doi:10.11659/jjssx.07E022036

·临床研究·

AHNAK2 与甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移以及预后的相关性分析

李建东,殷 涛,李卓良 (简阳市人民医院普外科,四川 简阳 641400)

[摘 要] **目的** 探讨 Ahnak 核蛋白 2(AHNAK2)与甲状腺乳头状癌(PTC)颈部淋巴结转移以及预后的相关性。**方法** 回顾性分析我院收治的 115 例 PTC 患者(PTC 组)和 33 例经病理证实的良性甲状腺结节患者(对照组)的临床资料,取手术切除的甲状腺组织,采用免疫组织化学法检测 AHNAK2 表达情况,比较不同临床特征的 PTC 患者间 AHNAK2 表达差异。*Kaplan-Meier* 分析不同 AHNAK2 表达 PTC 患者的无复发生存期,*Cox* 风险比例回归分析影响 PTC 患者术后复发的危险因素。**结果** PTC 组 AHNAK2 高表达率为 62.61%,高于对照组的 27.27%($P<0.05$)。PTC 患者中微钙化、低度分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、颈部侧颈区淋巴结转移患者的 AHNAK2 高表达率高于无微钙化、中高度分化、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期和无颈部侧颈区淋巴结转移的患者($P<0.05$)。随访 32(6~65)个月,高表达组无复发生存率低于低表达组($P<0.05$)。颈部侧颈区淋巴结转移、AHNAK2 高表达是 PTC 患者术后复发的危险因素($P<0.05$)。**结论** PTC 组织中 AHNAK2 表达上调,颈部侧颈区淋巴结转移、AHNAK2 高表达是 PTC 患者术后复发的危险因素。

[关键词] 甲状腺乳头状癌;颈部淋巴结转移;预后;Ahnak 核蛋白 2;病理特征

[中图分类号] R739.91 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-12

Correlation between AHNAK2 and cervical lymph node metastasis and prognosis of papillary thyroid carcinoma

LI Jian-dong, YIN Tao, LI Zhuo-liang (Department of General Surgery, Jianyang People's Hospital, Jianyang Sichuan 641400, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between Ahnak nuclear protein 2 (AHNAK2) and cervical lymph node metastasis and prognosis of papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** The clinical data of 115 patients with PTC (the PTC group) and 33 patients with pathologically confirmed benign thyroid nodule (the control group) admitted to our hospital were retrospectively analyzed. The thyroid

[基金项目] 四川省卫生和计划生育委员会科研项目(21PJ09197)

[通信作者] 李卓良,E-mail:64632594@qq.com

[5] 魏文霞,张丽娟,沈 媛. 加温加湿 CO_2 在预防人工气胸胸腔镜下食管癌切除手术患者术中低体温中的应用效果[J]. 吉林医学,2022,43(5):1406-1409.

[6] 刘 秀,庞 静,徐小艳,等. 老年轻中度贫血的妇科腔镜手术病人术后发生认知功能障碍的危险因素分析[J]. 实用老年医学,2020,34(10):1055-1058. doi:10.3969/j.issn.1003-9198.2020.10.016.

[7] 孙 亮,高 倩,王 广,等. 麻醉后恢复室期间全身麻醉患者发生低体温的影响因素[J]. 中华医学杂志,2021,101(1):52-56. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20201013-02828.

[8] Celik F, Edipoglu IS. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score[J]. Eur J Med Res, 2018, 23(1):41. doi:10.1186/s40001-018-0339-4.

[9] 张 淼,胡宪文,李 锐,等. 全身麻醉术后患者苏醒室内低体温发生率及其影响因素的 *Logistic* 回归分析[J]. 现代生物医学进展,2021,21(7):1379-1382. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2021.07.039.

[10] 陈文华,陈铭君,郑剑波,等. 胸科手术患者围术期低体温的危险因素分析[J]. 江西医药,2020,55(7):910-912. doi:10.3969/j.issn.1006-2238.2020.07.038.

[11] Torossian A, TEMMP (Thermoregulation in Europe Monitoring and Managing Patient Temperature) Study Group. Survey on intraoperative temperature management in Europe[J]. Eur J Anaesthesiol, 2007, 24(8):668-675. doi:10.1017/S0265021507000191.

[12] Ziolkowski N, Rogers AD, Xiong W, et al. The impact of operative time and hypothermia in acute burn surgery[J]. Burns, 2017, 43(8):1673-1681. doi:10.1016/j.burns.2017.10.001.

[13] Vural F, Celik B, Deveci Z, et al. Investigation of inadvertent hypothermia incidence and risk factors[J]. Turk J Surg, 2018, 34(4):300-305. doi:10.5152/turkjsurg.2018.3992.

[14] 韩新平,王晓岐. 强制空气加温对腹腔镜手术围术期低体温、并发症、机体应激及炎性反应的影响[J]. 医学临床研究,2022,39(2):255-258. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2022.02.027.

[15] Nieh HC, Su SF. Meta-analysis: effectiveness of forced-air warming for prebention of perioperative hypothenmia in surgical patients[J]. J Adv Nurs, 2016, 72(10):2294-2314. doi:10.1111/jan.13010.

[16] Moola S, Lockwood C. Effectiveness of strateies for the management and/or prevention of hypothermia within the adult perioperative environment[J]. Int J Evid Based Healthc, 2011, 9(4):337-345. doi:10.1111/j.1744-1609.2011.00227.x.

(编辑:杨 颖)

tissues removed by surgery were taken and the expression of AHNAK2 was detected by immunohistochemistry. The differences of AHNAK2 expression in PCT patients with different clinical features were compared. *Kaplan-Meier* analysis was used to analyze the recurrence-free survival time of PTC patients with different AHNAK2 expression, and *Cox* risk proportional regression analysis was used to analyze the risk factors affecting postoperative recurrence of PTC patients. **Results** The high expression rate of AHNAK2 in the PTC group was 62.61%, which was higher than 27.27% in the control group ($P<0.05$). The high expression rate of AHNAK2 in PTC patients with microcalcification, low differentiation, TNM stage Ⅲ to Ⅲ and lateral cervical lymph node metastasis was higher than that in patients with no microcalcification, medium and high differentiation, TNM stage Ⅰ to Ⅱ and no lateral cervical lymph node metastasis ($P<0.05$). Follow-up for 32 (6 to 65) months, the recurrence-free survival rate of the high expression group was lower than that of the low expression group ($P<0.05$). Lateral cervical lymph node metastasis and high expression of AHNAK2 were the risk factors for postoperative recurrence of PTC patients ($P<0.05$). **Conclusion** AHNAK2 expression is up-regulated in PTC tissues, and lateral cervical lymph node metastasis and high expression of AHNAK2 are the risk factors for postoperative recurrence of PTC patients.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; cervical lymph node metastasis; prognosis; Ahnak nuclear protein 2; pathological feature

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是分化型甲状腺恶性肿瘤中最常见的组织学类型,具有高度分化、恶性低和生长缓慢的特点,临床预后良好,但部分患者在诊断时已发生局部邻近组织甚至远处转移,需要接受手术、术后放射性碘消融和促甲状腺激素抑制等综合治疗,尽管多数患者可获得较为满意的预后,但仍有部分患者最终进展为难治性 PTC,易复发,甚至死亡[1]。颈部淋巴结是 PTC 常见的转移部位,发生率为 40% ~90%,一旦发生颈部淋巴结转移,PTC 的复发率将显著增高[2]。Ahnak 核蛋白 2(Ahnak nuclear protein 2, AHNAK2)是一个潜在的致癌基因,在肾透明细胞癌、胰腺导管腺癌、葡萄膜黑色素瘤和肺腺癌中高表达,且与预后不良有关[3]。但目前 AHNAK2 在 PTC 中的表达情况及其临床意义尚不清楚。鉴于此,本研究拟检测 PTC 组织中 AHNAK2 的表达情况,分析 AHNAK2 与 PTC 颈部淋巴结转移和预后的关系,以期为临床 PTC 的治疗和预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 12 月我院普外科收治的 115 例 PTC 患者(PTC 组)的临床资料,其中男 42 例,女 73 例;年龄 23 ~72 岁,平均(45.03 ±12.12)岁;肿瘤直径 0.1 ~6.0 cm,平均(1.34 ±0.22)cm;单侧 73 例,双侧 42 例;单发 64 例,多发 51 例;分化程度:低中度分化 30 例,高度分化 85 例;TNM 分期:Ⅰ ~Ⅱ期79 例,Ⅲ ~Ⅳ期 36 例;发生颈部淋巴结转移 43 例,合并桥本氏甲状腺炎 21 例;微钙化 65 例,低回声实性结节 63 例,边缘浸润 36 例。所有患者术前进行甲状腺结节和颈部淋巴结超声评估,单侧 PTC 行单侧甲状腺叶切除 + 峡部切除术 + 同侧中央淋巴结清扫术,峡部或双侧 PTC 行全甲状腺切除术 + 双侧中央淋巴结清扫术,术前影像学检查发现或细针抽吸细胞学证实侧颈部淋巴结转移并行功能性侧颈部淋巴结清扫术,术中行冷冻切片的组织学检查。纳入标准:①初次接受甲状腺手术并经病理证实为 PTC;②年龄 18 周岁以上;③定期接受随访。排除标准:①其他类型甲状腺恶性肿瘤;②未行中央淋巴结清扫术;③有甲状腺手术史;④资料不完整,随访失联。另选择 33 例经病理证实的良性甲状腺结节患者作为对照组,均行手术治疗,组织标本保存完好,其中男12 例,女 21 例;年龄 23 ~69 岁,平均(45.51 ±11.43)岁。2 组患者年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已经获得我院伦理委员会批准(PZ051021)。

1.2 免疫组织化学法检测 AHNAK2 表达

取手术切除的甲状腺组织,放入含 0.3% 过氧化氢的甲醇溶液中浸泡 30 min,磷酸盐缓冲盐水洗涤,加入 AHNAK2 一抗(PBS 1∶100 稀释,17682-1-AP,山羊抗兔多抗,美国 Proteintech Group, Inc 公司),4 ℃孵育过夜,弃掉一抗,磷酸盐缓冲盐水洗涤,加入羊抗兔 Alexa Flour Plus 488 标记二抗(美国赛默飞公司),37 ℃恒温箱内孵育 20 min,弃掉二抗,磷酸盐缓冲盐水洗涤。二氨基联苯(福州迈新生物科技有限公司)显色5 min,清洗,酒精和二甲苯脱水,永久培养基固定,光学显微镜下阅片拍照。IHC 评分以染色强度和染色细胞占比进行评估,染色强度评分:0 分表示阴性,1 分表示弱阳性,2 分表示阳性,3 分表示强阳性;以良性肿瘤细胞占比对染色程度进行评分:无染色细胞为 0 分,染色细胞占 1% ~10% 为 1 分,11% ~50% 为 2 分,51% ~75% 为 3 分,>75% 为 4 分,两个分数相乘得到 IHC 评分,0 ~4 分为低表达,>4 分为高表达[4]。

1.3 随访和相关资料收集

所有患者术后电话随访至 2022 年 6 月,统计随访期间 PTC 复发和患者死亡情况。统计 PTC 患者性别、年龄、肿瘤直径、PTC 侧别、PTC 数量、TNM 分期、分化

程度、颈部淋巴结转移(中央区、侧颈区)、桥本氏甲状腺炎、甲状腺超声特征(包括微钙化、低回声实性结节、边缘浸润)、术中清扫范围等临床资料。

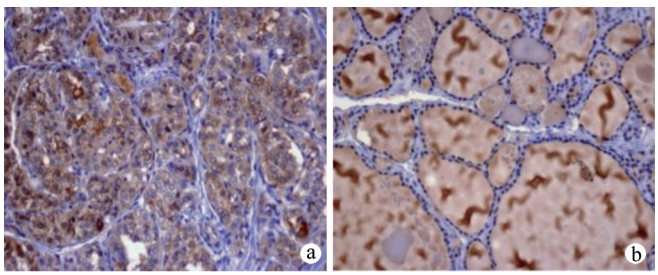
1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.00 统计软件分析数据,计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。*Kaplan-Meier* 分析不同 AHNAK2 表达 PTC 患者的无复发生存期,*Log-rank* 检验差异性。先进行单因素 *Cox* 风险比例回归模型分析,将单因素分析中具有统计学意义的变量进一步纳入多因素 *Cox* 风险比例回归模型,二元逻辑回归分析 PTC 患者术后复发的危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTC 组织和正常甲状腺组织中 AHNAK2 表达

AHNAK2 阳性表达主要定位于细胞膜,PTC 组 AHNAK2 高表达率为 62.61%(72/115),高于对照组的 27.27%(9/33),差异有统计学意义($\chi^2=12.923$,$P<0.05$),见图 1。



a:PTC(×40);b:正常甲状腺组织(×200)

图 1 PTC 和正常甲状腺组织中 AHNAK2 表达

2.2 不同临床特征的 PTC 患者间 AHNAK2 高表达比较

PTC 患者中微钙化、低度分化、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、颈部侧颈区淋巴结转移患者的 AHNAK2 高表达率高于无微钙化、中高度分化、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期和无颈部侧颈区淋巴结转移的患者($P<0.05$),不同年龄、性别、肿瘤直径、甲状腺超声特征患者间 AHNAK2 高表达率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 不同 AHNAK2 表达的 PTC 患者无复发生存率比较

所有患者均完成随访,中位随访时间 32(6~65)个月,随访期间无患者死亡,20 例复发,其中淋巴结复发 18 例(11 例中央区复发、7 例颈侧区复发),甲状腺复发 2 例;8 例发生于术后 15~24 个月,11 例发生于术后 25~36 个月,1 例发生于术后 50 个月。根据 ANHAK2表达情况将 PTC 患者分为高表达组(72 例)和低表达组(43 例),绘制 *Kaplan-Meier* 曲线,经检验,高表达组无复发生存率低于低表达组(9.30% *vs.* 26.39%,*Log-rank* $\chi^2=5.028$,$P<0.05$),见图 2。

表 1 不同 PTC 患者临床特征 AHNAK2 高表达比较[例(%)]

临床特征		*n*	高表达	χ^2	*P*
年龄	≤35 岁	16	8(50.00)	3.808	0.283
	36~45 岁	32	21(65.63)		
	46~55 岁	42	30(71.43)		
	>55 岁	25	13(52.00)		
性别	男	42	23(54.76)	1.740	0.187
	女	73	49(67.12)		
肿瘤直径	≤0.5 cm	18	10(55.56)	7.288	0.063
	0.6~1.0 cm	32	20(62.50)		
	1.1~2.0 cm	42	32(76.19)		
	>2.0 cm	23	10(43.48)		
微钙化	是	65	47(69.12)	6.007	0.014
	否	50	25(50.00)		
低回声实性结节	是	63	38(60.32)	0.312	0.576
	否	52	34(65.38)		
边缘浸润	是	36	25(69.44)	1.046	0.306
	否	79	47(59.49)		
PTC 侧别	单侧	73	43(58.90)	1.172	0.279
	双侧	42	29(69.05)		
PTC 数量	单发	64	38(59.38)	0.645	0.422
	多发	51	34(66.67)		
分化程度	低度分化	30	26(86.67)	10.035	0.002
	中高度分化	85	46(54.12)		
TNM 分期	Ⅰ~Ⅱ期	79	41(51.89)	12.365	0.000
	Ⅲ~Ⅳ期	36	31(86.11)		
颈部中央区	是	29	20(68.97)	2.786	0.095
淋巴结转移	否	86	52(60.47)		
颈部侧颈区	是	14	12(85.71)	5.159	0.023
淋巴结转移	否	101	60(59.41)		
桥本氏甲	是	21	12(57.14)	0.328	0.567
状腺炎	否	94	60(63.83)		

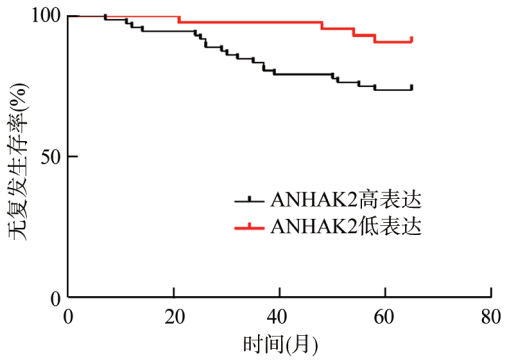


图 2 不同 AHNAK2 表达 PTC 患者无复发生存的 *Kaplan-Meier* 曲线

2.4 影响 PTC 患者术后复发的因素分析

将年龄(0=≤45 岁,1=>45 岁)、性别(0=男,1=女)、肿瘤直径(0=≤1.0 cm,1=>1.0 cm)、微钙化(0=否,1=是)、低回声实性结节(0=否,1=是)、边缘浸润(0=否,1=是)、PTC 侧别(0=单侧,1=双侧)、PTC 数量(0=单发,1=多发)、桥本氏甲状腺炎(0=否,1=是)、分化程度(0=中高度分化,1=低度分化)、TNM 分期(0=Ⅰ~Ⅱ期,1=Ⅲ~Ⅳ期)、颈部中央区淋巴结转移(0=否,1=是)、颈部侧颈区淋巴结转移(0=否,1=是)、术中淋巴结清扫范围(0=中

央区淋巴结清扫,1 = 侧颈部淋巴结清扫)、AHNAK2 作为自变量,以 PTC 患者术后是否复发为因变量(0 = 否,1 = 是),向后逐步法排除无关变量($P>0.05$),单因素 *Cox* 回归结果显示微钙化、分化程度、TNM 分期、颈部侧颈区淋巴结转移、AHNAK2 表达与 PTC 患者的术后复发有关($P<0.05$),见表 2。将单因素分析中具有统计学差异变量纳入多因素 *Cox* 回归方程,向后逐步法排除无关变量($P>0.05$),结果显示,颈部侧颈区淋巴结转移、AHNAK2 高表达是 PTC 患者术后复发的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 2 影响 PTC 患者术后复发的单因素 *Cox* 风险比例回归方程

因素	β	*SE*	*Wald* χ^2	*HR*(95% *CI*)	*P*
年龄	-0.223	0.211	1.117	0.800(0.529 ~ 1.210)	0.952
性别	0.129	0.105	1.509	1.138(0.926 ~ 1.398)	0.651
肿瘤直径	0.275	0.260	1.119	1.317(0.791 ~ 2.192)	0.865
微钙化	0.659	0.202	10.643	1.933(1.301 ~ 2.872)	0.000
低回声实性结节	0.192	0.169	1.291	1.212(0.870 ~ 1.687)	0.685
边缘浸润	0.095	0.084	1.279	1.100(0.929 ~ 1.291)	0.703
PTC 侧别	0.132	0.117	1.273	1.141(0.907 ~ 1.435)	0.725
PTC 数量	0.091	0.076	1.563	1.095(0.947 ~ 1.276)	0.609
桥本氏甲状腺炎	0.052	0.041	1.609	1.054(0.972 ~ 1.142)	0.526
分化程度	0.502	0.165	9.256	1.652(1.196 ~ 2.283)	0.001
TNM 分期	0.611	0.193	10.022	1.842(1.262 ~ 2.689)	0.000
颈部中央区淋巴结转移	0.325	0.295	1.214	1.384(0.776 ~ 2.467)	0.805
颈部侧颈区淋巴结转移	0.806	0.207	15.161	2.239(1.492 ~ 3.359)	0.000
术中淋巴结清扫范围	0.145	0.133	1.189	1.156(0.891 ~ 1.500)	0.859
AHNAK2	0.777	0.231	11.314	2.175(1.383 ~ 3.420)	0.000

表 3 影响 PTC 患者术后复发的多因素 *Cox* 风险比例回归方程

因素	β	*SE*	*Wald* χ^2	*HR*(95% *CI*)	*P*
常数项	10.592	2.412	19.284	-	0.000
微钙化	0.326	0.296	1.213	1.385(0.776 ~ 2.475)	0.853
AHNAK2 高表达	0.701	0.213	10.831	2.016(1.328 ~ 3.060)	0.000
低度分化	0.295	0.264	1.249	1.343(0.801 ~ 2.253)	0.811
TNM 分期Ⅲ ~ Ⅳ期	0.332	0.297	1.250	1.394(0.779 ~ 2.495)	0.804
颈部侧颈区淋巴结转移	0.815	0.245	11.066	2.259(1.398 ~ 3.652)	0.000

-:无数据

3 讨论

甲状腺癌是最常见的一种恶性内分泌肿瘤,占人类所有恶性肿瘤的 1%,占头颈部恶性肿瘤的 33%[2,5]。PTC 是甲状腺癌中最常见的病理类型,占所有甲状腺癌的 80% ~85%[2],PTC 早期易发生颈部淋巴结转移,引起肿瘤复发[6],一旦复发再次手术相对困难,可能会显著增加手术并发症,从而影响患者的生活质量,降低患者生存率[7]。因此,术前准确评估颈部淋巴结状态有助于降低 PTC 复发率,改善患者预后。

本研究发现 AHNAK2 高表达与 PTC 患者微钙化、低度分化、TNM 分期的临床特征、颈部淋巴结转移以及术后复发有关,AHNAK2 高表达是 PTC 患者术后复发的危险因素,可见 AHNAK2 在 PTC 的发病机制中发挥致癌基因作用,AHNAK2 高表达可能促进 PTC 癌细胞的恶性增殖和侵袭等。AHNAK2 属于 AHNAK 家族成员,位于染色体 14q32 上,包含 5 795 个氨基酸,主要定位于各种细胞类型的细胞核、细胞质和质膜,包括 N端PDZ结构域、中央重复单元区和C端结构域,在调节血脑屏障形成、细胞迁移、心脏钙通道信号传导中发挥重要作用[8]。AHNAK2 被认为是一种致癌蛋白,既往研究显示,AHNAK2 在肺腺癌组织样本中表达上调,且与肺腺癌患者的预后不良有关,其在体外通过转染 si-AHNAK2 抑制丝分裂原活化蛋白激酶通路相关蛋白表达后,肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭均受到抑制[9];AHNAK2 还可通过激活转化生长因子-β 诱导的 Smad3 信号传导促使上皮间质转化,诱导肺腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[10]。AHNAK2 能诱导磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路激活,促进葡萄膜黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭[11],或通过靶向透明细胞肾细胞癌中的缺氧诱导因子 1-α 介导缺氧途径促使上皮间质转化,促进肿瘤进展[12]。

AHNAK2 参与 PTC 颈部淋巴结转移以及术后复发的机制目前尚不清楚,分析可能包括以下几方面:首先,AHNAK2 作为一种支架蛋白,与电压门控钙通道相关,其 C 端结构域末端与 Ca^{2+} 通道的 β2 和 β1a 同工型相互作用,促使蛋白激酶 A 磷酸化,进而限制

Ca^{2+}内流。Ca^{2+}是内皮细胞中必不可少的第二信使，参与调节细胞迁移、血管生成、屏障功能和炎症等多种生理过程，细胞内Ca^{2+}浓度增加可导致黏附连接解体和细胞骨架重排，促进内皮细胞收缩，增加血管通透性，同时促使白细胞－内皮细胞相互作用，驱使白细胞黏附和跨内皮迁移[13]。AHNAK2 可能通过促使细胞黏附、细胞连接参与免疫调节过程，AHNAK2 高表达可能导致 PTC 癌组织中 B 细胞、$CD4^+$ T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞等免疫细胞浸润，进而促使肿瘤细胞的侵袭和转移[14]。其次，核因子-kappa B（NF-κB）是调节炎症以及调控癌变和癌症进展的重要因子，NF-κB 可诱导 snail、twist 和锌指 E 盒结合的同源盒蛋白 2 等多种转录因子表达，促进上皮间质转化，促使 PTC 淋巴结转移，增强其侵袭功能[15-16]，同时，AHNAK2 表达上调可激活 NF-κB 信号通路，诱导上皮间质转化，促使 PTC 颈部淋巴结转移和术后复发[17]。最后，Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路激活可上调增殖基因－细胞周期蛋白 D1 表达并介导细胞－细胞黏附的跨膜蛋白-E-钙黏蛋白表达，促使 PTC 细胞增殖、侵袭和迁移[18]，AHNAK2 可能通过激活 Wnt/β-catenin 通路，上调细胞周期蛋白 D1 表达，促使上皮间质转化，进而促进 PTC 细胞增殖和转移[19]。本研究回归分析结果显示，颈部侧颈区淋巴结转移与 PTC 术后复发也有关，颈部侧颈区淋巴结转移患者 AHNAK2 高表达率高于无颈部侧颈区淋巴结转移患者，表明颈部侧颈区淋巴结转移与更高的 PTC 癌细胞侵袭性和复发风险有关。

综上，PTC 组织中 AHNAK2 表达上调，AHNAK2 高表达与 PTC 患者微钙化、低度分化、TNM 分期Ⅲ～Ⅳ期、颈部侧颈区淋巴结转移和术后复发有关，是 PTC 预后的潜在标志物。本研究创新之处在于阐述了 AHNAK2与 PTC 颈部淋巴结转移和术后复发的关系，但为回顾性研究，样本量偏少，尚待进一步开展前瞻性大样本临床研究证实。

［参考文献］

[1] Pu W, Shi X, Yu P, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the tumor ecosystems underlying initiation and progression of papillary thyroid carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6058. doi: 10.1038/s41467-021-26343-3.

[2] Liu C, Xiao C, Chen J, 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.

[3] Zardab M, Stasinos K, Grose RP, et al. The obscure potential of AHNAK2[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 528. doi: 10.3390/cancers14030528.

[4] Sun X, Liu S, Wang J, et al. Annexin A5 regulates hepatocarcinoma malignancy via CRKI/II-DOCK180-RAC1 integrin and MEK-ERK pathways[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 637. doi: 10.1038/s41419-018-0685-8.

[5] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. doi: 10.1097/CM9.0000000000002108.

[6] Li X, Zhang H, Zhou Y, et al. Risk factors for central lymph node metastasis in the cervical region in papillary thyroid carcinoma: a retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 138. doi: 10.1186/s12957-021-02247-w.

[7] Nixon IJ, Wang LY, Ganly I, et al. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection[J]. Br J Surg, 2016, 103(3): 218-225. doi: 10.1002/bjs.10036.

[8] Tey S, Shahrizaila N, Drew AP, et al. Linkage analysis and whole exome sequencing reveals AHNAK2 as a novel genetic cause for autosomal recessive CMT in a Malaysian family[J]. Neurogenetics, 2019, 20(3): 117-127. doi: 10.1007/s10048-019-00576-3.

[9] Wang DW, Zheng HZ, Cha N, et al. Down-regulation of AHNAK2 inhibits its cell proliferation, migration and invasion through inactivating the MAPK pathway in lung adenocarcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820957006. doi: 10.1177/1533033820957006.

[10] Liu G, Guo Z, Zhang Q, et al. AHNAK2 promotes migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells via the TGF-β/Smad3 pathway[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 12893-12903. doi: 10.2147/OTT.S281517.

[11] Li M, Liu Y, Meng Y, et al. AHNAK nucleoprotein 2 performs a promoting role in the proliferation and migration of uveal melanoma cells[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2019, 34(10): 626-633. doi: 10.1089/cbr.2019.2778.

[12] Wang M, Li X, Zhang J, et al. AHNAK2 is a novel prognostic marker and oncogenic protein for clear cell renal cell carcinoma[J]. Theranostics, 2017, 7(5): 1100-1113. doi: 10.7150/thno.18198.

[13] Dalal PJ, Muller WA, Sullivan DP. Endothelial cell calcium signaling during barrier function and inflammation[J]. Am J Pathol, 2020, 190(3): 535-542. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.11.004.

[14] Xie Z, Lun Y, Li X, et al. Bioinformatics analysis of the clinical value and potential mechanisms of AHNAK2 in papillary thyroid carcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(18): 18163-18180. doi: 10.18632/aging.103645.

[15] Chen Y, Lv YT, Chen JR, et al. Correlation between the invasion mechanism of papillary thyroid carcinoma and expressions of NF-κB and the epithelial-mesenchymal transition-associated factors[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2021, 35(1): 203-208. doi: 10.23812/20-495-L.

[16] Gao Y, Elamin E, Zhou R, et al. FKBP51 promotes migration and invasion of papillary thyroid carcinoma through NF-κB-dependent epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Oncol Lett, 2018, 16(6): 7020-7028. doi: 10.3892/ol.2018.9517.

[17] Ye R, Liu D, Guan H, et al. AHNAK2 promotes thyroid carcinoma progression by activating the NF-κB pathway[J]. Life Sci, 2021, 286: 120032. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120032.

[18] Yu S, Cao S, Hong S, et al. miR-3619-3p promotes papillary thyroid carcinoma progression via Wnt/β-catenin pathway[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(22): 643. doi: 10.21037/atm.2019.10.71.

[19] Lin QY, Qi QL, Hou S, et al. Silencing of AHNAK2 restricts thyroid carcinoma progression by inhibiting the Wnt/β-catenin pathway[J]. Neoplasma, 2021, 68(5): 1063-1071. doi: 10.4149/neo_2021_210304N276.

（编辑：贺绍梅）