

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.014

## 黏蛋白 1 在甲状腺癌中表达临床意义的 Meta 分析\*

罗锦, 李岚, 张睿, 马健波, 方静怡, 朱正鹏<sup>△</sup>

湖北医药学院附属国药东风总医院病理科, 湖北十堰 442008

**摘要:**目的 通过 Meta 分析探讨甲状腺癌组织中黏蛋白 1(MUC1) 表达的临床意义及其与各临床病理参数的相关性。方法 检索维普、万方、中国知网、中国生物医学文献、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane 中英文数据库中关于 MUC1 在甲状腺癌中表达及其意义的文献, 以比值比(OR)和 95% 置信区间(95%CI)为效应指标, 采用 STATA 14 软件进行 Meta 分析, 并对发表偏倚及敏感性进行检验。结果 共纳入 13 项病例对照研究, 甲状腺癌病例组共 1 157 例, 非甲状腺癌对照组共 509 例。结果显示, 甲状腺癌病例组 MUC1 表达明显高于非甲状腺癌对照组(OR=9.78, 95%CI:7.49~12.78, P<0.001); 伴有淋巴结转移的甲状腺癌组织中 MUC1 表达高于无淋巴结转移的甲状腺癌组织(OR=3.08, 95%CI:1.37~6.92, P<0.05); TNM 分期为 III~IV 期的甲状腺癌组织中 MUC1 表达高于 TNM 分期为 I~II 期的甲状腺癌组织(OR=1.88, 95%CI:1.22~2.90, P<0.05)。结论 与非甲状腺癌对照组比较, 甲状腺癌病例组 MUC1 呈高表达, 且 MUC1 高表达与淋巴结转移、TNM 分期密切相关。MUC1 与甲状腺癌的发生和发展存在相关性, 有望成为甲状腺癌分子研究领域的一项新靶标。

**关键词:** 甲状腺癌; 黏蛋白 1; Meta 分析; 病例对照; 病理参数

中图法分类号: R736.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)22-3331-07

**Meta-analysis of the clinical significance of mucin 1 expression in thyroid cancer\***LUO Jin, LI Lan, ZHANG Rui, MA Jianbo, FANG Jingyi, ZHU Zhengpeng<sup>△</sup>*Department of Pathology, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442008, China*

**Abstract: Objective** The aim of this study was to investigate the clinical significance of mucin 1 (MUC1) expression in thyroid carcinoma and its correlation with clinicopathological parameters through Meta-analysis. **Methods** The Chinese and English databases of VIP, Wanfang, CNKI, CBM, PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane were searched for studies on the expression of MUC1 in thyroid cancer and its significance. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were used as effect indicators. STATA 14 software was used to perform the Meta-analysis, and the publication bias and sensitivity were tested. **Results** A total of 13 case-control studies were included, including 1 157 cases with thyroid cancer and 509 controls without thyroid cancer. The results showed that MUC1 expression in thyroid cancer group was significantly higher than that in non-thyroid cancer control group (OR=9.78, 95%CI: 7.49-12.78, P<0.001). The expression of MUC1 in thyroid carcinoma tissues with lymph node metastasis was higher than that in thyroid carcinoma tissues without lymph node metastasis (OR=3.08, 95%CI: 1.37-6.92, P<0.05). The expression of MUC1 in TNM stage III-IV thyroid cancer tissues was higher than that in TNM stage I-II thyroid cancer tissues (OR=1.88, 95%CI: 1.22-2.90, P<0.05). **Conclusion** Compared with the non-thyroid cancer control group, the expression of MUC1 in the thyroid cancer group was higher, and the high expression of MUC1 was closely related to lymph node metastasis and TNM stage. MUC1 is associated with the occurrence and development of thyroid cancer, and is expected to become a new target in the field of thyroid cancer molecular research.

**Key words:** thyroid cancer; mucin 1; Meta-analysis; case-control study; pathological parameter

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。1990—2013

年全球甲状腺癌的年龄标准化发病率增加了 20%<sup>[1]</sup>, 并且甲状腺癌患者日益年轻化。中国癌症登记年度

\* 基金项目: 湖北省卫生健康委员会卫生健康科研项目(WJ2021F053); 湖北省十堰市科学技术研究与开发项目(2021K70); 国药东风总医院 2022 年度卓越计划(院内项目)青年人才项目(2022Q23)。

作者简介: 罗锦, 女, 副主任医师, 主要从事肿瘤病理及分子病理方面的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 634196487@qq.com。

报告中的甲状腺癌统计数据显示,2005—2015 年其发病率的平均年变化百分比(AAPC)为 12.4%,年龄标准化病死率的 AAPC 为 2.9%<sup>[2]</sup>。与其他恶性肿瘤比较,尽管甲状腺癌的预后较好,但是甲状腺癌发展隐匿,极易发生结外扩散或转移,确诊时往往已经伴随颈部淋巴结转移。因此,甲状腺癌诊疗相关的标志物及靶点受到了广泛关注。黏蛋白 1(MUC1)是一种跨膜糖蛋白,属于黏蛋白家族的一员,几乎在所有上皮细胞表面均有表达<sup>[3]</sup>。由于其结构和生化特性,MUC1 在正常细胞中可以作为润滑剂、保湿剂和物理屏障<sup>[4]</sup>,然而,MUC1 在多种上皮癌中有异常糖基化和过度表达,并且通过参与细胞内信号传导过程及调节相关生物分子来发挥其癌症侵袭、转移、血管生成和细胞凋亡的调控作用<sup>[4-5]</sup>。近年来有研究发现,MUC1 的异常表达与结直肠癌<sup>[6]</sup>、胃癌<sup>[7]</sup>、乳腺癌<sup>[8]</sup>、肺癌<sup>[9]</sup>、宫颈癌<sup>[10]</sup>等多种恶性肿瘤的不良预后密切相关。因此,MUC1 已成为当前肿瘤标志物研究的热点,也是设计和开发癌症疫苗的主要靶点。在甲状腺组织的研究中也发现 MUC1 的高表达与甲状腺癌的发生和发展有重要关系<sup>[11-14]</sup>。王秦玉<sup>[11]</sup>、何斐等<sup>[12]</sup>研究认为,甲状腺癌中 MUC1 的阳性表达与淋巴结转移有关;李洋<sup>[13]</sup>研究认为,甲状腺癌中 MUC1 的阳性表达与肿瘤 TNM 分期有关。但李洋<sup>[13]</sup>、袁时芳等<sup>[14]</sup>研究认为,甲状腺癌中 MUC1 的阳性表达与淋巴结转移无关;王秦玉<sup>[11]</sup>研究认为,甲状腺癌中 MUC1 的阳性表达与肿瘤大小无关。本研究对 MUC1 在甲状腺癌组织中的表达情况进行 Meta 分析,旨在探讨 MUC1 表达与甲状腺癌发生和发展是否存在相关性,是否影响淋巴结转移或肿瘤的 TNM 分期等临床病理特征及生物学行为。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

检索中英文数据库,包括维普、万方、中国知网、中国生物医学文献、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane。收集公开发表的关于 MUC1 表达与甲状腺癌相关的文献资料。中文数据库检索词包括“甲状腺癌”“甲状腺肿瘤”“黏蛋白 1”“MUC1”;英文数据库检索词包括“Thyroid Neoplasms”“MUC1”,并选取自由词一起进行文献检索搜集所有相关文献。

### 1.2 文献资料纳入和排除标准

纳入标准:(1)国内外公开发表的关于 MUC1 在甲状腺癌中表达的临床相关病例进行对照研究,包括中文和英文;(2)病理检查诊断明确,其种族、国籍和病程等不限;(3)数据完整或可正确推导出相关实验数据;(4)通过免疫组织化学染色进行 MUC1 表达情况的检测;(5)当多篇文献数据相同或者重叠时,纳入数据量最大或最新发布

的文献。排除标准:(1)样本量≤30 例;(2)综述、摘要、会议报告、系统评价等;(3)非临床试验,如细胞或动物实验;(4)没有设置明确对照组;(5)无法获取全文或数据的文献;(6)重复报道;(7)未使用免疫组织化学染色检测。

### 1.3 数据提取及文献质量评价

由 2 位评价者独立评估文献质量并筛选文献,提取纳入研究中的样本信息、淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期等数据作为统计指标,纳入文献根据纽卡斯尔-渥太华量表(NOS 量表)<sup>[15]</sup>进行质量评价,分别从“selection”“comparability”“exposure”3 个方面给每一个独立研究打☆,满分为 9 颗☆,剔除<6 颗☆的研究。

### 1.4 统计学处理

采用 STATA14 软件对纳入的研究进行敏感性分析,使用比值比(OR)和 95% 置信区间(95%CI)进行合并分析,评估 MUC1 在甲状腺癌中表达的临床意义。通过 Q 检验及 I<sup>2</sup> 检验判断研究结果之间的异质性,当 P≥0.1 且 I<sup>2</sup>≤50%时,说明研究结果之间不存在异质性或异质性较小,采用固定效应合并效应量,反之则采用随机效应进行数据分析。采用 STATA14 进行敏感性分析;采用 Egger's 检验和 Begg's 漏斗图进行发表偏倚检测并绘制 Begg's 漏斗图检测是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

本研究从中文数据库:维普、万方、中国知网、中国生物医学文献,以及英文数据库:PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane 共检索到文献 631 篇,排除重复文献 179 篇,通过阅读题目和摘要,排除综述、系统评价、病例报告等文献 67 篇,并剔除内容不符合文献 352 篇,初筛得到 33 篇文献,通读全文复筛后确定纳入研究 13 篇<sup>[11-14,16-24]</sup>,其中中文 8 篇<sup>[11-14,16-19]</sup>,英文 5 篇<sup>[20-24]</sup>。见图 1。

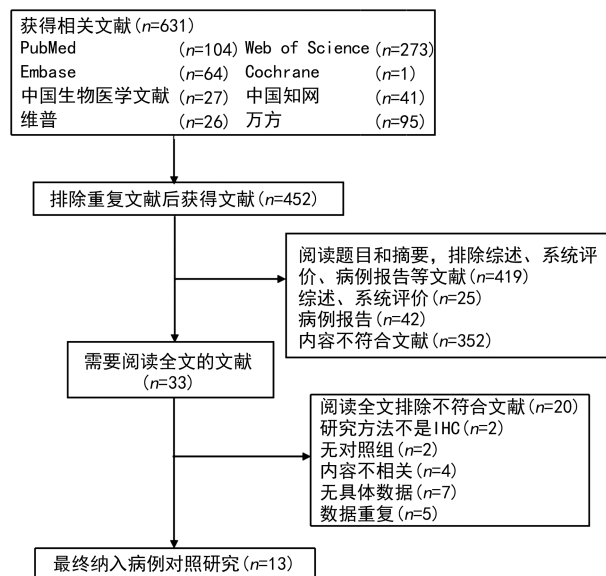


图 1 中英文文献筛选流程

**2.2 文献特征及质量评价** 通读全文,根据 NOS 量表评分细则进行质量评价,纳入的 13 篇文献的 NOS 评分均 >6 分,符合要求。13 篇文献的基本信息及质量评价情况见表 1。

**2.3 Meta 分析结果**

**2.3.1 MUC1 在甲状腺癌病例组及非甲状腺癌对照组中的表达情况** 共纳入 13 项病例对照研究,甲状

腺癌病例组 1 157 例,对应的非甲状腺癌对照组(包括正常甲状腺组织、癌旁组织及甲状腺良性病变组织)共 509 例。 $I^2$  检验及  $Q$  检验发现不存在异质性( $I^2=30\% < 50\%$ ,  $P=0.144 > 0.1$ ),故采用固定效应进行 Meta 分析。结果显示, $OR=9.78$ , $95\%CI: 7.49\sim 12.78$ , $P < 0.001$ 。见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征及 NOS 量表评分

纳入文献	发生年份	国家	非甲状腺癌对照组来源	甲状腺癌病例组(n)		非甲状腺癌对照组(n)		NOS 量表评分(分)
				MUC1 阳性	总数	MUC1 阳性	总数	
王秦玉 <sup>[11]</sup>	2011 年	中国	甲状腺腺瘤	53	75	4	16	8
何斐等 <sup>[12]</sup>	2009 年	中国	正常甲状腺组织	30	53	1	20	7
李洋 <sup>[13]</sup>	2013 年	中国	癌旁组织	105	125	17	29	7
袁时芳等 <sup>[14]</sup>	2003 年	中国	正常甲状腺组织/良性病变组织	51	68	5	28	8
王晓熙等 <sup>[16]</sup>	2006 年	中国	甲状腺腺瘤	62	101	13	77	7
纪胜鹏等 <sup>[17]</sup>	2014 年	中国	正常甲状腺组织/结节性甲状腺肿	23	31	6	32	8
胡耀杰等 <sup>[18]</sup>	2015 年	中国	甲状腺腺瘤	43	57	4	10	8
陈云等 <sup>[19]</sup>	2003 年	中国	结节性甲状腺肿	30	59	4	19	8
ZHAN 等 <sup>[20]</sup>	2015 年	中国	正常甲状腺组织	47	60	1	10	9
BAEK 等 <sup>[21]</sup>	2007 年	韩国	甲状腺腺瘤	63	87	0	22	8
RENAUD 等 <sup>[22]</sup>	2014 年	法国	甲状腺腺瘤	46	94	10	95	9
MORARI 等 <sup>[23]</sup>	2010 年	巴西	甲状腺良性病变组织	219	289	28	121	9
HU 等 <sup>[24]</sup>	2015 年	中国	甲状腺腺瘤	45	58	3	30	7

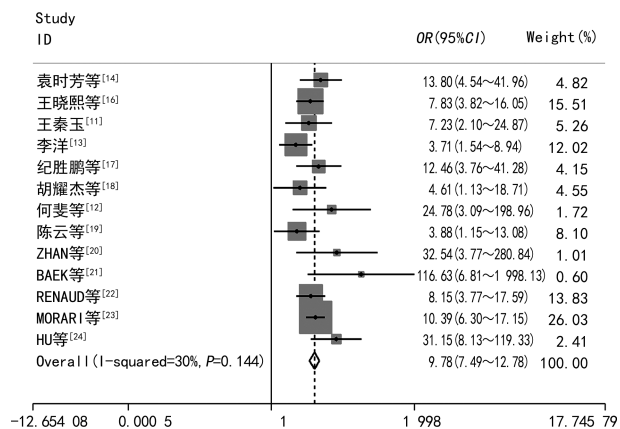


图 2 MUC1 在甲状腺癌病例组及非甲状腺癌对照组中表达差异的森林图

**2.3.2 MUC1 表达与甲状腺癌淋巴结转移的关系**

共有 10 篇文献探讨了甲状腺癌中淋巴结的转移情况,淋巴结转移患者与未转移患者分别为 326、497 例,见表 2。 $I^2$  检验及  $Q$  检验发现存在较强的异质性( $I^2=79.2\% > 50\%$ ,  $P < 0.001$ ),故采用随机效应进行 Meta 分析,结果显示, $OR=3.08$ , $95\%CI: 1.37\sim 6.92$ , $P < 0.05$ 。见图 3。

**2.3.3 MUC1 表达与甲状腺癌 TNM 分期的关系** 共有 4 篇文献探讨了甲状腺癌的 TNM 分期情况,包括 I~II 期 286 例,III~IV 期 153 例,见表 3。 $I^2$  检验及  $Q$  检验发现不存在异质性, $I^2=6.7\% < 50\%$ , $P=0.36 > 0.1$ ,故采用固定效应进行 Meta 分析,结果显示, $OR=1.88$ , $95\%CI: 1.22\sim 2.90$ , $P < 0.05$ ,见图 4。

表 2 MUC1 在有淋巴结转移和无淋巴结转移甲状腺癌中的表达情况(n)

纳入文献	发表年份	国家	甲状腺癌总例数	有淋巴结转移		无淋巴结转移	
				MUC1 阳性	总数	MUC1 阳性	总数
王秦玉 <sup>[11]</sup>	2011 年	中国	75	24	28	29	47
何斐等 <sup>[12]</sup>	2009 年	中国	53	26	38	4	15
李洋 <sup>[13]</sup>	2013 年	中国	125	42	52	63	73
袁时芳等 <sup>[14]</sup>	2003 年	中国	68	24	30	27	38

续表 2 MUC1 在有淋巴结转移和无淋巴结转移甲状腺癌中的表达情况 (n)

纳入文献	发表年份	国家	甲状腺癌总例数	有淋巴结转移		无淋巴结转移	
				MUC1 阳性	总数	MUC1 阳性	总数
胡耀杰等 <sup>[18]</sup>	2015 年	中国	57	14	20	29	37
ZHAN 等 <sup>[20]</sup>	2015 年	中国	60	38	42	9	18
BAEK 等 <sup>[21]</sup>	2007 年	韩国	87	12	15	21	72
RENAUD 等 <sup>[22]</sup>	2014 年	法国	94	27	30	19	64
MORARI 等 <sup>[23]</sup>	2010 年	巴西	146*	19	54	37	92
HU 等 <sup>[24]</sup>	2015 年	中国	58	15	17	22	41

注:带\*数据说明原文中甲状腺癌病例数为 289,但原文数据显示统计淋巴结转移的病例数仅为 146 例。

表 3 MUC1 在不同 TNM 分期甲状腺癌中的表达情况 (n)

纳入文献	发表年份	国家	甲状腺癌总例数	I~II 期		III~IV 期	
				MUC1 阳性	总数	MUC1 阳性	总数
王秦玉 <sup>[11]</sup>	2011 年	中国	75	34	49	19	26
ZHAN 等 <sup>[20]</sup>	2015 年	中国	60	21	32	26	28
BAEK 等 <sup>[21]</sup>	2007 年	韩国	87	39	57	24	30
MORARI 等 <sup>[23]</sup>	2010 年	巴西	217*	55	148	35	69

注:带\*数据说明原文中甲状腺癌病例数为 289,但原文数据显示统计不同 TNM 分期的病例数仅为 217 例。

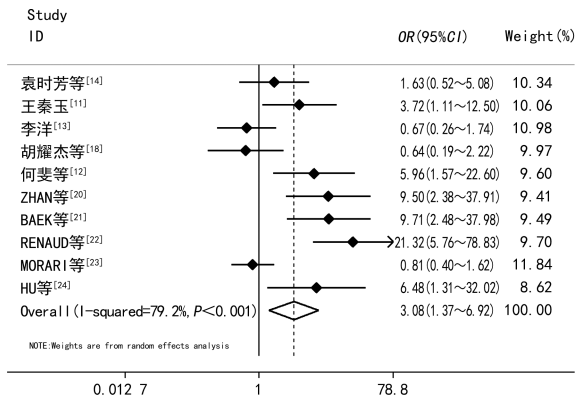


图 3 MUC1 表达与甲状腺癌淋巴结转移相关性的森林图

## 2.4 敏感性分析 整体 Meta 分析及 MUC1 表达与甲状腺癌 TNM 分期相关性的 Meta 分析结果显示,

无论删除哪一项研究,最终结果均稳定,均在 95%CI 之内;但 MUC1 表达与甲状腺癌淋巴结转移相关性的 Meta 分析结果显示,有 3 项研究存在一定的异质性,但未影响该项研究的整体分析结果。见图 5。

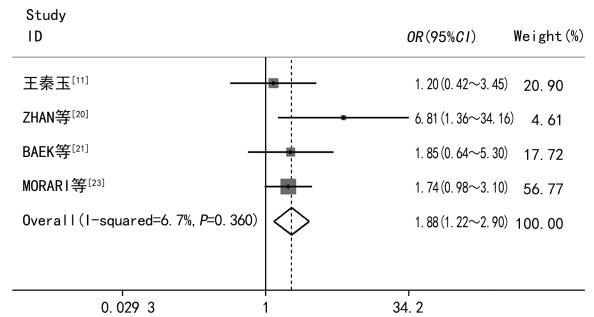
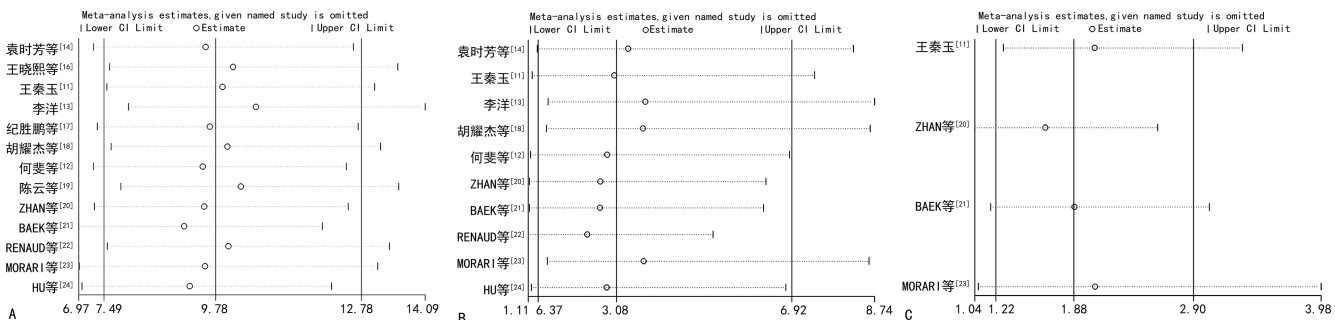


图 4 MUC1 表达与甲状腺癌 TNM 分期相关性的森林图



注:A为 MUC1 在甲状腺癌组病例与非甲状腺癌对照组中的表达;B为 MUC1 在有淋巴结转移与无淋巴结转移甲状腺癌中的表达;C为 MUC1 在 TNM 分期为 I~II 期与 III~IV 期甲状腺癌中的表达。

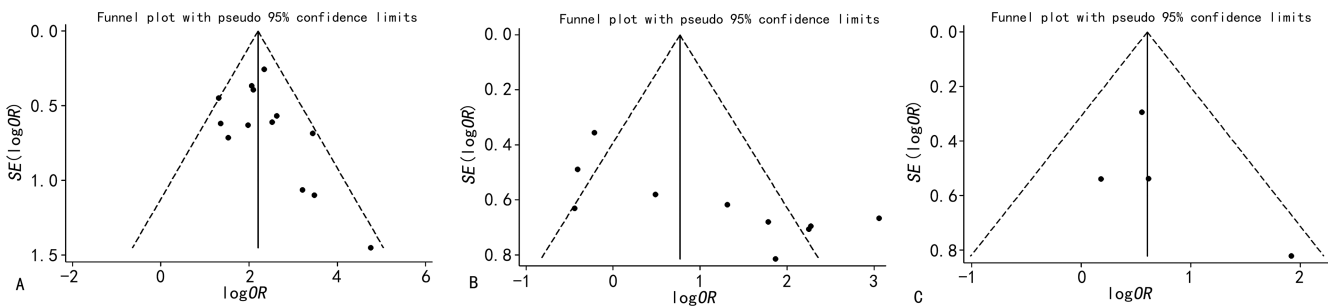
图 5 MUC1 表达与各临床病理参数关系的敏感性分析

## 2.5 发表偏倚检验 采用 Egger's 检验和 Begg's 漏斗图进行发表偏倚检测,整体 Meta 分析及 MUC1 表

达与甲状腺癌 TNM 分期相关性的 Meta 分析的漏斗图均基本对称,且 Egger's 检验的 P 值分别为 0.14

和 0.469, 表明在整体分析及 TNM 分期的研究不存在发表偏倚; 但 MUC1 表达与甲状腺癌淋巴结转移相关性的 Meta 分析的漏斗图存在不对称现象, 且 Egger's

检验的  $P$  值为 0.011, 该 Meta 分析存在一定的发表偏倚。见图 6。



注: A 为 MUC1 在甲状腺癌组病例与非甲状腺癌对照组中的表达; B 为 MUC1 在有淋巴结转移与无淋巴结转移甲状腺癌中的表达; C 为 MUC1 在 TNM 分期为 I ~ II 期与 III ~ IV 期甲状腺癌中的表达。

图 6 MUC1 表达与各临床病理参数关系的漏斗图

### 3 讨 论

尽管甲状腺癌的病死率不高, 但是其极易发生转移和复发, 结外扩散是影响甲状腺癌预后的关键因素<sup>[25]</sup>。病灶最大径较小的、低风险甲状腺乳头状癌的治疗已经发生了方式转变, 许多肿瘤患者采用主动监测而不是直接进行手术切除治疗<sup>[26]</sup>。有研究发现, 接受即刻手术的患者不良事件发生率明显高于接受主动监测的患者, 医疗费用也明显更高<sup>[27]</sup>。目前, 甲状腺癌发病的确切原因及发病机制尚不完全清楚, 缺乏有效的预防、治疗策略及监测指标。因此, 寻找甲状腺癌相关的致癌基因, 进而寻找一种有效可靠的治疗靶标, 以期能够控制或监测癌灶的发生、发展及术后复发、转移等显得至关重要。

MUC1 在多种恶性肿瘤中均存在异常表达现象, 被认为是抗肿瘤治疗的潜在靶点<sup>[28-29]</sup>。MUC1 是最具有特征的跨膜黏蛋白, 其 N 末端片段位于细胞膜表面, 包含信号肽、约 30~90 数量不定的串联重复序列 (VNTR) 区域, 以及 SEA 结构域<sup>[4]</sup>。VNTR 和 MUC1 均富含含有 O-糖基化位点的丝氨酸和苏氨酸残基, 以及少量含有 N-糖基化位点的天冬酰胺残基, 它们的重度糖基化赋予了 MUC1 高密度、流体动力体积和黏度等发挥润滑和保护胃肠道的生物学功能所必需的特性。糖基化对 VNTR 的构象有重要影响, 异常糖基化的 MUC1 是上皮细胞肿瘤上公认的肿瘤特异性抗原<sup>[30]</sup>。在癌细胞中, 异常糖基化的 MUC1 表现出过度表达、失去上皮细胞极性、表达与肿瘤分化和侵袭相关的 T 和 Tn 抗原等特征, 这些特征可能与 MUC1 在癌细胞中调控细胞增殖、侵袭和转移潜能等功能有关<sup>[3]</sup>。MUC1-N 释放诱导 MUC1-C 的构象变化, 改变其配体状态, 随后激活下游的丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、Wnt 信号通路、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等一些调控细胞增殖及肿瘤细胞侵袭和迁移的细胞信号通路<sup>[5,31]</sup>。体外试验结果发

现, MUC1 可以减弱顺铂药物诱导的线粒体凋亡因子的释放、Caspase-3 的激活及细胞凋亡, 但利用 MUC1 小干扰 RNA 下调 MUC1 表达会导致乳腺癌和肺癌对化疗诱导的细胞凋亡的敏感性增加, 在未分化甲状腺癌中也发现了类似现象, 由此表明, MUC1 减弱了对 DNA 损伤的凋亡反应, 并且这种癌蛋白赋予了对基因毒性抗癌剂的抗性。

本研究采用 Meta 综合分析了 13 项关于 MUC1 在甲状腺癌组织及非甲状腺癌组织中表达差异的独立研究, 结果表明, MUC1 在甲状腺癌组织中呈异常高表达, 并且其表达上调会增加甲状腺癌的患病风险, 影响甲状腺癌的发生和发展。此外, 在对各临床病理特征进行分析时发现, MUC1 表达上调与淋巴结转移和肿瘤 TNM 分期密切相关。因此, 本研究认为, MUC1 可能是甲状腺癌的一种癌蛋白, 与肿瘤细胞的生长、浸润和转移关系密切。其作用机制可能与以下几点有关: (1) 甲状腺癌细胞中 MUC1 的高表达会导致 B-连环蛋白与 E-钙黏蛋白细胞黏附分子结合下调, 进而降低肿瘤细胞间的黏附力, 增强其侵袭性。(2) 在 MUC1 中, 由于异常糖基化的 VNTR 引起其空间构象发生变化, 阻碍了肿瘤细胞之间相互黏附, 进一步增强了肿瘤细胞的侵袭能力。(3) MUC1 与 E-钙黏蛋白互相结合, 有利于肿瘤细胞黏附于受损的血管内皮细胞上, 并穿透管壁, 发生转移。

对整体 13 项研究进行敏感性分析结果显示, 无论剔除哪一项研究, 汇总结果均为稳定, 通过绘制 Begg's 漏斗图, 发现漏斗图对称, Egger's 检验的  $P > 0.05$ , 结果显示本研究不存在发表偏倚。

本研究还存在一些不足之处: (1) 纳入本研究的多为中国人群, 少量为韩国人、法国人、巴西人, 群体结构较为单一, 以东亚人群为主, 缺乏多中心、多区域研究。(2) 纳入本研究的均采用免疫组织化学法定性检测组织中 MUC1 水平, 实验条件、试剂及人员操作

水平不一致,判读人员对于 MUC1 水平采用的最佳截断值并不统一。(3)样本量不足,且纳入分析的 13 项研究中有多项数据的非甲状腺癌对照组样本量较小。(4)纳入的研究缺乏 MUC1 表达与甲状腺癌预后关系的数据,未来需要搜集更多临床患者随访数据进行评估。(5)纳入的研究缺乏 MUC1 与甲状腺癌组织学分型关系的数据,无法细化解读 MUC1 的表达与各种组织学类型(如乳头状癌、滤泡癌、髓样癌等)之间的关系。(6)纳入的研究缺乏 MUC1 与甲状腺癌分子分型关系的数据,未来还需扩大样本量进行分子检测进一步论证。

综上所述,MUC1 的异常表达可能与甲状腺癌的发生和发展密切相关,其作用机制乃至与各临床病理参数(组织学类型、淋巴结转移、TNM 分期等)相关联的内部机制还需要更多高质量、大样本的临床数据及临床研究来进一步探讨及证实。MUC1 可能会成为甲状腺癌预防、筛查、诊断、治疗及判断预后的新靶点。

## 参考文献

- [1] KIM J, GOSNELL J E, ROMAN S A. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(1): 17-29.
- [2] WANG J Y, YU F F, SHANG Y N, et al. Thyroid cancer: incidence and mortality trends in China, 2005 - 2015 [J]. *Endocrine*, 2020, 68(1): 163-173.
- [3] GAO T, CEN Q H, LEI H. A review on development of MUC1-based cancer vaccine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110888.
- [4] CHEN W Q, ZHANG Z, ZHANG S Q, et al. MUC1: structure, function, and clinic application in epithelial cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6567.
- [5] LI W, HAN Y N, SUN C M, et al. Novel insights into the roles and therapeutic implications of MUC1 oncoprotein via regulating proteins and non-coding RNAs in cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12(3): 999-1011.
- [6] 麻富斌, 姚南, 王军, 等. 黏蛋白 1 与结肠直肠癌患者预后及临床病理特征相关性的 Meta 分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(10): 1328-1333.
- [7] KIM Y I, PECHA R L, KEIHANIAN T, et al. MUC1 expressions and its prognostic values in US gastric cancer patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 998.
- [8] JING X, LIANG H P, HAO C H, et al. Overexpression of MUC1 predicts poor prognosis in patients with breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(2): 801-810.
- [9] 付红艳, 王义勇, 周凤, 等. MUC1 基因及蛋白表达在非小细胞肺癌中的临床意义 [J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(6): 764-769.
- [10] HEUBLEIN S, FRIESE K, KOST B, et al. TA-MUC1 as detected by the fully humanized, therapeutic antibody Gatipotzumab predicts poor prognosis in cervical cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(10): 1899-1907.
- [11] 王秦玉. CD44v6、MUC-1 在甲状腺癌中的表达及意义 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [12] 何斐, 李红, 李皖生, 等. MUC1 黏蛋白及  $\beta$ -连锁蛋白在甲状腺乳头状癌中的表达及意义 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(6): 393-396.
- [13] 李洋. c-erb-2 与 muc1 在甲状腺乳头状癌中的表达变化及其意义 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013.
- [14] 袁时芳, 王岭, 李开宗, 等. MUC1 在甲状腺癌及甲状腺良性病变组织中的表达及意义 [J]. *中华普通外科杂志*, 2003, 18(8): 488-490.
- [15] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [16] 王晓熙, 陈云, 陆珍凤, 等. 甲状腺滤泡源性肿瘤 Ret、Mucin-1 和 Galectin-3 蛋白表达及临床病理分析 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2006, 22(5): 625-626.
- [17] 纪胜鹏, 王树卿, 徐剑, 等. MUC1 和 MUC4 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(8): 1121-1122.
- [18] 胡耀杰, 罗晓燕, 杨岳, 等. 多态性上皮黏蛋白 1 和 15 在老年甲状腺乳头状癌患者中的表达及意义 [J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(5): 534-538.
- [19] 陈云, 朱明华, 周晓军, 等. RET、Mucin1 和 Galectin-3 在甲状腺良恶性肿瘤中的表达 [J]. *第二军医大学学报*, 2003, 24(3): 303-306.
- [20] ZHAN X X, ZHAO B, DIAO C, et al. Expression of MUC1 and CD176 (Thomsen-Friedenreich antigen) in papillary thyroid carcinomas [J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(1): 21-26.
- [21] BAEK S K, WOO J S, KWON S Y, et al. Prognostic significance of the MUC1 and MUC4 expressions in thyroid papillary carcinoma [J]. *Laryngosc*, 2007, 117(5): 911-916.
- [22] RENAUD F, GNEMMI V, DEVOS P, et al. MUC1 expression in papillary thyroid carcinoma is associated with BRAF mutation and lymph node metastasis; the latter is the most important risk factor of relapse [J]. *Thyroid*, 2014, 24(9): 1375-1384.
- [23] MORARI E C, SILVA J R, GUILHEN A C T, et al. Muc-1 expression may help characterize thyroid nodules but does not predict patients' outcome [J]. *Endocr Pathol*, 2010, 21(4): 242-249.
- [24] HU Y, LUO X Y, YANG Y, et al. Characterization and significance of MUC1 and c-myc expression in elderly patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 15325-15330.
- [25] ROH J L, PARK J W, JEONG J, et al. Extranodal extension of lymph node metastasis as a prognostic indicator of recurrence and survival in papillary thyroid carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(4): 450-458.
- [26] WALGAMA E, SACKS W L, HO A S. Papillary thyroid microcarcinoma: optimal management versus overtreatment [J]. *Curr Opin Oncol*, 2020, 32(1): 1-6. (下转第 3341 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.015

# 新型细胞因子 Metrnl 与系统性红斑狼疮中巨噬细胞极化及其疾病活动度的关联研究\*

陈雪礼<sup>1</sup>, 华琳<sup>1</sup>, 熊姿<sup>1</sup>, 薛国辉<sup>1△</sup>, 刘晓峰<sup>1</sup>, 汤艳华<sup>2</sup>, 晏慧民<sup>3</sup>

江西省九江市第一人民医院:1. 检验科, 2. 风湿免疫科; 3. 肾内科, 江西九江 332000

**摘要:**目的 探讨镍纹样蛋白(Metrnl)在系统性红斑狼疮(SLE)及其严重并发症狼疮性肾炎(LN)患者中的水平,并探讨其与巨噬细胞极化状态及疾病活动度的关联。方法 选取2023年6月至2024年5月该院收治的80例SLE患者作为研究对象,分为LN组(40例)和无LN组(40例),另选取同期该院30例年龄、性别匹配的健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测Metrnl、M1型标志蛋白(iNOS)、M2型标志蛋白(Arg-1)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和白细胞介素(IL)-10水平。采用Pearson相关分析SLE患者Metrnl水平与各项常规实验室指标水平,以及iNOS、Arg-1、TNF- $\alpha$ 、IL-10的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析Metrnl在SLE和LN中的诊断价值。结果 LN组平均Metrnl水平为(98.35 $\pm$ 37.12)pg/mL,明显低于无LN组的(167.89 $\pm$ 25.74)pg/mL和对照组的(257.89 $\pm$ 22.45)pg/mL,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson相关分析结果显示,SLE患者Metrnl水平与TNF- $\alpha$ 水平均呈负相关( $r = -0.328, P = 0.015$ ),与Arg-1、IL-10水平均呈正相关( $r = 0.538, 0.489, P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,Metrnl诊断SLE患者和健康体检者的曲线下面积(AUC)为0.88,灵敏度为90.32%,特异度为76.00%;诊断无LN患者和LN患者的AUC为0.83,灵敏度为87.10%,特异度为73.53%。结论 Metrnl在SLE及LN的免疫调控中发挥重要作用,可能通过影响巨噬细胞极化状态调节疾病活动度。SLE患者血清Metrnl水平与炎症因子等临床指标水平均有明显相关性,为其作为评估疾病活动度和治疗反应的潜在生物标志物提供了理论依据。

**关键词:**镍纹样蛋白; 系统性红斑狼疮; 巨噬细胞极化; 疾病活动度; 生物标志物

中图分类号:R593.24;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3337-05

## Association of nickel patterning proteins with macrophage polarization and disease activity in systemic lupus erythematosus\*

CHEN Xueli<sup>1</sup>, HUA Lin<sup>1</sup>, XIONG Zi<sup>1</sup>, XUE Guohui<sup>1△</sup>, LIU Xiaofeng<sup>1</sup>,  
TANG Yanhua<sup>2</sup>, YAN Huimin<sup>3</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology and Immunology; 3. Department of Nephrology, Jiujiang First People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China

**Abstract: Objective** To investigate the level of nickel patterned protein (Metrnl) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and its severe complication lupus nephritis (LN), and to explore its correlation with macrophage polarization and disease activity. **Methods** A total of 80 SLE patients admitted to the hospital from June 2023 to May 2024 were selected as the research objects, and they were divided into LN group (40 cases) and non-LN group (40 cases). In addition, 30 age and gender matched healthy people in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of Metrnl, M1 marker protein (iNOS), M2 marker protein (Arg-1), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL)-10 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation was used to analyze the correlation between Metrnl level and the levels of routine laboratory indicators, NOS, Arg-1, TNF- $\alpha$ , and IL-10 in SLE patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of Metrnl in SLE and LN. **Results** The average Metrnl level in the LN group was (98.35 $\pm$ 37.12) pg/mL, which was significantly lower than that in the non-LN group (167.89 $\pm$ 25.74) pg/mL and the control group (257.89 $\pm$ 22.45) pg/mL, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that Metrnl levels in SLE patients were negatively correlated with TNF- $\alpha$  level ( $r = -0.328, P = 0.015$ ), and positively

\* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(202410084)。

作者简介:陈雪礼,男,副主任技师,主要从事临床血液学、免疫学检验相关研究。△ 通信作者,E-mail:690660903@qq.com。