

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.017

血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平预测 非小细胞肺癌患者术后预后的效能

戴 斌, 曾颖鸥, 乔 弟, 邬云龙, 王 勤, 王 强[△]

上海市浦东新区周浦医院胸外科, 上海 201318

摘要:目的 观察血清 miR-1246、趋化因子基质细胞衍生因子-1(CXCL12)和 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后预后中的预测价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2020 年 6 月在该院手术治疗的 98 例 NSCLC 患者为 NSCLC 组。选择同期该院肺部良性疾病患者 75 例和健康体检者 75 例分别纳入肺良性疾病对照组和健康对照组。比较 3 组血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平,比较不同特征及不同预后 NSCLC 患者血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平,分析 3 项指标预测 NSCLC 术后两年内发生预后不良的效能。结果 NSCLC 组术前血清 miR-1246 水平明显低于肺良性疾病对照组和健康对照组,肺良性疾病对照组也明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组中,术后 miR-1246 水平较术前明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组术前血清 CXCL12 和 CXCR4 水平较肺良性疾病对照组和健康对照组明显升高,肺良性疾病对照组明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组中,术后血清 CXCL12 和 CXCR4 水平较术前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。低分化、Ⅲ+Ⅳ期和有淋巴结转移的 NSCLC 患者血清 miR-1246 水平明显低于高中分化、I+Ⅱ期和无淋巴结转移的 NSCLC 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);而低分化、Ⅲ+Ⅳ期和有淋巴结转移的 NSCLC 患者血清 CXCL12 和 CXCR4 水平明显高于高中分化、I+Ⅱ期和无淋巴结转移的 NSCLC 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。预后不良者血清 miR-1246 水平明显低于预后良好者,而预后不良者血清 CXCL12 和 CXCR4 水平明显高于预后良好者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 项指标联合检测的灵敏度为 82.1%,特异度为 84.7%,曲线下面积为 0.910,其 AUC 明显高于 miR-1246($Z = 3.131, P = 0.002$)、CXCL12($Z = 2.998, P = 0.003$)和 CXCR4($Z = 3.022, P = 0.003$)单独检测。结论 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 参与了 NSCLC 的发生、发展过程,联合检测 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 预测 NSCLC 术后两年内发生预后不良具有较高的效能。

关键词:miR-1246; 趋化因子基质细胞衍生因子-1; CXC 趋化因子受体 4; 非小细胞肺癌

中图法分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1417-06

The efficacy of serum miR-1246, CXCL12 and CXCR4 expression in predicting the prognosis of patients with non-small cell lung cancer after surgery

DAI Bin, ZENG Ying'ou, QIAO Di, WU Yunlong, WANG Meng, WANG Qiang[△]

Department of Thoracic Surgery, Zhoupu Hospital of Pudong New Area, Shanghai 201318, China

Abstract: Objective To observe the prognostic value of serum miR-1246, chemokine stromal cell-derived factor-1 (CXCL12) and CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 98 patients with NSCLC who underwent surgical treatment in Zhoupu Hospital of Pudong New Area from January 2019 to June 2020 were selected as the NSCLC group. A total of 75 cases of pulmonary benign disease patients and 75 cases of healthy physical examination people were included in the benign lung disease control group and healthy control group respectively. The serum levels of miR-1246, CXCL12 and CXCR4 in the three groups were compared, and the serum levels of miR-1246, CXCL12 and CXCR4 in NSCLC patients with different characteristics and different prognosis were compared, and the efficacy of the three indexes in predicting poor prognosis in NSCLC within two years after surgery was analyzed. **Results** The preoperative serum miR-1246 level in NSCLC group before surgery was significantly lower than that in benign lung disease control group and healthy control group, and miR-1246 level in the benign lung disease control group was also lower than that in healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In NSCLC group, the level of miR-1246 after surgery was significantly higher than that before surgery, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of serum CXCL12 and CXCR4 in NSCLC

作者简介:戴斌,男,主治医师,主要从事肺癌、肺结节、食管癌等疾病的诊断和治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail:835557532@qq.com。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230428.1445.004.html>(2023-04-28)

group before surgery were significantly higher than those in benign lung disease control group and healthy control group, and the levels in benign lung disease control group were significantly higher than those in healthy control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In NSCLC group, the levels of serum CXCL12 and CXCR4 after surgery were significantly lower than those before surgery, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum miR-1246 levels of NSCLC patients with low differentiation, stage III + IV and lymph node metastasis were significantly lower than those of patients with high and moderate differentiation, stage I + II and no lymph node metastasis, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum CXCL12 and CXCR4 levels in NSCLC patients with low differentiated, stage III + IV and lymph node metastasis were significantly higher than those in NSCLC patients with high and moderate differentiated, stage I + II and without lymph node metastasis, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum miR-1246 in poor prognosis patients was significantly lower than that in good prognosis patients, while the levels of serum CXCL12 and CXCR4 in poor prognosis patients were significantly higher than those in good prognosis patients, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and area under curve were 82.1%, 84.7% and 0.910 respectively. The AUC was significantly higher than that of miR-1246 ($Z = 3.131, P = 0.002$), CXCL12 ($Z = 2.998, P = 0.003$) and CXCR4 ($Z = 3.022, P = 0.003$). **Conclusion** miR-1246, CXCL12 and CXCR4 are involved in the development and progression of NSCLC, and the combined detection of miR-1246, CXCL12 and CXCR4 has a high efficacy in predicting the occurrence of poor prognosis of NSCLC within two years after surgery.

Key words: miR-1246; chemokine stromal cell-derived factor-1; CXC chemokine receptor 4; non-small cell lung cancer

肺癌是最常见的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的80%~85%,由于该病发病较为隐匿,在确诊时大多数患者已处于中晚期,总体生存率仍较低,5年生存率仅为15%~17%^[1]。因此,发掘早期诊断和筛查肺癌的指标,对于改善患者预后具有重要意义。微小RNA(miRNA)是一类非编码小分子RNA,长度为20~22 nt,广泛存在于真核细胞中,越来越多的研究证实,miRNA在癌症发展过程中发挥着重要作用,可能涉及细胞增殖、转移和凋亡^[2]。研究证实miRNA与肺癌具有一定的联系,miR-1246通过与CXC趋化因子受体4(CXCR4)结合具有抑制肺癌迁移和上皮间质转化的作用,但其在肺癌预后评价中的价值仍不清楚^[3]。本研究通过检测NSCLC患者血清miR-1246、趋化因子基质细胞衍生因子-1(CXCL12)和CXCR4水平,分析3项指标预测NSCLC预后的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月至2020年6月在本院接受手术治疗的98例NSCLC患者为NSCLC组,其中男72例,女26例;年龄45~79岁,平均(59.85±6.73)岁,病理类型包括腺癌35例,鳞癌44例,其他19例;分化程度包括低分化37例,中高分化61例;临床分期Ⅰ期15例,Ⅱ期47例,Ⅲ期28例和Ⅳ期8例;有淋巴结转移55例,无淋巴结转移43例。纳入标准:所有NSCLC均经病理检查证实;临床资料完整;术前未接受放疗和化疗。排除标准:存在其他部位转移性肿瘤;术前接受过放疗或者化疗;合并血液性和免疫性疾病;合并心、肝、肾等重要脏器功能不

全;合并肝炎、结核和肺部急慢性感染;存在智力障碍或者精神疾病。选择同期在本院诊断为肺部良性疾病的75例患者为肺良性疾病对照组,其中男53例,女22例;年龄45~79岁,平均(58.18±6.28)岁。纳入同期本院75例健康体检者为健康对照组,其中男55例,女20例;年龄45~79岁,平均(58.28±7.03)岁。3组年龄、性别等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血液标本收集 NSCLC患者入院后(术前)和手术后7 d(术后),肺良性疾病患者入院当日,健康体检者体检当日抽取肘静脉血约5 mL,在室温下静置约20 min,然后以3 000 r/min离心10 min,离心半径为15 cm,取上清液约3 mL,放置在一80℃的冰箱中待测,采用酶联免疫吸附试验检测血清CXCL12和CXCR4水平。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR) 采用TaqMan miRNA试剂盒提取细胞总的RNA,采用qRT-PCR检测血清中的miR-1246水平。并根据目标基因的mRNA序列,设计引物,采用Primer express 3.0软件设计的反转录产物为模板。miR-1246扩增引物序列如下:正向引物5'-CCUGCUCACAAAUCCAUU-3';反向引物5'-UUGUACUACACAAAAGUACUG-3'。U6扩增引物序列如下:正向引物5'-GCTTCGCGCAGCACATATACTAAAAT-3';反向引物5'-CGCTTACGAATTTGCGTGT-CAT-3'。反转录后以反转录产物为模板,采用qRT-

PCR 仪进行扩增,反应条件为 85 °C 3 min,85 °C 20 s,42 °C 40 s,总共循环 35 次,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-1246 水平。

1.2.3 随访 通过查阅病史、电话、微信和门诊复查等方式对 NSCLC 患者进行随访,每例患者均随访两年,主要了解患者是否有 NSCLC 复发、转移和死亡等不良预后情况,并将患者分为预后良好组和预后不良组。

1.2.4 观察指标 比较 3 组研究对象血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平的变化。分析血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平与 NSCLC 临床特征和预后的关系,以及 3 项指标对 NSCLC 术后两年内发生预后不良的预测价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 项指标对 NSCLC 术后两年内发生预后不良的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平比较 NSCLC 组术前血清 miR-1246 水平明显低于肺良性疾病对照组和健康对照组,肺良性疾病对照组也明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组中,术后 miR-1246 水平较术前明显升高,

差异有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组术前血清 CXCL12 和 CXCR4 水平较肺良性疾病对照组和健康对照组明显升高,肺良性疾病对照组明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NSCLC 组中,术后血清 CXCL12 和 CXCR4 水平较术前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-1246	CXCL12 (pg/L)	CXCR4 (pg/mL)
健康对照组	75	1.74±0.32	4.53±1.62	21.82±3.73
肺良性疾病对照组	75	1.24±0.25 ^a	7.67±1.18 ^a	27.82±4.28 ^a
NSCLC 组(术前)	98	0.73±0.17 ^{ab}	11.37±2.89 ^{ab}	47.43±8.20 ^{ab}
NSCLC 组(术后)	98	1.63±0.42 ^c	5.18±1.72 ^c	22.73±3.27 ^c

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;对肺良性疾病对照组比较,^b $P < 0.05$;与 NSCLC 组术前比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 不同特征 NSCLC 患者 3 项指标水平比较 低分化、Ⅲ+Ⅳ期和有淋巴结转移的 NSCLC 患者血清 miR-1246 水平明显低于高中分化、I+Ⅱ期和无淋巴结转移 NSCLC 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);而低分化、Ⅲ+Ⅳ期和有淋巴结转移的 NSCLC 患者血清 CXCL12 和 CXCR4 水平明显高于高中分化、I+Ⅱ期和无淋巴结转移的 NSCLC 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 水平在不同年龄、性别、吸烟情况、病理类型和肿瘤最大径 NSCLC 患者中比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同特征 NSCLC 患者 3 项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

特征	<i>n</i>	miR-1246			CXCL12(pg/L)			CXCR4(pg/mL)		
		水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			0.708	0.481		1.293	0.199		0.847	0.399
≥60	63	0.72±0.17			11.65±3.11			47.96±8.92		
<60	35	0.75±0.15			10.87±2.41			46.49±6.72		
性别			1.419	0.159		1.943	0.055		1.474	0.144
男	72	0.72±0.17			11.71±3.01			48.16±8.63		
女	26	0.77±0.15			10.44±2.34			45.42±6.59		
吸烟			0.191	0.849		0.675	0.501		0.366	0.715
是	57	0.73±0.18			11.54±3.17			47.69±9.13		
否	41	0.74±0.15			11.14±2.47			47.07±6.78		
病理类型			1.259	0.289		1.990	0.142		1.142	0.324
腺癌	35	0.73±0.18			11.55±3.24			48.06±9.65		
鳞癌	44	0.72±0.16			11.73±2.68			48.03±7.33		
其他	19	0.79±0.15			10.21±2.50			44.89±7.00		
肿瘤最大径(cm)			0.690	0.492		1.215	0.709		0.906	0.367
≥3	52	0.72±0.17			11.71±3.15			48.14±8.97		
<3	46	0.75±0.16			11.00±2.54			46.63±7.23		
分化程度			5.744	<0.001		6.698	<0.001		5.800	<0.001
高中分化	61	0.80±0.17			10.11±2.32			44.20±7.50		

续表 2 不同特征 NSCLC 患者 3 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

特征	n	miR-1246			CXCL12(pg/L)			CXCR4(pg/mL)		
		水平	t/F	P	水平	t/F	P	水平	t/F	P
低分化	37	0.63±0.09			13.46±2.52			52.77±6.34		
临床分期			5.939	<0.001		7.179	<0.001		6.198	<0.001
I+II	62	0.80±0.17			10.08±2.32			44.11±7.47		
III+IV	36	0.62±0.09			13.60±2.39			53.15±5.97		
淋巴结转移			10.455	<0.001		8.997	<0.001		9.690	<0.001
有	55	0.63±0.10			13.09±2.49			52.50±6.32		
无	43	0.87±0.13			9.17±1.58			40.95±5.20		

2.3 不同预后 NSCLC 患者 3 项指标水平比较 根据患者两年的随访情况将 98 例 NSCLC 患者分为预后不良组(39 例)和预后良好组(59 例)。预后不良组血清 miR-1246 水平明显低于预后良好组,而预后不良组血清 CXCL12 和 CXCR4 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 3 项指标对 NSCLC 患者预后不良的预测效能 根据 NSCLC 患者是否发生预后不良进行二元 Logistic 回归分析,得方程 $Y = -8.45 \times X_{miR-1246} + 0.46 \times X_{CXCL12} + 0.12 \times X_{CXCR4} - 5.76$ 为联合检测指标,联合检测的灵敏度为 82.1%,特异度为 84.7%,曲线下面积(AUC)为 0.910,其 AUC 明显高于 miR-

1246($Z = 3.131, P = 0.002$)、CXCL12($Z = 2.998, P = 0.003$)和 CXCR4($Z = 3.022, P = 0.003$)单独检测,而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4 和图 1。

表 3 不同预后 NSCLC 患者 3 项指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-1246	CXCL12 (pg/L)	CXCR4 (pg/mL)
预后不良组	39	0.64±0.11	13.11±2.89	52.00±7.01
预后良好组	59	0.80±0.17	10.22±2.27	44.41±7.54
t		5.202	5.531	5.015
P		<0.01	<0.01	<0.01

表 4 3 项指标对 NSCLC 患者预后不良的预测效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
miR-1246	0.76	89.7	57.6	0.785	0.690~0.861
CXCL12	11.47 pg/L	71.8	74.6	0.788	0.694~0.864
CXCR4	48.55 pg/mL	74.4	74.6	0.771	0.676~0.850
miR-1246+CXCL12+CXCR4	—	82.1	84.7	0.910	0.835~0.958

注:—表示无数据。

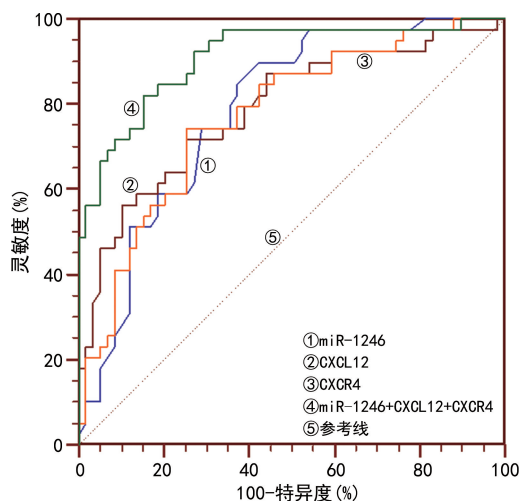


图 1 3 项指标对 NSCLC 患者预后不良的预测效能的 ROC 曲线

3 讨论

随着分子生物学技术进步,对 NSCLC 发病机制的研究不断深入,研究者发现血清肿瘤标志物对

NSCLC 的诊断和预后评估具有重要的意义。NSCLC 在发生、发展的过程中存在多种癌基因和抑癌基因相互作用,且这些基因的生物学行为表现为阶段性变化^[4-5]。miRNA 在各种肿瘤中发挥着重要作用^[6]。miR-1246 作为 miRNA 家族的一名成员,已在许多癌症中被报道出现异常表达,包括卵巢癌、宫颈癌、肝癌、多发性骨髓瘤和肺癌^[7-9]。一项研究表明,miR-1246 在多发性骨髓瘤 CD138 细胞中呈明显高表达^[10]。另外,在宫颈癌和胰腺癌等肿瘤中出现 miR-1246 的低表达,发挥抑癌作用^[11]。本研究证实,NSCLC 组术前血清 miR-1246 水平明显低于肺良性疾病对照组和健康对照组,并且 NSCLC 组术后血清 miR-1246 水平较术前明显升高,说明 miR-1246 在肺癌中是一种抑癌基因,参与了肺癌的发生、发展,在肺癌进展中为关键驱动基因。因此,血清 miR-1246 有成为早期发现肺癌和治疗靶标的潜力。低分化、III+IV 期和有淋巴结转移 NSCLC 患者血清 miR-1246 水平明显低于高中分化、I+II 期和无淋巴结转移

NSCLC 患者($P < 0.05$),并发现不同年龄、性别、吸烟情况、病理类型和肿瘤最大径 NSCLC 患者血清 miR-1246 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果显示,预后不良组血清 miR-1246 水平明显低于预后良好组,且血清 miR-1246 为 0.76 时,其预测 NSCLC 患者两年内发生预后不良的灵敏度为 89.7%,特异度为 57.6%,AUC 为 0.785,说明其对 NSCLC 发生预后不良具有较高的预测效能。

一般来说,miRNA 通过调节不同的靶基因参与了一系列生物过程。研究表明,miR-1246 通过介导不同靶基因影响癌症进程,CXCR4 是 miR-1246 的新靶基因,并受 miR-1246 的负调控^[3]。本研究结果显示,NSCLC 组术前血清 CXCR4 水平明显高于肺良性疾病对照组和健康对照组,NSCLC 组术后血清 CXCR4 水平较术前明显降低,说明 CXCR4 参与了 NSCLC 疾病的发生、发展。以往研究显示,CXCR4 在多种肿瘤细胞中呈高表达,同样发现在 NSCLC 组织中呈高表达,并与肿瘤的恶性程度呈正相关^[12]。本研究发现,不同肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移情况 NSCLC 患者血清 CXCR4 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且发现预后不良组血清 CXCR4 水平明显高于预后良好组($P < 0.05$),说明血清 CXCR4 水平与 NSCLC 的预后关系密切。CXCR4 不仅在肺癌原发灶中高表达,在淋巴结转移灶中同样呈高表达,而且在骨转移等破坏区域也呈高表达,在敲除 CXCR4 基因后能够明显抑制 NSCLC 在肺或者肝脏中的转移^[13-14]。本研究结果显示,血清 CXCR4 为 48.55 pg/mL 预测 NSCLC 患者两年内预后不良的灵敏度为 74.4%,特异度为 74.6%,AUC 为 0.771,说明 CXCR4 水平在预测 NSCLC 术后发生预后不良方面具有较高的效能。

本研究结果显示,NSCLC 组术前血清 CXCL12 水平明显高于肺良性疾病对照组和健康对照组,NSCLC 患者术后血清 CXCL12 水平较术前明显降低,说明 CXCL12 水平升高与 NSCLC 疾病本身有关。CXCL12 是重要的趋化因子超家族成员之一,能够与特异性配体 CXCR4 结合,激活 CXCL12/CXCR4 轴细胞通路,导致肿瘤细胞的增殖^[15]。本研究结果显示,不同肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移情况 NSCLC 患者血清 CXCL12 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且发现预后不良组血清 CXCL12 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明血清 CXCL12 水平与 NSCLC 患者预后关系密切。现有研究证实,CXCL12 与 CXCR4 结合后,形成信息传递和细胞迁移的偶联分子对,参与了肿瘤新生血管的形成,能够上调基质金属蛋白酶的分泌,为肿瘤的转移提供了有利条件^[16-17]。本研究结果还显示,当血清 CXCL12 为 11.47 pg/mL 时,其预测 NSCLC 发生预后不良的灵敏度为 71.8%,特异度为

74.6%,AUC 为 0.788,说明血清 CXCL12 水平在预测 NSCLC 预后不良方面具有较高的效能。另外,本研究结果显示,联合检测血清 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 在预测 NSCLC 患者预后不良方面具有更高的效能,其灵敏度为 82.1%,特异度为 84.7%,AUC 为 0.910,其 AUC 明显大于 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 单独检测,说明 3 项指标之间存在某种互补关系。

综上所述,miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 参与了 NSCLC 的发生、发展过程,联合检测 miR-1246、CXCL12 和 CXCR4 在预测 NSCLC 术后两年内发生预后不良方面具有较高的效能。

参考文献

- [1] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H. Update 2020: management of non-small cell lung cancer [J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907.
- [2] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. Dis Model Mech, 2021, 14(4): dmm047662.
- [3] XU X, CAO L, ZHANG Y, et al. microRNA-1246 inhibits cell invasion and epithelial mesenchymal transition process by targeting CXCR4 in lung cancer cells [J]. Cancer Biomark, 2018, 21(2): 251-260.
- [4] MILLER M, HANNA N. Advances in systemic therapy for non-small cell lung cancer [J]. BMJ, 2021, 375: n2363.
- [5] MIELGO-RUBIO X, URIBELARREA E A, CORTES L Q, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Update and new insights [J]. J Clin Transl Res, 2021, 7(1): 1-21.
- [6] PARK D H, JEON H S, LEE S Y, et al. microRNA-146a inhibits epithelial mesenchymal transition in non-small cell lung cancer by targeting insulin receptor substrate 2 [J]. Int J Oncol, 2015, 47(4): 1545-1553.
- [7] TODESCHINI P, SALVIATO E, PARACCHINI L, et al. Circulating miRNA landscape identifies miR-1246 as promising diagnostic biomarker in high-grade serous ovarian carcinoma: a validation across two independent cohorts [J]. Cancer Lett, 2017, 388: 320-327.
- [8] CHEN J, YAO D, ZHAO S, et al. miR-1246 promotes SiHa cervical cancer cell proliferation, invasion, and migration through suppression of its target gene thrombospondin 2 [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 290(4): 725-732.
- [9] CHAI S, NG K Y, TONG M, et al. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/beta-catenin activation in liver cancer stem cells [J]. Hepatology, 2016, 64(6): 2062-2076.
- [10] WANG N, LIANG X, YU W, et al. Differential expression of microRNA-19b promotes proliferation of cancer stem cells by regulating the TSC1/mTOR signaling pathway in multiple myeloma [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(5): 1804-1814.

参考文献

- [1] FRIEDENREICH C M, RYDER-BURBIDGE C, MCN EIL J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(3):790-800.
- [2] ZHOU Y, YANG Y, ZHOU T, et al. Adiponectin and thyroid cancer: insight into the association between adiponectin and obesity[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(2):597-613.
- [3] NIGRO E, ORLANDELLA F M, POLITO R, et al. Adiponectin and leptin exert antagonizing effects on proliferation and motility of papillary thyroid cancer cell lines[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(2):237-248.
- [4] PALADINO L, VITALE A M, SANTONOCITO R, et al. Molecular chaperones and thyroid cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):4196.
- [5] GAUTHIER B R, SOLA-GARCIA A, CALIZ-MOLINA M A, et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(11):e13260.
- [6] KWON H, PARK S E, YUN J S, et al. Serum adiponectin and progranulin level in patients with benign thyroid nodule or papillary thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020, 35(2):396-406.
- [7] MELE C, SAMA M T, BISOFFI A A, et al. Circulating adipokines and metabolic setting in differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(7):997-1006.
- [8] 张博, 杨文华, 苏俊平, 等. 分化型甲状腺癌患者体重指数与血清脂联素、血管内皮生长因子水平的相关性研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(21):1775-1777.
- [9] BUSCH E L, CROUS-BOU M, PRESCOTT J, et al. Adiponectin, leptin, and insulin-pathway receptors as endometrial cancer subtyping markers[J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(1):33-39.
- [10] ZHOU L, ZHANG H F, NING W, et al. Associations of adiponectin receptor 2 (AdipoR2) gene polymorphisms and AdipoR2 protein expression levels with the risk of colorectal cancer: a case-control study[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):3983-3993.
- [11] MITSIADES N, PAZAITOU-PANAYIOTOU K, AROUNIS K N, et al. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: in vivo and in vitro studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12):E2023-E2028.
- [12] XU Y, XU G, DANG H, et al. Carboxy terminus of HSP70-interacting protein (CHIP) attenuates the stemness of thyroid cancer cells through decreasing OCT4 protein stability[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(4):686-693.
- [13] 宋春宇, 赵焜, 毛红, 等. 分化型甲状腺癌组织中 HSP70、E-cadherin、CyclinD1 的表达变化与临床病理特征的关系[J]. *肿瘤药学*, 2017, 7(3):336-340.
- [14] AVDALYAN A M, IVANOV A A, LUSHNIKOVA E L, et al. The relationship of immunoexpression of Ki-67 and Hsp70 with clinical and morphological parameters and prognosis of papillary thyroid cancer[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 168(5):688-693.
- [15] 黄卓雅, 胡琛, 易智君, 等. 热休克蛋白 70 和骨桥蛋白在甲状腺癌中的表达及临床意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(9):684-688.
- (收稿日期:2022-08-30 修回日期:2023-02-25)
- (上接第 1421 页)
- [11] YANG Y, XIE Y J, XU Q, et al. Down-regulation of miR-1246 in cervical cancer tissues and its clinical significance[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(3):683-688.
- [12] WALD O. CXCR4 based therapeutics for non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10):303.
- [13] SUN H, SUI B, LI Y, et al. Analysis of the significance of immune cell infiltration and prognosis of non-small-cell lung cancer by bioinformatics[J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021:3284186.
- [14] JAGER B, KLATT D, PLAPPERT L, et al. CXCR4/MIF axis amplifies tumor growth and epithelial-mesenchymal interaction in non-small cell lung cancer[J]. *Cell Signal*, 2020, 73:109672.
- [15] WANG M, LIN T, WANG Y, et al. CXCL12 suppresses cisplatin-induced apoptosis through activation of JAK2/STAT3 signaling in human non-small-cell lung cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:3215-3224.
- [16] WALD O, SHAPIRA O M, IZHAR U. CXCR4/CXCL12 axis in non small cell lung cancer (NSCLC) pathologic roles and therapeutic potential[J]. *Theranostics*, 2013, 3(1):26-33.
- [17] DAI X, MAO Z, HUANG J, et al. The CXCL12/CXCR4 autocrine loop increases the metastatic potential of non-small cell lung cancer in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(1):277-282.
- (收稿日期:2022-07-26 修回日期:2022-12-20)