

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 22. 019

血清 NDRG3 与甲状腺功能指标联合检测对甲状腺乳头状癌的诊断价值

孟小玉, 柴婷婷[△]

陕西省铜川市人民医院外科, 陕西铜川 727100

摘要:目的 探讨血清 N-myc 下游调控基因 3(NDRG3)与甲状腺功能指标联合检测诊断甲状腺乳头状癌的效能。**方法** 选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月在该院收治的甲状腺乳头状癌患者 115 例作为甲状腺癌组, 选取同期在该院进行诊治的甲状腺良性结节患者 115 例作为良性对照组。检测并比较两组血清及甲状腺乳头状癌组织 NDRG3 水平, 检测两组甲状腺过氧化物酶抗体(TpoAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平等甲状腺功能指标, 并计算 FT4/FT3 比值。采用多因素 Logistic 回归分析甲状腺乳头状癌发生的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NDRG3 与甲状腺功能指标联合检测对甲状腺乳头状癌的诊断效能。**结果** 甲状腺癌组血清 TpoAb、TgAb、TSH、FT4/FT3 水平均明显高于良性对照组, NDRG3、FT3 水平明显低于良性对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。NDRG3 在甲状腺乳头状癌组织中阳性表达率为 36.52%(42/115), 明显低于甲状腺良性结节中的阳性表达率[73.91%(85/115)], 差异有统计学意义($\chi^2=32.511, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 TSH ≥ 2.58 mIU/L、FT4/FT3 ≥ 3.32 为甲状腺乳头状癌发生的独立危险因素($P<0.05$), 血清 NDRG3 ≥ 432.89 pg/mg、FT3 ≥ 4.47 pmol/L 为甲状腺乳头状癌发生的独立保护因素($P<0.05$)。血清 NDRG3、TSH、FT3、FT4/FT3 单独及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.838、0.766、0.692、0.713、0.906, 4 项指标联合检测诊断甲状腺乳头状癌的 AUC 明显大于单项指标检测。存在甲状腺外延伸、淋巴结转移及 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期的甲状腺乳头状癌患者 NDRG3 水平明显低于不存在甲状腺外延伸、淋巴结转移及 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期的甲状腺乳头状癌患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 甲状腺乳头状癌患者血清 NDRG3 与甲状腺功能指标呈现异常表达, 各项指标可能参与了肿瘤的起源或进展, 联合检测血清 NDRG3 与甲状腺功能指标水平可以作为诊断甲状腺乳头状癌的可靠手段。

关键词: N-myc 下游调控基因 3; 甲状腺功能; 甲状腺乳头状癌
中图分类号: R446.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2023)22-3344-05

Diagnostic value of serum NDRG3 combined with thyroid function indexes in papillary thyroid carcinoma MENG Xiaoyu, CHAI Tingting[△]

Department of Surgery, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727100, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of serum N-myc downstream regulatory gene 3 (NDRG3) combined with thyroid function indexes in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. **Methods** A total of 115 cases of papillary thyroid carcinoma admitted to Tongchuan People's Hospital from May 2021 to May 2022 were selected as thyroid cancer group, and 115 cases of benign thyroid nodules treated in this hospital during the same period were selected as benign control group. The levels of NDRG3 in serum and papillary thyroid carcinoma tissues of the two groups were detected and compared. Thyroid peroxidase antibody (TpoAb), thyroglobulin antibody (TgAb), thyrotropin (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and other thyroid function indexes were detected in the two groups, and calculated the FT4/FT3 ratio. Multiple Logistic regression was used to analyze the influencing factors for the occurrence of papillary thyroid carcinoma. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of serum NDRG3 combined with thyroid function indexes in papillary thyroid carcinoma. **Results** The serum levels of TpoAb, TgAb, TSH and FT4/FT3 in thyroid cancer group were significantly higher than those in benign control group, and the levels of NDRG3 and FT3 were significantly lower than those in benign control group, with statistical significance ($P<0.05$). The positive expression rate of NDRG3 in thyroid papillary carcinoma was 36.52% (42/115), which was significantly lower than that in benign thyroid nodules [73.91%(85/115)], the difference was statistically significant ($\chi^2=32.511, P<0.001$). Multiple Logistic regression analysis showed

that the serum TSH level ≥ 2.58 mIU/L and FT4/FT3 level ≥ 3.32 were independent risk factors for the occurrence of papillary thyroid carcinoma ($P < 0.05$), and the serum NDRG3 level ≥ 432.89 pg/mg and FT3 level ≥ 4.47 pmol/L were independent protective factors for the occurrence of papillary thyroid carcinoma ($P < 0.05$). The areas under the curve (AUC) of serum NDRG3, TSH, FT3, FT4/FT3 were 0.838, 0.766, 0.692, 0.713 and 0.906 respectively, and the AUC of 4 indicators combined detection in the diagnosis of thyroid papillary carcinoma was greater than the single detection. The NDRG3 levels of papillary thyroid carcinoma patients with extrinsic thyroid extension, lymph node metastasis and TNM stage III—IV were significantly lower than those of papillary thyroid carcinoma patients without extrinsic thyroid extension, lymph node metastasis and TNM stage I—II, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with papillary thyroid carcinoma shows abnormal expression of serum NDRG3 and thyroid function indexes, and the indexes may be involved in the origin or progression of the tumor, and the combined detection of serum NDRG3 and thyroid function indexes levels can be a reliable means to diagnose papillary thyroid carcinoma.

Key words: N-myc downstream regulatory gene 3; thyroid function; papillary thyroid carcinoma

甲状腺乳头状癌为临床常见内分泌系统的恶性肿瘤之一,占甲状腺癌的 84%,是最常见的组织病理学类型。在我国所有恶性肿瘤中,甲状腺乳头状癌的发病率居于第 7 位,而在女性中,该病发病率居于第 4 位,且发病率随着女性年龄的增加而逐渐升高^[1]。甲状腺乳头状癌患者虽预后良好,但仍有大量患者出现浸润转移和复发,导致不良结局,因此准确的术前诊断对甲状腺乳头状癌的临床治疗具有重要意义^[2]。甲状腺功能指标为判断甲状腺疾病的重要指标。当发生甲状腺癌时,多种甲状腺功能指标出现异常^[3]。N-myc 下游调控基因(NDRG)3 是 NDRG 家族重要成员,参与细胞增殖、凋亡、分化等多种细胞活动,已被证实胃癌、卵巢癌、前列腺癌等多种癌症中呈现异常表达,近年来其在癌变过程中的作用逐渐受到关注^[4-5],然而 NDRG3 在甲状腺乳头状癌中的作用却鲜有报道。此外对于甲状腺乳头状癌的诊断,单一指标检测灵敏度较低。因此,本研究以本院进行甲状腺切除手术的 115 例甲状腺乳头状癌患者为研究对象,检测患者血清 NDRG3 及甲状腺功能指标的变化,并对以上指标联合检测诊断甲状腺乳头状癌的价值进行探讨,以期临床早期诊断、治疗该疾病提供相关参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月本院收治的 115 例甲状腺乳头状癌患者作为甲状腺癌组。(1)纳入标准:①均符合关于甲状腺乳头状癌的诊断及治疗指南^[6],且经病理学检查确诊;②首次确诊并接受治疗,既往无相关疾病治疗史;③未出现远处转移;④留取甲状腺乳头状癌病灶组织前未经放疗、化疗。(2)排除标准:①合并其他头部、颈部恶性肿瘤;②既往有头部、颈部放疗、化疗史;③对研究配合度较低;④存在肝、肾、心脏功能明显异常。115 例甲状腺乳头状癌患者中男 40 例,女 75 例;年龄 45~90 岁,平均(53.28±6.82)岁;有淋巴结转移 40 例,无淋巴结转移 75 例;TNM 分期 I 期 12 例,II 期 9 例,III 期 65 例,IV 期 29 例。选取同期在本院进行诊治的

甲状腺良性结节患者 115 例作为良性对照组,其中男 46 例,女 69 例;年龄 46~90 岁,平均(54.25±7.62)岁。两组性别、年龄分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者及家属对本研究知情同意,并签订知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 所有研究对象均禁饮、禁食 8 h,于次日抽取晨起空腹肘静脉血 5 mL,在室温下以 4 500 r/min 的转速离心,分离上层血清,将上层血清置于-80℃的冰箱中保存待测。采用化学发光分析法检测甲状腺功能指标,包括甲状腺过氧化物酶抗体(TpoAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平,并计算 FT4/FT3 比值。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 NDRG3 水平。

收集甲状腺乳头状癌患者术后病理活检组织及甲状腺良性结节患者病理活检组织,采用免疫组化法检测 NDRG3 表达情况。4%甲醛固定、洗涤、脱水、透明、浸渍包埋,制备石蜡切片。兔抗人 NDRG3 一级抗体(Abam)的稀释比为 1:200。使用已知的阳性膜作为阳性对照,使用磷酸盐缓冲液代替第一抗体作为阴性对照。根据 NDRG3 阳性细胞的染色强度和阳性细胞百分比评估分析结果。根据染色强度进行评分,无着色记为 0 分(-),淡黄色记为 1 分(+),棕黄色记为 2 分(++),棕褐色记为 3 分(+++)。根据阳性细胞百分比进行评分,0~<11%记为 1 分,11%~<51%记为 2 分,51%~<81%记为 3 分,81%~100%记为 4 分。将染色强度和阳性细胞百分比得分相乘得出最终评分结果,<4 分为低表达,而≥4 分为高表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 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 Pearson 相关进行相关分析;采用多因素 Logistic 回归分析甲状腺乳头状癌发生的影响因素;采用受试者工作特征

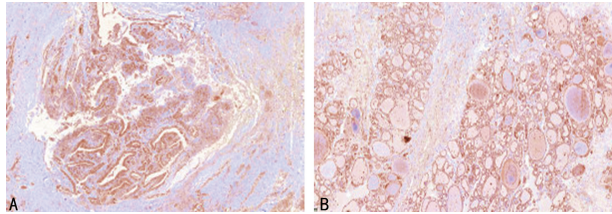
(ROC)曲线分析血清 NDRG3 与甲状腺功能联合检测对甲状腺乳头状癌的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 NDRG3 及甲状腺功能指标水平比较 甲状腺癌组血清 TpoAb、TgAb、TSH、FT4/FT3 水平均明显高于良性对照组, NDRG3、FT3 水平明显低于良性对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 FT4 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 免疫组化法检测 NDRG3 表达结果 NDRG3 在甲状腺乳头状癌组织中主要表达于细胞核和细胞

质中, 阳性表达率为 36.52%(42/115), 明显低于甲状腺良性结节中的阳性表达率 73.91%(85/115), 差异有统计学意义($\chi^2=32.511, P<0.001$)。见图 1。



A 为甲状腺乳头状癌组织中 NDRG3 表达; B 为甲状腺良性结节组织中 NDRG3 表达。

图 1 免疫组化法检测 NDRG3 表达结果($\times 400$)

表 1 两组血清 NDRG3 及甲状腺功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NDRG3 (pg/mg)	TpoAb (IU/mL)	TgAb (IU/mL)	TSH (mIU/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	FT4/FT3
甲状腺癌组	115	420.89±42.23	44.21±19.73	41.05±19.41	3.12±1.24	4.32±1.72	16.95±4.19	3.74±1.05
良性对照组	115	495.25±45.88	37.85±15.18	33.63±19.52	2.53±1.07	4.96±1.15	15.74±5.73	3.25±0.97
<i>t</i>		-12.788	2.740	2.891	3.863	-3.318	1.828	3.676
<i>P</i>		<0.001	0.007	0.004	<0.001	0.001	0.069	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析甲状腺乳头状癌发生的影响因素 以是否发生甲状腺乳头状癌为因变量, 将血清 NDRG3 及甲状腺功能指标作为自变量, 根据中位值进行赋值, 赋值情况见表 2, 多因素 Logistic 回归分析结果显示血清 $TSH\geq 2.58$ mIU/L、 $FT4/FT3\geq 3.32$ 为甲状腺乳头状癌发生的独立危险因素($P<0.05$), 血清 $NDRG3\geq 432.89$ pg/mg、 $FT3\geq 4.47$ pmol/L 为甲状腺乳头状癌发生的独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 NDRG3 与甲状腺功能指标联合检测对甲状腺乳头状癌的诊断效能 绘制 ROC 曲线, 血清 NDRG3、TSH、FT3、FT4/FT3 单独检测诊断甲状腺乳头状癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.838、0.766、0.692、0.713, 通过对 Logistic 的模型方程进行变换得到联合预测因子的公式, 即 $Y_{\text{联合}} = -1.759 \times$

$X_{\text{NDRG3}} + 0.510 \times X_{\text{TSH}} - 0.221 \times X_{\text{FT3}} + 0.029 \times X_{\text{FT4/FT3}}$ 。联合预测因子诊断甲状腺乳头状癌的 AUC 为 0.906, 4 项指标联合检测诊断对甲状腺乳头状癌的 AUC 大于单项指标检测。见表 4、图 2。

表 2 各变量赋值情况

变量	赋值方式
NDRG3	0= ≥ 432.89 pg/mg, 1= < 432.89 pg/mg
TpoAb	0= < 39.77 IU/mL, 1= ≥ 39.77 IU/mL
TgAb	0= < 36.25 IU/mL, 1= ≥ 36.25 IU/mL
TSH	0= < 2.58 mIU/L, 1= ≥ 2.58 mIU/L
FT3	0= ≥ 4.47 pmol/L, 1= < 4.47 pmol/L
FT4/FT3	0= < 3.32 , 1= ≥ 3.32
疾病	0=甲状腺良性结节, 1=甲状腺乳头状癌

表 3 多因素 Logistic 回归分析甲状腺乳头状癌发生的影响因素

因素	β	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI	
						下限	上限
NDRG3	-1.759	0.623	7.967	0.005	0.172	0.051	0.584
TpoAb	0.309	0.233	1.761	0.184	1.362	0.863	2.149
TgAb	0.309	0.160	3.720	0.054	1.362	0.995	1.865
TSH	0.510	0.165	9.568	0.002	1.665	1.205	2.299
FT3	-0.221	1.052	4.457	0.025	0.802	0.014	0.953
FT4/FT3	0.029	0.011	6.415	0.011	1.029	1.006	1.052

2.5 不同临床特征甲状腺乳头状癌患者 NDRG3 水平比较 存在甲状腺外延伸、淋巴结转移及 TNM 分

期Ⅲ~Ⅳ期的甲状腺乳头状癌患者 NDRG3 水平明显低于不存在甲状腺外延伸、淋巴结转移及 TNM 分

期Ⅰ～Ⅱ期的甲状腺乳头状癌患者,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 4 血清 NDRG3 与甲状腺功能指标联合检测对甲状腺乳头状癌的诊断效能

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	95%CI	
						下限	上限
NDRG3	0.838	86.96	66.09	431.86 pg/mg	0.530	0.786	0.889
TSH	0.766	69.57	73.91	2.52 mIU/L	0.435	0.705	0.827
FT3	0.692	90.44	44.35	4.40 pmol/L	0.348	0.623	0.760
FT4/FT3	0.713	60.00	76.52	3.31	0.365	0.647	0.780
4 项联合	0.906	90.44	84.35	—	0.748	0.863	0.950

注:—为无数据。

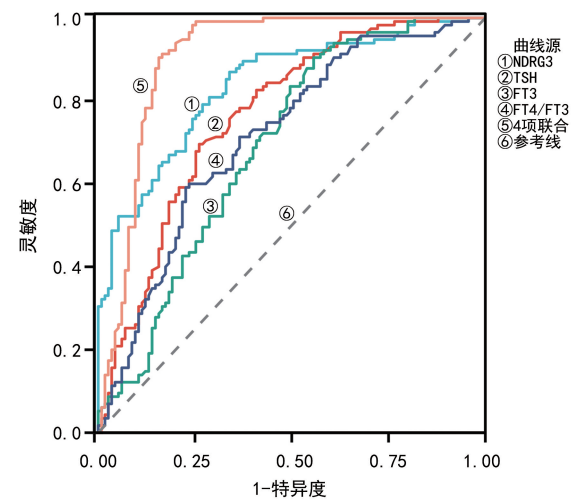


图 2 血清 NDRG3 及甲状腺功能指标诊断甲状腺乳头状癌的 ROC 曲线

表 5 不同临床特征甲状腺乳头状癌患者 NDRG3 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mg)

临床特征	<i>n</i>	NDRG3	<i>t</i>	<i>P</i>
性别			1.060	0.292
男	28	436.94±32.25		
女	87	428.35±38.77		
年龄(岁)			1.740	0.085
≤55	89	430.23±28.99		
>55	26	419.25±25.80		
肿瘤最大径(mm)			1.686	0.095
≤10	91	427.80±30.85		
>10	24	415.05±40.15		
甲状腺外延伸			5.913	<0.001
是	85	393.41±33.69		
否	30	433.73±27.01		
淋巴结转移			7.581	<0.001
是	40	379.82±32.30		
否	75	427.81±32.35		
TNM 分期			4.089	<0.001
Ⅰ～Ⅱ期	21	429.15±23.46		
Ⅲ～Ⅳ期	94	397.05±34.16		

3 讨 论

甲状腺癌是最常见的内分泌癌,已成为全球发病率增长最快的癌症。甲状腺乳头状癌是最常见的病理类型,占甲状腺癌的 80%~90%^[7-8]。大多数甲状腺乳头状癌的恶性程度较低,被认为是一种进展缓

慢、预后良好的癌症。然而,30%~80%的患者会发生淋巴结转移,研究表明,淋巴结转移与疾病复发密切相关^[9]。当患者术后发生中央淋巴结转移时,往往需要二次手术,不仅增加了手术难度,还增加了喉返神经损伤、甲状旁腺功能下降等并发症的发生风险。因此,早期诊断甲状腺乳头状癌、及时治疗对有效改善患者预后具有重要作用。

NDRG3 在细胞增殖、分化和其他生物学功能中发挥重要作用。NDRG3 在睾丸、卵巢、前列腺、脊髓和原始胸腺中高表达,其转录产物在脑中表达最高,其次是心脏和肾。NDRG3 存在于生精上皮的外层,可能在精子产生过程中发挥作用^[10]。近年来,NDRG3 在癌变过程中的复杂作用引起了人们的关注。已有研究发现 NDRG3 能够在缺氧条件下激活 RAF-ERK 通路,通过乳酸的积累加速肿瘤的发生和发展^[11]。NDRG3 通过调节雄性生殖细胞中的 ERK 信号通路来调节减数分裂双链 DNA 断裂修复。此外,NDRG3 还可上调血管生成趋化因子(CXCL1、CXCL3 和 CXCL5)的表达水平,增加血管生成因子的表达,从而促进肿瘤的发展^[12-13]。本研究结果显示,在甲状腺乳头状癌患者血清及组织中 NDRG3 明显低于甲状腺良性结节患者,且发现 NDRG3 水平与甲状腺乳头状癌患者甲状腺外延伸、淋巴结转移、TNM 分期有关,NDRG3 诊断甲状腺乳头状癌的 AUC 为 0.838,本研究结果显示 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期的甲状腺乳头状癌患者 NDRG3 水平明显低于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期的甲状腺乳头状癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。但有研究发现 NDRG3 的表达增加,与浸润性乳腺癌患者的浸润性生物学表型和预后不良有关^[14]。本研究推测癌组织中 NDRG3 的降低或增加可能与细胞内缺氧程度有关,如果细胞持续缺氧,乳酸积累,NDRG3 被诱导与乳酸结合增加,则其水平明显降低;反之,如果细胞内没有缺氧,则 NDRG3 不会被病理诱导,可以正常表达。

甲状腺功能障碍是女性的一种流行病学相关疾病,严重的甲状腺功能障碍可能与下丘脑-垂体-卵巢轴和生殖器官的直接和间接相互作用导致月经失调和不孕有关。本研究通过分析发现,与甲状腺良性结节患者比较,甲状腺癌患者 TpoAb、TgAb、TSH、

FT4/FT3 水平均明显升高, FT3 水平明显降低, 认为甲状腺功能指标在甲状腺疾病早期筛查中具有一定临床应用价值。既往研究显示, 高胰岛素血症和较高的 TpoAb 水平可能是甲状腺乳头状癌患者发病的危险因素^[15]。TgAb 由甲状腺的滤泡细胞产生并分泌到卵泡的顶端腔中, 据报道, 健康状况下, 甲状腺会释放少量 TgAb, 而在病理条件下, 甲状腺滤泡中的甲状腺球蛋白溢入血液, 刺激机体产生抗体, 造成血液中 TgAb 水平明显升高^[16]。TSH 是一种二聚糖蛋白, 为下丘脑-垂体-甲状腺轴的重要参与者。既往研究发现, 较高的 TSH 水平可能刺激甲状腺癌细胞的增殖及 TgAb 的产生^[17]。据报道, 相较于未接受抑制剂量的甲状腺激素治疗患者, 接受抑制剂量的甲状腺激素治疗的患者大多数处于甲状腺癌低风险^[18]。另外, 在乳腺癌的研究中证实, 低 FT3 水平可能与肿瘤侵袭密切相关, 其可能与细胞外调节蛋白激酶及其相互作用有关, 而 FT4/FT3 水平的升高可能提示患者病情发生恶化^[19]。以上研究均表明甲状腺功能指标对评估甲状腺乳头状癌具有重要作用。此外, 本研究结果发现, 血清 NDRG3 与甲状腺功能指标联合检测诊断甲状腺乳头状癌的灵敏度和特异度均升高, 表明血清 NDRG3 与甲状腺功能指标联合检测对甲状腺乳头状癌具有较高的诊断效能, 优于单一指标检测的诊断效能。

综上所述, 甲状腺乳头状癌患者血清 NDRG3 与甲状腺功能指标呈现异常表达, 各项指标可能参与了肿瘤的起源或进展, 联合检测血清 NDRG3 与甲状腺功能指标水平可以作为诊断甲状腺乳头状癌的可靠手段。

参考文献

- [1] NOTSU M, YAMAUCHI M, MORITA M, et al. Papillary thyroid carcinoma is a risk factor for severe osteoporosis[J]. J Bone Miner Metab, 2020, 38(2): 264-270.
- [2] ZHANG D, TANG J, KONG D, et al. Impact of gender and age on the prognosis of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis based on SEER [J]. Horm Cancer, 2018, 9(5): 361-370.
- [3] 李欣, 邱伟, 周浩锋, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎患者的血清甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体水平及临床意义[J]. 癌症进展, 2022, 20(22): 2311-2314.
- [4] CHEN L, WANG Y, LI S, et al. High expression of NDRG3 in osteoarthritis patients[J]. Arthroplasty, 2021, 3(1): 1.
- [5] LIU Y, XIA J, ZHOU Y, et al. High expression of NDRG3 correlates with poor prognosis in gastric cancer patients[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2021, 113(7): 524-528.
- [6] 卫旭东. 《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016 版)》解读[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2019, 19(6): 431-434.
- [7] BERGDORF K, FERGUSON D C, MEHRAD M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(6): 601-614.
- [8] KURE S, WADA R, NAITO Z. Relationship between genetic alterations and clinicopathological characteristics of papillary thyroid carcinoma[J]. Med Mol Morphol, 2019, 52(4): 181-186.
- [9] BERGDORF K, FERGUSON DC, MEHRAD M, et al. Papillary thyroid carcinoma behavior: clues in the tumor microenvironment[J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(6): 601-614.
- [10] SHI J, ZHENG H, YUAN L. High NDRG3 expression facilitates HCC metastasis by promoting nuclear translocation of β -catenin[J]. BMB Rep, 2019, 52(7): 451-456.
- [11] 杜文升, 程健祥, 王光慧, 等. NDRG3 对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖, 迁移和侵袭能力的影响及机制研究[J]. 徐州医学院学报, 2022, 42(7): 508-513.
- [12] 刘晓鹏, 陈美琴, 台立稳, 等. N-myc 下游调节基因 3 低表达与胶质瘤患者预后不良和免疫浸润的相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(10): 610-616.
- [13] 罗琼, 王春明, 廖航宇, 等. N-myc 下游调控基因家族在肝细胞癌中的诊断及预后价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1284-1288.
- [14] KIM M C, PARK M H, KANG S H, et al. NDRG3 protein expression is associated with aggressive biologic phenotype and unfavorable outcome in patients with invasive breast cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(10): 3886-3893.
- [15] GUO X, CHEN X, ZHANG C, et al. Hyperinsulinemia and thyroid peroxidase antibody in Chinese patients with papillary thyroid cancer[J]. Endocr J, 2019, 66(8): 731-737.
- [16] JIA X, PANG P, WANG L, et al. Clinical analysis of pre-operative anti-thyroglobulin antibody in papillary thyroid cancer between 2011 and 2015 in Beijing, China: a retrospective study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11(1): 452.
- [17] KLUBO-GWIEZDZINSKA J, AUH S, GERSHENGORN M, et al. Association of thyrotropin suppression with survival outcomes in patients with intermediate- and high-risk differentiated thyroid cancer[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(2): e187754.
- [18] PAPALEONTIOU M, CHEN D W, BANERJEE M, et al. Thyrotropin suppression for papillary thyroid cancer: a physician survey study[J]. Thyroid, 2021, 31(9): 1383-1390.
- [19] NISMAN B, ALLWEIS T M, CARMON E, et al. Thyroid hormones, silencing mediator for retinoid and thyroid receptors and prognosis in primary breast cancer[J]. Antic Res, 2020, 40(11): 6417-6428.