- Cai YQ. Clinical analysis of the distribution and related factors in 180 cases of thyroid papillary carcinoma with cervical lymph node metastasis[J]. Journal of Medical Research, 2014, 43(9):141-144.
- [29] 樊秀月, 曾健. 甲状腺乳头状癌颈部中央组淋巴结转移的相关因素分析[J]. 广西医学, 2013, 35(8):1018-1020. doi: 10.11675/j.issn.0253-4304.2013.08.19.
- Fan XY, Zeng J. Analysis of related factors of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Guangxi Medical Journal, 2013, 35(8): 1018-1020. doi: 10.11675/ j. issn. 0253-4304.2013.08.19.
- [30] 李世杰, 张大奇, 周乐, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移影响因素的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(12):2160-2163.
- Li SJ, Zhang DQ, Zhou L, et al. The investigation on the impact factors of lymphatic metastasis of thyroid papillary carcinoma[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(12):2160-2163.
- [31] Liu CX, Xiao C, Chen JJ, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 622. doi: 10.1186/s12885-019-5835-6.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 储冰峰, 胡瑛君. 甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的性别与年龄相关差异基因与通路分析[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(11):1825-1834. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009

Cite this article as: Chu BF, Hu YJ. Gender- and age-related differential genes and pathways in cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(11):1825-1834. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.009

本刊2025年各期重点内容安排

本刊2025年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|-----------------|------|--------------|
| 第1期 | 肝脏外科临床与实验研究 | 第7期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 |
| 第2期 | 胆道外科临床与实验研究 | 第8期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 |
| 第3期 | 胰腺外科临床与实验研究 | 第9期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第4期 | 疝和腹壁外科临床与实验研究 | 第10期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 |
| 第5期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 | 第11期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第6期 | 血管外科临床与实验研究 | 第12期 | 主动脉疾病基础与临床研究 |

中国普通外科杂志编辑部