

探讨 LMTK3 检测对甲状腺乳头状癌的诊断及颈部淋巴结转移和分期的意义

郑雪嫒 孙 娟 杨 迪 姚佳丽

摘 要 **目的** 探讨 Lemur - 酪氨酸激酶 3 (LMTK3) 检测对甲状腺乳头状癌 (PTC) 的诊断及颈部淋巴结转移和分期的意义。**方法** 选取徐州医科大学附属医院甲状腺乳头状癌外科住院行手术治疗的患者 128 例,术前抽血检测 LMTK3 及甲状腺功能七项,根据术后病理分为甲状腺乳头状癌组 (PTC, $n = 71$) 和结节性甲状腺肿组 (NG, $n = 57$),以 Logistic 回归建立预测模型,对观察指标做回归分析并绘制 ROC 曲线,评价不同观察对象对诊断 PTC 的意义,并分析 LMTK3 与 PTC 侵袭及淋巴结转移等的关系。**结果** 临床资料比较中,与 NG 组比较,PTC 组 LMTK3、TSH、TG 水平升高 ($P < 0.05$)。单因素 Logistic 分析中,LMTK3、TSH、TG 与 PTC 之间均存在明显的相关性 ($P < 0.05$);多因素 Logistic 分析中,LMTK3、TSH 在模型中比较差异有统计学意义,为 PTC 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示,LMTK3、TSH 以及二者联合诊断 PTC 的 AUC 分别为 0.809、0.720 和 0.849 ($P < 0.05$)。进一步结果表明,LMTK3 水平与 PTC 侵袭性分期及淋巴结转移密切相关 ($P < 0.05$)。**结论** PTC 患者血清 LMTK3 及 TSH 水平升高,两者联合可用于指导临床诊断 PTC,血清 LMTK3 水平与 PTC 淋巴结转移及疾病分期有关。

关键词 甲状腺乳头状癌 Lemur - 酪氨酸激酶 3 促甲状腺激素

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.023

Investigation on the Significance of LMTK3 Detection in the Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma and Cervical Lymph Node Metastasis and Staging. ZHENG Xueman, SUN Juan, YANG Di, et al. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221006, China

Abstract **Objective** To investigate the significance of lemur tyrosine kinase - 3 (LMTK3) detection in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma (PTC) and cervical lymph node metastasis and staging. **Methods** A total of 128 patients treated by breast surgery in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University were selected. LMTK3 and thyroid function were detected by preoperative blood sample. According to pathology, they were divided into papillary thyroid carcinoma group (PTC, $n = 71$) and nodular goiter group (NG, $n = 57$). Logistic regression model was established and ROC curve was drawn to evaluate the significance of different observed objects in the diagnosis of PTC. The relationship between LMTK3 and PTC invasion and lymph node metastasis was analyzed. **Results** In the comparison of clinical data, the levels of LMTK3, TSH and TG increased in the PTC group ($P < 0.05$). In univariate logistic analysis, there were significant correlations between LMTK3, TSH, TG and PTC ($P < 0.05$); in multivariate logistic analysis, LMTK3 and TSH were statistically significant in the model and were independent risk factors for PTC ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the AUC of LMTK3, TSH and their combination were 0.809, 0.720 and 0.849, and the corresponding P values were all less than 0.05. Further results showed that LMTK3 levels were closely correlated with invasive stage and lymph node metastasis of PTC. **Conclusion** Serum LMTK3 and TSH levels were elevated in PTC patients, the combination of the two can be used for clinical diagnosis of PTC, serum LMTK3 level was associated with PTC lymph node metastasis and disease stage.

Key words Papillary thyroid carcinoma; Lemur tyrosine kinase - 3; Thyrotropic hormone

甲状腺癌 (thyroid cancer, TC) 是较常见的内分泌肿瘤之一,可分为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)、甲状腺滤泡性癌 (follicular thyroid

carcinoma, FTC) 和未分化癌 (undifferentiated thyroid carcinoma, UTC),其中 PTC 是最常见的病理类型,约占 85% ~ 90% 以上为 PTC。据中国临床肿瘤协会 (CSCO) 统计,2018 年我国 PTC 新发病例达 19 万 (194232 例)^[1]。研究显示,我国 PTC 患者 5 年生存率为 84.3%,且 PTC 患者颈部淋巴结转移率高达 50%,局部复发率高达 35.6%^[2]。

目前,国内外研究的热点聚焦在寻找与 PTC 细

基金项目:江苏省徐州市科学技术局社会发展项目 (KS15SH089)

作者单位:221006 徐州医科大学附属医院内分泌科

通信作者:孙娟,电子信箱:TDC918@163.com

胞增殖及转移相关的生物学标志物上。LMTK3 是一类在人体内广泛表达的单次跨膜蛋白,在大脑皮质、小脑、乳腺、甲状腺、肺、胃及结直肠中的表达量较高,是丝氨酸 - 苏氨酸 - 酪氨酸激酶家族 (serine - threonine - tyrosine kinase family) 的重要成员,国外研究表明,LMTK3 与乳腺癌的发病、转移及预后密切相关,已成为临床治疗靶点,但其与甲状腺癌的关系尚不清楚^[3]。TSH 是腺垂体分泌的激素,它一方面受到下丘脑分泌的 TRH 的促进性影响,另一方面又受到甲状腺激素的抑制性反馈,目前关于 TSH 与 PTC 的关系仍有争议,基于 TSH 的影响因素较多,笔者结合 LMTK3 共同探究二者在 PTC 发病中所起的作用。

本研究在探讨 LMTK3 与 TSH 在 PTC 患者血清中的表达水平的基础上,进一步研究 LMTK3 与 PTC 的分期、侵袭与转移之间的关系,以期寻找 PTC 新的致癌基因,为 PTC 靶向基因治疗提供新视角。

对象与方法

1. 对象:收集 2020 年 5 月 ~ 2020 年 11 月于笔者医院手术治疗的患者 128 例,根据术后病理分为 PTC 组和 NG 组,PTC 组男性 15 例,女性 56 例,患者年龄 47.76 ± 11.68 岁;NG 组男性 13 例,女性 44 例,患者年龄 46.42 ± 12.24 岁。排除标准:①年龄 < 18 岁或 > 70 岁者;②既往甲状腺手术史、放射碘治疗史;③入组前使用抗甲状腺药物或甲状腺素;④合并 PTC 家族遗传病病史、精神病史;⑤排除前列腺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌患者;⑥合并严重心脏、肝脏、肾脏等器质性疾病者;⑦妊娠期及哺乳期女性。

2. 资料和方法:(1)一般资料:性别、年龄。(2)

甲状腺功能:患者住院后抽取早晨空腹状态下 5ml 肘静脉血,血液凝固后以 3500r/min 离心,离心时间约为 1min,采用 Cobas6000 全自动生化免疫分析仪 (罗氏)进行检测,记录并比较患者 FT_3 (pmol/L)、 FT_4 (pmol/L)、TSH (pmol/L)、A - TG (IU/ml)、A - TPO (IU/ml)、TG (ng/ml)、TRAb (IU/L),检测方法为化学免疫发光法,并严格参照试剂盒配套说明书进行检查。(3)LMTK3:酶联免疫吸附测定法 (enzyme linked immunosorbent assay,ELISA) 检测 LMTK3 水平,所使用的 Lemur - 酪氨酸激酶 3 检测试剂盒购自美国 Cloud - Clone Corp 公司,(产地:武汉,批内 CV $\leq 4.5\%$,批间 CV < 5%)。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会批准,伦理号:XYFY2021 - KL150 - 01,所有患者均签署了知情同意书。

3. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的资料采用中位数 (四分位数) [*M* (*Q*₁, *Q*₃)] 表示,组间比较采用 Mann - Whitney *U* 检验。采用 Logistic 回归分析筛选影响 PTC 的危险因素。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic,ROC) 曲线分析各指标的诊断价值,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. NG 组与 PTC 组临床资料比较:与 NG 组比较,PTC 组 LMTK3、TSH、TG 水平升高 (*P* < 0.05),两组性别、年龄、 FT_3 、 FT_4 、A - TG、A - TO、TRAb 比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05),详见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

项目	NG 组 (<i>n</i> = 57)	PTC 组 (<i>n</i> = 71)	<i>t, χ^2, Z</i>	<i>P</i>
性别 (男性/女性)	13/44	15/56	0.052	0.819
年龄 (岁)	46.42 ± 12.24	47.76 ± 11.68	0.631	0.529
LMTK3 (ng/ml)	0.92 (0.47, 2.03)	2.82 (1.65, 3.83) *	-6.005	<0.001
FT_3 (pmol/L)	4.61 (4.34, 4.79)	4.49 (4.21, 5.12)	-0.237	0.812
FT_4 (pmol/L)	16.49 ± 2.12	16.24 ± 2.47	0.607	0.545
TSH (pmol/L)	1.48 (0.88, 2.20)	2.23 (1.52, 3.23) *	-4.265	<0.001
A - TG (IU/ml)	20.73 (14.44, 32.57)	19.03 (16.06, 35.23)	-0.209	0.835
A - TPO (IU/ml)	16.81 (11.73, 26.07)	14.76 (11.75, 19.85)	-1.196	0.232
TG (ng/ml)	15.46 (8.06, 45.19)	32.88 (14.11, 127.2) *	-2.409	0.016
TRAb (IU/L)	0.30 (0.25, 0.60)	0.30 (0.25, 0.60)	-0.433	0.665

与 NG 组比较, * *P* < 0.05

2. 影响 PTC 危险因素的 Logistic 回归分析:(1)影响 PTC 的单因素 Logistic 回归分析:以是否 PTC 为

因变量 (是 = 1, 否 = 0), 分别以性别、年龄、LMTK3、 FT_3 、 FT_4 、TSH、A - TG、A - TPO、TG、TRAb 为自变量,

建立二元 *Logistic* 回归。结果显示 LMTK3、TSH、TG 与 PTC 之间均存在明显的相关性 ($P < 0.05$), 详见表 2。(2) 影响 PTC 的多因素 *Logistic* 回归: 以是否 PTC 为因变量(是 = 1, 否 = 0), 以单因素分析中比较

差异有统计学意义的指标为自变量(包括 LMTK3、TSH、TG), 采用进入法建立二元 *Logistic* 回归模型。结果显示 LMTK3、TSH 在模型中比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且均为 PTC 的危险因素, 详见表 3。

表 2 影响 PTC 的单因素 *Logistic* 回归

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
性别(男性/女性)	0.098	0.429	0.052	0.819	1.103(0.476 ~ 2.558)
年龄(岁)	0.010	0.015	0.402	0.526	1.010(0.980 ~ 1.040)
LMTK3(ng/ml)	0.814	0.180	20.516	0.000	2.257(1.587 ~ 3.211)
FT ₃ (pmol/L)	0.125	0.292	0.183	0.669	1.133(0.639 ~ 2.009)
FT ₄ (pmol/L)	-0.047	0.077	0.372	0.542	0.954(0.820 ~ 1.110)
TSH(pmol/L)	0.684	0.187	13.394	0.000	1.982(1.374 ~ 2.860)
A - TG(IU/ml)	-0.001	0.001	0.436	0.509	0.999(0.997 ~ 1.001)
A - TPO(IU/ml)	-0.002	0.002	1.034	0.309	0.998(0.994 ~ 1.002)
TG(ng/ml)	0.003	0.002	4.353	0.037	1.003(1.000 ~ 1.007)
TRAb(IU/L)	-0.609	0.574	1.126	0.289	0.544(0.176 ~ 1.675)

表 3 影响 PTC 的多因素 *Logistic* 回归

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
LMTK3(ng/ml)	0.749	0.182	16.945	0.000	2.116(1.481 ~ 3.023)
TSH(pmol/L)	0.638	0.201	10.110	0.001	1.893(1.277 ~ 2.806)
TG(ng/ml)	0.001	0.002	0.265	0.606	1.001(0.997 ~ 1.005)

3. LMTK3、TSH 诊断 PTC 的 ROC 曲线: 由 ROC 曲线可知, LMTK3、TSH 以及二者联合诊断 PTC 的 AUC 分别为 0.809、0.720 和 0.849, P 均 < 0.05 , 说明各指标诊断 PTC 的价值比较差异均有统计学意义。LMTK3 诊断 PTC 的阈值为 1.297, 对应敏感度为

88.7%, 特异性为 66.7%; TSH 诊断 PTC 的阈值为 1.305, 对应敏感度为 94.4%, 特异性为 45.6%; LMTK3 联合 TSH 对应敏感度为 84.5%, 特异性为 75.4%, 详见表 4。

表 4 LMTK3、TSH 诊断 PTC 的 ROC 分析结果和特征参数

项目	AUC	95% CI	P	阈值	敏感度(%)	特异性(%)
LMTK3(ng/ml)	0.809	0.733 ~ 0.886	< 0.001	1.297	88.7	66.7
TSH(pmol/L)	0.720	0.631 ~ 0.809	< 0.001	1.305	94.4	45.6
LMTK3 + TSH(ng/ml + pmol/L)	0.849	0.781 ~ 0.918	< 0.001	-	84.5	75.4

4. PTC 血清中 LMTK3、TSH 水平与临床特征的关系: 不同性别、年龄、分期、肿瘤直径、病灶数量、侵袭包膜、侵袭血管、淋巴结转移患者 LMTK3、TSH 水平经 Mann - Whitney U 检验结果显示, III + IV 期患者 LMTK3 水平高于 I + II 期患者, 侵袭包膜患者 LMTK3 水平高于未侵袭包膜患者, 有淋巴结转移患者 LMTK3 水平高于无淋巴结转移患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余检验对象比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 5。

讨 论

LMTK3 已被确定为多种癌症的潜在生物标志

物和预后因子, 其中包括乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肺癌和结直肠癌, 术前血清 LMTK3 水平对评估这些癌症的诊断和预后有十分重要的意义^[4-8]。相关文献指出, 雌激素(E)是甲状腺细胞强有力的生长因子, 包括 ER α 和 ER β , 在 PTC 中以 ER α 表达为主, RE α 在 PTC 中的表达与 T₂ 期肿瘤侵袭包膜呈正相关^[9]。LMTK3 是最有效的调节 ER α 活性的蛋白激酶, 多在侵略性强的 PTC 中表达, 参与 PTC 的发生、发展^[10]。综上所述, 猜测血清 LMTK3 的低表达可能降低 ER α 的活性, 从而减少癌细胞的增殖与转移。

表 5 PTC 血清中 LMTK3、TSH 水平与临床特征的关系[M(Q1,Q3)]

临床特征	n	LMTK3	P	TSH	P
性别			0.944		0.527
男性	15	2.36(1.41,7.66)		1.86(1.31,5.76)	
女性	56	2.85(1.66,3.82)		2.26(0.72,7.14)	
年龄(岁)			0.356		0.451
<55	47	2.88(1.59,3.78)		2.07(0.72,7.14)	
≥55	24	2.47(1.99,7.35)		2.47(1.34,5.76)	
分期			<0.001		0.702
Ⅰ+Ⅱ期	52	2.21(1.46,3.48)		2.38(0.72,7.14)	
Ⅲ+Ⅳ期	19	4.14(2.58,8.35)		2.07(1.34,6.14)	
肿瘤直径(cm)			0.508		0.535
≤1	46	2.91(1.68,3.91)		2.14(0.72,7.14)	
>1	25	2.50(1.61,3.98)		2.31(1.31,6.14)	
病灶数量			0.887		0.209
1个	44	2.89(1.69,3.82)		2.52(0.71,7.14)	
≥2个	27	2.58(1.59,4.14)		2.05(1.21,4.87)	
侵袭包膜			0.005		0.293
是	35	3.16(2.45,6.82)		2.05(1.01,6.14)	
否	36	2.07(1.43,3.47)		2.46(0.72,7.14)	
侵袭血管			0.375		0.969
是	7	1.45(1.27,3.83)		1.97(1.18,4.22)	
否	64	2.85(1.71,4.06)		2.25(0.72,7.14)	
淋巴结转移			<0.001		0.912
是	40	3.42(2.29,6.56)		2.19(1.21,6.15)	
否	31	2.00(1.42,3.10)		2.45(0.72,7.14)	

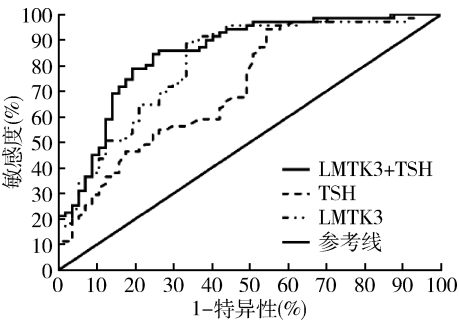


图 1 LMTK3、TSH 及两者联合的 ROC 曲线

研究表明,在 PTC 中,LMTK3 基因敲除可显著抑制人甲状腺癌细胞(SW579)的增殖、侵袭、迁移和凋亡,可能成为 PTC 的治疗靶点^[11,12]。本研究发现,LMTK3 在 PTC 血清中表达明显高于 NG 血清中的表达(表 1),且 LMTK3 进入多因素回归分析,与 PTC 呈正相关(表 3),LMTK3 每增加一个单位,发生 PTC 的风险较原来增加 2.116 倍,提示血清 LMTK3 水平与 PTC 密切相关,通过对 PTC 患者血清中 LMTK3 表达水平的研究,有助于了解 LMTK3 高表达机制及其与 PTC 发生、发展之间的关系。

TSH 作为临床诊断必查指标,既往有大量研究致力于探究其与 PTC 之间的关系。相关指南指出,PTC

的发生率随着 TSH 水平的增高而增高,且在术后行 TSH 抑制治疗可有效预防肿瘤的复发^[13]。但也有部分研究显示,TSH 水平与 PTC 之间无明显相关性^[14]。Huang^[15]研究表明,当 TSH 在正常范围内时,PTC 的发生率随着 TSH 水平的升高而降低,当 TSH 水平高于正常范围时,PTC 的发生率随着 TSH 水平的升高而升高,当 TSH 水平低于正常范围时,PTC 并未表现出与 TSH 水平有相关性。基于以上研究结果,本研究发现,TSH 是 PTC 的危险因素,TSH 每增加一个单位,发生 PTC 的风险较原来增加 1.893 倍。TG 是判断甲状腺中是否存在功能性组织的一种重要肿瘤标志物^[16]。在单因素回归分析时,其与 PTC 显示出相关性,进入多因素回归方程后,差异无统计学意义,这与 TG 本身特性有关,其由正常甲状腺细胞合成,在甲状腺炎、甲状腺功能亢进等情况下也会升高,只有在清甲治疗后,该指标才成为肿瘤标志物,用来指导临床判断癌症的复发。

本研究通过 ROC 曲线分析比较了 LMTK3、TSH 及两者联合对 PTC 临床诊断的准确性。结果显示 LMTK3 的 AUC 为 0.809,LMTK3 > 1.297ng/ml 为诊断 PTC 的最佳临界值,其诊断 PTC 的敏感度为 88.7%,特异性为 66.7%;TSH 的 AUC 为 0.720,TSH

>1.305pmol/L 为诊断 PTC 的最佳临界值,其诊断 PTC 的敏感度为 94.4%,特异性为 45.6%;二者联合的 AUC 为 0.849,对应敏感度为 84.5%,特异性为 75.4%。表明 LMTK3、TSH 及两者联合对 PTC 均有一定诊断价值。但由于临床上影响 TSH 的因素多而复杂,存在混杂因素较多,单独通过 TSH 水平来诊断 PTC 有很大局限性,且在本研究中,两组间血清 LMTK3 水平存在部分重叠,尚不能作为一个独立的预测指标,因此根据 AUC 结果评价,以二者联合对 PTC 的诊断价值最佳。

既往研究显示,LMTK3 参与调控 SW579 的增殖、侵袭及凋亡过程^[10]。通过进一步分析了 PTC 组 LMTK3 水平与各临床特征的关系,结果发现 LMTK3 水平与 PTC 侵袭包膜、临床分期及淋巴结转移密切相关($P < 0.05$),与性别、年龄、肿瘤直径、病灶数量及侵袭血管无关(表 5),说明了 LMTK3 的表达水平与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关。既往研究表明,LMTK3 可通过调控 ER α 转录水平和蛋白水平,通过多种信号通路参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡^[17,18]。因此认为,当机体 LMTK3 处于高表达状态时,可致 ER α 活性增加,从而促进 SW579 侵袭包膜及淋巴结转移,但 LMTK3 介导 ER α 活性的具体分子学机制仍需要进一步研究探索。

综上所述,本研究结果表明血清 LMTK3 及 TSH 水平对 PTC 的诊断具有临床意义,其中二者联合诊断意义最大,进一步研究表明血清 LMTK3 水平与 PTC 淋巴结转移及疾病分期有关,因此,LMTK3 可能是 PTC 诊断和预后判断的生物学标志物,可能成为 PTC 基因治疗的新靶点,但其中的具体机制还需进一步研究。

参考文献

- 1 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(8): 1941–1953
- 2 Zeng H, Chen W, Zheng R, *et al.* Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Global Health*, 2018, 6(5): 555–567
- 3 Himakshi sarma. Salient structural features of human lemur tyrosine kinase3 domain from molecular dynamics simulation study[J]. *Curr Biotechnol*, 2018, 7(4): 309–316
- 4 Ortiz MA, Michaels H. Discovery of cyclic guanidine-linked sulfonamides as inhibitors of LMTK3 kinase[J]. *Bioorganic Med Chem Lett*, 2020, 30(9): 127–139
- 5 Jiang T, Lu XX. LMTK3 promotes tumorigenesis in bladder cancer via the ERK/ MAPK pathway[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 5(8): 1121–1132
- 6 Li Z, Wu J, Ji M, *et al.* Prognostic role of lemur tyrosine kinase 3 in postoperative gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5): 756–760
- 7 韩敏, 王坚, 王久胜. 重组人内皮抑素结合化疗对晚期非小细胞肺癌患者血清 LMTK-3、IGFBP-7 的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(9): 55–59
- 8 Shi H, Wu J. Serum lemur tyrosine kinase 3 expression in colorectal cancer patients predicts cancer progression and prognosis[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4): 754–766
- 9 Qiu YB, Liao LY. PES1 promotes the occurrence and development of papillary thyroid cancer by upregulating the ER α /ER β protein ratio[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1032–1051
- 10 Jacob J, Favicchio R, Karimian N, *et al.* LMTK3 escapes tumour suppressor miRNAs via sequestration of DDX5[J]. *Cancer Lett*, 2016, 372(1): 137–146
- 11 Lu L, Yuan X, Zhang Q, *et al.* LMTK3 knockdown retards cell growth and invasion and promotes apoptosis in thyroid cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 36(9): 2015–2022
- 12 Cilibrasi C, Ditsiou A, Papakyriakou A, *et al.* LMTK3 inhibition affects microtubule stability[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 429–435
- 13 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2019, 13(1): 1–15
- 14 Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(2): 13–26
- 15 Huang H. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and risk of papillary thyroid cancer: a nested case-control study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 18(4): 456–469
- 16 Zhang L, Zhou W, Zhan W. Role of ultrasound in the assessment of percutaneous laser ablation of cervical metastatic lymph nodes from thyroid carcinoma[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(4): 434–440
- 17 Flavia M, Valentina C. ER-alpha and ER-beta expression in differentiated thyroid cancer: relation with tumor phenotype across the TNM staging and peritumor inflammation[J]. *Endocrine*, 2015, 49(2): 429–435
- 18 Ditsiou A, Cilibrasi C. The structure-function relationship of oncogenic LMTK3[J]. *Sci Ad*, 2020, 6(46): 3087–3099

(收稿日期: 2021-07-11)

(修回日期: 2021-07-25)