

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.10.018

分化型甲状腺腺癌患者血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平的临床意义

熊睿,殷剑光,王华

上海市嘉定区江桥医院/上海市第一人民医院嘉定分院普外科,上海 201803

摘要:目的 探讨血清脂联素(ADPN)、脂联素受体 2(adipoR2)和热休克蛋白 70(HSP70)检测在分化型甲状腺腺癌中的临床价值。方法 选择 2020 年 8 月至 2022 年 6 月在上海市嘉定区江桥医院/上海市第一人民医院嘉定分院进行手术治疗的甲状腺腺癌患者 75 例为甲状腺腺癌组。选择同期在上海市嘉定区江桥医院/上海市第一人民医院嘉定分院诊断为甲状腺腺瘤的患者和健康体检者分别纳入甲状腺腺瘤组(65 例)和对照组(45 例)。比较甲状腺腺癌组(术前)与甲状腺腺瘤组、对照组,以及甲状腺腺癌组术前与术后血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平。分析 3 项指标之间的相关性,以及血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 对甲状腺腺癌的临床诊断价值及其与临床病理特征的关系。结果 甲状腺腺癌组(术前)血清 ADPN 和 adipoR2 水平明显低于甲状腺腺瘤组和对照组,而甲状腺腺瘤组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而甲状腺腺癌组(术前)血清 HSP70 水平明显高于甲状腺腺瘤组和对照组,甲状腺腺瘤组明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 联合检测诊断甲状腺腺癌的灵敏度为 85.3%,特异度为 83.1%,曲线下面积(AUC)为 0.906, AUC 明显高于 ADPN($Z = 4.391, P < 0.001$)、adipoR2($Z = 3.253, P < 0.001$)和 HSP70($Z = 3.795, P < 0.001$)单独检测,而 3 项指标单独检测的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同肿瘤最大径、淋巴结转移情况和 TNM 分期的甲状腺腺癌患者 ADPN、adipoR2、HSP70 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄、性别的甲状腺腺癌患者血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平参与了甲状腺腺癌的发生、发展过程,联合检测 ADPN、adipoR2 和 HSP70 有助于提高甲状腺腺癌的诊断效能。

关键词:脂联素; 脂联素受体 2; 热休克蛋白 70; 甲状腺腺癌

中图分类号:R736.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)10-1422-05

Clinical value of serum ADPN, adipoR2 and HSP70 levels in differentiated thyroid adenocarcinoma

XIONG Rui, YIN Jianguang, WANG Hua

Department of General Surgery, Jiangqiao Hospital of Jiading District/Jiading Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 201803, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum adiponectin (ADPN), adiponectin receptor 2 (adipoR2) and heat shock protein 70 (HSP70) levels in differentiated thyroid adenocarcinoma. **Methods** A total of 75 patients with thyroid adenocarcinoma who underwent surgery in Jiangqiao Hospital of Jiading District/Jiading Branch of Shanghai First People's Hospital from August 2020 to June 2022 were selected as the thyroid adenocarcinoma group. Patients diagnosed with thyroid adenoma in the same period and healthy physical examination subjects were selected as thyroid adenoma group (65 cases) and control group (45 cases) respectively. The serum levels of ADPN, adipoR2 and HSP70 were compared among the thyroid adenocarcinoma group, thyroid adenoma group and control group, and the thyroid adenocarcinoma group before and after surgery. To analyze the correlations among the three indexes, as well as the clinical diagnostic value of serum ADPN, adipoR2 and HSP70 in thyroid adenocarcinoma and their relationships with clinicopathological factors. **Results** The serum ADPN and adipoR2 levels in thyroid adenocarcinoma group before surgery were significantly lower than those in thyroid adenoma group and control group, while those in thyroid adenoma group were significantly lower than those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum HSP70 level in thyroid adenocarcinoma group (before operation) was significantly higher than that in thyroid adenoma group and control group, and the serum HSP70 level in thyroid adenoma group was significantly higher than that in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum ADPN, adipoR2 and HSP70 in the diagnosis of thyroid adenocarcinoma were 85.3%, 83.1%, and the area under curve (AUC) was 0.906, the AUC was significantly higher than that of

ADPN ($Z=4.391, P<0.001$), adipoR2 ($Z=3.253, P<0.001$) and HSP70 ($Z=3.795, P<0.001$), but there was no significant difference on AUC among the three indexes ($P>0.05$). There were statistically significant differences on the levels of ADPN, adipoR2 and HSP70 in patients with thyroid adenocarcinoma with different tumor maximum diameter, lymph node metastasis and TNM stage ($P<0.05$). There was no significant difference on serum levels of ADPN, adipoR2 and HSP70 in thyroid adenocarcinoma patients with different ages and genders ($P>0.05$). **Conclusion** The serum ADPN, adipoR2 and HSP70 levels are involved in the occurrence and development of thyroid adenocarcinoma, and the combined detection of ADPN, adipoR2 and HSP70 levels could help to improve the diagnostic efficiency of thyroid adenocarcinoma.

Key words: adiponectin; adiponectin receptor 2; heat shock protein 70; thyroid adenocarcinoma

肥胖是多种癌症发生的危险因素, 现已经证实与乳腺癌、子宫内膜癌、结肠癌、前列腺癌和甲状腺腺癌具有明显的关联^[1]。尽管潜在机制尚未完全明确, 但肥胖相关的代谢异常(包括慢性炎症反应、胰岛素抵抗和几种脂肪因子)与癌症风险关系密切^[2]。在基础研究中发现人甲状腺癌组织标本和甲状腺癌细胞系均存在脂联素受体 2(adipoR2)表达, 研究证实血清脂联素(ADPN)水平与甲状腺癌发生风险呈负相关^[3]。热休克蛋白 70(HSP70)是机体受到刺激后产生的一类高度保守型蛋白质, 广泛存在于各种细胞中, 主要参与细胞内的蛋白折叠, 从而保护细胞免受应激反应带来的机体损伤, 肿瘤方面的研究发现其参与癌基因和抑癌基因形成复合体的过程, 在癌细胞的增殖和转移过程中具有重要作用^[4]。本研究通过检测甲状腺腺癌患者的血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平, 观察 3 项指标在甲状腺腺癌中的诊断价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 8 月至 2022 年 6 月于上海市嘉定区江桥医院/上海市第一人民医院嘉定分院(以下简称本院)进行手术治疗的甲状腺腺癌患者 75 例为甲状腺腺癌组, 其中男 29 例, 女 46 例; 年龄 24~62 岁, 平均(44.96±9.58)岁; 根据腺癌的类型分为甲状腺乳头状癌 56 例和甲状腺滤泡状癌 19 例。选择同期在本院进行手术治疗的甲状腺腺瘤患者 65 例为甲状腺腺瘤组, 其中男 23 例, 女 42 例; 年龄 21~63 岁, 平均(44.29±10.65)岁。另选择同期在本院进行健康体检的体检者 45 例为对照组, 其中男 14 例, 女 31 例; 年龄 27~69 岁, 平均(42.13±9.11)岁。纳入标准: 甲状腺腺瘤组和甲状腺腺癌组患者均经病理检查证实; 临床资料完整; 年龄 21~69 岁; 所有患者 1 个月内未接受过免疫抑制剂、放化疗和抗感染治疗。排除标准: 存在甲状腺其他疾病, 如甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症、甲状腺炎等; 其他部位的恶性肿瘤; 全身性感染和免疫性疾病; 孕妇和哺乳期女性; 存在智力下降或者精神性疾病。3 组研究对象年龄和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。所有研究对象均签署知情同意书, 本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 血液标本的留取和检测方法 甲状腺腺癌患者术前及术后 7 d, 甲状腺腺瘤患者入院时, 以及健康体检者入院体检时抽取肘静脉血约 5 mL, 采用离心机以 3 000 r/min 离心速率, 9 cm 离心半径, 离心 10 min, 取上清液放置于 -70 °C 的冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平, 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 观察指标 比较甲状腺腺癌组(术前)与甲状腺腺瘤组、对照组, 以及甲状腺腺癌组术前与术后血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平。分析 3 项指标之间的相关性, 以及血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平对甲状腺腺癌的临床诊断价值及其与临床病理特征的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 多组间中的两两比较采用 SNK- q 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; 相关分析采用 Pearson 相关; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 项指标对甲状腺腺癌的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平比较 甲状腺腺癌组(术前)血清 ADPN 和 adipoR2 水平明显低于甲状腺腺瘤组和对照组, 而甲状腺腺瘤组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 甲状腺腺癌组(术前)血清 HSP70 水平明显高于甲状腺腺瘤组和对照组, 甲状腺腺瘤组明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADPN ($\mu\text{g/mL}$)	adipoR2 ($\text{ng}/\mu\text{L}$)	HSP70 (ng/mL)
对照组	45	9.03±1.46	18.77±3.64	41.15±9.06
甲状腺腺瘤组	65	6.52±1.35	13.86±2.36	64.84±9.49
甲状腺腺癌组*	75	5.33±1.25	11.16±2.35	76.01±11.31
<i>F</i>		107.792	110.085	15.832
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: * 为术前指标水平。

2.2 甲状腺腺癌患者术后血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平变化 甲状腺腺癌患者术后 7 d 血清 ADPN、adipoR2 水平分别为 $(8.28 \pm 1.26) \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $(17.83 \pm 3.18) \text{ng}/\mu\text{L}$, 较术前明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而甲状腺腺癌患者术后 7 d 血清 HSP70 水平为 $(48.73 \pm 10.43) \text{ng}/\text{mL}$, 较术前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 诊断甲状腺腺癌的效能 Logistic 回归分析得方程 $Y = -0.81 \times X_{\text{ADPN}} - 0.54 \times X_{\text{adipoR2}} + 0.1 \times X_{\text{HSP70}} + 4.77$ 为联合检测指标, 联合检测的灵敏度为 85.3%, 特异度为 83.1%, AUC 为 0.906, 其 AUC 明显高于 ADPN ($Z = 4.391, P < 0.001$)、adipoR2 ($Z = 3.253, P < 0.001$) 和 HSP70 ($Z = 3.795, P < 0.001$) 单独检测, 而 3 项指标单独检测的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1、表 2。

2.4 血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平与甲状腺腺癌临床病理特征的关系 肿瘤最大径 $\geq 2 \text{ cm}$ 、有淋巴结转移和 TNM 分期为 III + IV 期的甲状腺腺癌患者 ADPN 和 adipoR2 水平明显低于肿瘤最大径 $< 2 \text{ cm}$ 、无淋巴结转移和 TNM 分期为 I + II 期的甲状腺腺癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而肿瘤最大

径 $\geq 2 \text{ cm}$ 、有淋巴结转移和 TNM 分期为 III + IV 期的甲状腺腺癌患者 HSP70 水平明显高于肿瘤最大径 $< 2 \text{ cm}$ 、无淋巴结转移和 TNM 分期为 I + II 期的甲状腺腺癌患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄、性别的甲状腺腺癌患者血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

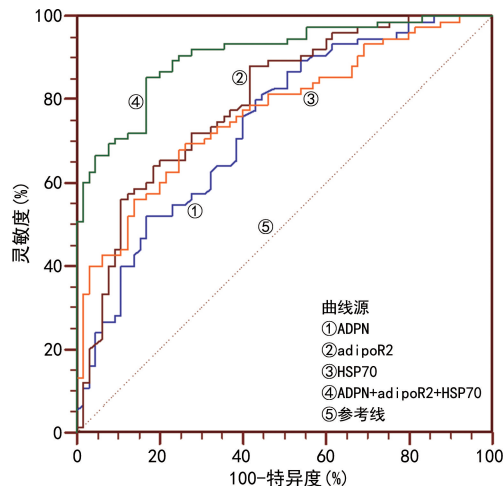


图 1 血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 诊断甲状腺腺癌的 ROC 曲线

表 2 血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 诊断甲状腺腺癌的效能

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
ADPN	6.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$	80.0	56.9	0.738	0.657~0.808
adipoR2	13.75 $\text{ng}/\mu\text{L}$	88.0	58.5	0.795	0.719~0.859
HSP70	71.14 ng/mL	68.0	75.4	0.768	0.689~0.835
ADPN+adipoR2+HSP70	—	85.3	83.1	0.906	0.845~0.949

注: — 为无数据。

表 3 血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平与甲状腺腺癌临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	ADPN($\mu\text{g}/\text{mL}$)			adipoR2($\text{ng}/\mu\text{L}$)			HSP70(ng/mL)		
		水平	t	P	水平	t	P	水平	t	P
性别			0.510	0.611		0.442	0.660		0.557	0.579
男	29	5.24 \pm 1.24			11.00 \pm 2.39			76.93 \pm 11.54		
女	46	5.39 \pm 1.27			11.25 \pm 2.34			75.43 \pm 11.54		
年龄(岁)			0.068	0.946		0.237	0.813		0.018	0.986
≥ 45	39	5.34 \pm 1.25			11.09 \pm 2.42			76.04 \pm 11.57		
< 45	36	5.32 \pm 1.27			11.22 \pm 2.29			75.99 \pm 11.18		
肿瘤最大径(cm)			9.239	< 0.001		10.757	< 0.001		11.327	< 0.001
≥ 2	16	3.58 \pm 0.62			7.96 \pm 1.21			90.75 \pm 4.66		
< 2	59	5.80 \pm 0.91			12.02 \pm 1.75			72.02 \pm 9.02		
淋巴结转移			10.112	< 0.001		10.598	< 0.001		11.448	< 0.001
有	18	3.64 \pm 0.61			8.15 \pm 1.26			90.11 \pm 4.75		
无	57	5.86 \pm 0.86			12.11 \pm 1.72			71.56 \pm 8.84		
TNM 分期			11.515	< 0.001		10.432	< 0.001		12.107	< 0.001
I + II 期	49	6.06 \pm 0.77			12.47 \pm 1.58			69.64 \pm 8.01		
III + IV 期	26	3.96 \pm 0.71			8.68 \pm 1.32			88.02 \pm 5.08		

2.5 甲状腺腺癌患者血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平的相关性 甲状腺腺癌患者血清 HSP70 水平与 ADPN 和 adipoR2 水平呈负相关($r = -0.616, P < 0.05; r = -0.583, P < 0.05$), 而 ADPN 水平与 adipoR2 水平呈正相关($r = 0.728, P < 0.05$)。

3 讨 论

甲状腺腺癌约占癌症患者的 1%, 而地方性甲状腺肿流行的地区发病率有明显升高趋势。随着我国人口老龄化和工业化进程的加快, 以及人们不良生活方式等危险因素的增加, 甲状腺癌的发病率出现逐年上升趋势, 90% 以上的甲状腺癌为分化型甲状腺癌, 采取手术治疗后预后较好^[5]。但仍有 14%~30% 的患者术后出现复发和转移, 因此, 早发现和早治疗仍然是改善其预后的关键。由于甲状腺癌早期一般无明显症状, 在有明显症状时, 往往已延误了最佳的治疗时机, 而血清学指标出现异常往往比较早, 因此越来越多的血清学指标被用于甲状腺癌的辅助诊断。

本研究发现, 甲状腺腺癌组(术前)血清 ADPN 水平明显低于甲状腺腺癌组和对照组, 术后血清 ADPN 水平较术前明显升高, 说明血清 ADPN 的来源可能与甲状腺腺癌有关。现已知 ADPN 广泛表达于全身多个组织和器官中, 与其他脂肪因子不同, ADPN 水平与人体的脂肪水平呈负相关, 其主要通过加速脂肪的氧化反应, 增加机体的能量, 从而降低患者的体质量^[6]。流行病学调查研究显示, 乳腺癌、肝癌和胃癌等肿瘤患者血清 ADPN 水平明显低于正常对照者, 肥胖是甲状腺腺癌发生的危险因素, 肥胖患者血清 ADPN 水平出现明显降低, ADPN 能够抑制肿瘤细胞的增殖和转移, 故血清 ADPN 水平降低可能是肥胖和甲状腺腺癌之间联系的枢纽^[7]。本研究发现, 当血清 ADPN 截断值为 6.3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 诊断甲状腺腺癌的灵敏度为 80.0%, 特异度为 56.9%, AUC 为 0.738, 具有较高的诊断效能。同时发现有淋巴结转移、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期为 III+IV 期的甲状腺腺癌患者 ADPN 水平出现明显降低, 说明血清 ADPN 水平与肿瘤最大径、淋巴结转移和 TNM 分期具有一定的联系, 与文献^[8]报道的结果接近。现有研究证实, ADPN 对肿瘤细胞的增殖和转移起抑制作用, 可能机制为抑制 c-Jun 氨基末端激酶信号通路的激活。

本研究证实, 甲状腺腺癌组(术前)血清 adipoR2 水平明显低于甲状腺腺癌组和对照组, 并且术后较术前出现明显升高, 说明血清 adipoR2 水平与甲状腺腺癌具有一定的关系。现已知 ADPN 通过负调节血管内皮细胞的分裂和迁移, 对血管内皮细胞起抑制作用, 从而影响血管的形成; 另外, ADPN 与 adipoR2 结合后, 通过抑制巨噬细胞等炎症因子的活化, 降低机

体的炎症反应, 从而降低肿瘤的发生率^[9]。现有研究结果显示, 持续低水平的 ADPN 环境中, ADPN 与其受体结合, 从而抑制肿瘤细胞的增殖^[10]。现已知 ADPN 有两种受体, adipoR1 在组织中的表达是 adipoR2 的 2 倍以上, 一般情况下 ADPN 在肿瘤组织中表达水平较低, 而主要在脂肪组织中表达, 其受体的表达主要集中在上皮细胞和导管上皮细胞, 诱导血管内皮细胞的增殖和凋亡, 是血管形成的重要调控因素^[11]。因此, ADPN 和 adipoR2 可以作为肿瘤早期诊断的指标。本研究发现, adipoR2 截断值为 13.75 $\text{ng}/\mu\text{L}$ 时, 诊断甲状腺腺癌的灵敏度为 88.0%, 特异度为 58.5%, AUC 为 0.795, 具有较高的诊断效能。本研究还显示, 有淋巴结转移、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期为 III+IV 期的患者血清 adipoR2 水平明显降低, 说明 adipoR2 水平与甲状腺腺癌患者的预后同样具有一定的联系。

本研究结果显示, 甲状腺腺癌组(术前)血清 HSP70 水平明显高于甲状腺腺癌组和对照组, 术后甲状腺腺癌患者血清 HSP70 水平较术前明显降低, 说明血清 HSP70 水平与甲状腺腺癌有一定的联系。HSP70 是 HSPs 家族最保守的反应蛋白, 具有明显的抗凋亡特性, 保护癌细胞免受环境压力的影响, 同时具有提高机体免疫耐受的功能, 从而保护细胞免受炎症因子的损伤^[12], 而其在正常组织或者癌旁组织中呈不表达或者低表达, 在甲状腺癌等恶性肿瘤组织中表达明显增加^[13], 在肿瘤发生、发展中主要作为分子伴侣, 参与形成癌基因和抑癌基因的蛋白复合体的过程, 从而使癌相关的蛋白质结构和功能保持完整, 在癌细胞中起到抗凋亡作用, 从而促进肿瘤的发生、发展^[14]。本研究发现, 有淋巴结转移、肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期为 III+IV 期的患者血清 HSP70 水平明显升高, 与文献报道 HSP70 在甲状腺癌组织中表达升高的结果一致^[15]。本研究显示, 当血清 HSP70 截断值为 71.14 ng/mL 时, 对诊断甲状腺腺癌的灵敏度为 68.0%, 特异度为 75.4%, AUC 为 0.768, 具有较高的诊断效能。本研究还发现, 联合检测 ADPN、adipoR2 和 HSP70 能够提高对甲状腺腺癌的诊断效能, 灵敏度为 85.3%, 特异度为 83.1%, AUC 为 0.906, 其 AUC 明显高于 ADPN、adipoR2 和 HSP70 单独检测, 说明 3 项指标之间具有某种内在联系。本研究还显示, 血清 HSP70 水平与 ADPN、adipoR2 水平呈负相关($P < 0.05$), 而 ADPN 水平与 adipoR2 水平呈正相关($P < 0.05$)。

综上所述, 血清 ADPN、adipoR2 和 HSP70 水平参与了甲状腺腺癌的发生、发展过程, 联合检测 ADPN、adipoR2 和 HSP70 有助于提高对甲状腺腺癌的诊断效能。

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, 赵滢, 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)