

# SDF-1和HER2在60例甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义

赵玉娟\*, 邱杰#

青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

## 摘要

目的: 探讨SDF-1和HER2在甲状腺乳头状癌(PTC)中的表达及临床意义。方法: 选取符合标准的60例甲状腺乳头状癌患者的癌组织及癌旁组织, 采用免疫蛋白印迹法和免疫组化法分别检测SDF-1和HER2的表达水平, 并分析其临床意义。结果: PTC组织中SDF-1与HER2的表达量均显著高于配对的癌旁组织( $P < 0.05$ )。在伴有淋巴结转移、处于III~IV期或肿瘤直径较大的患者中, 二者表达水平呈现明显上调趋势。SDF-1与HER2的表达强度均与肿瘤大小、淋巴结转移状态及临床分期呈显著正相关( $P < 0.05$ ), 而与患者的年龄和性别无统计学关联( $P > 0.05$ )。结论: SDF-1和HER2在PTC的发生发展中有促癌作用, 其表达水平与肿瘤大小、淋巴结转移、恶性程度密切相关。联合检测SDF-1和HER2有助于提高甲状腺癌的诊断率, 可能成为PTC诊断及靶向治疗的潜在分子标志物。

## 关键词

基质细胞衍生因子-1, 人类表皮生长因子受体2, 甲状腺乳头状癌, 分子标志物

# Expression and Clinical Significance of SDF-1 and HER2 in 60 Cases of Papillary Thyroid Carcinoma

Yujuan Zhao\*, Jie Qiu#

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵玉娟, 邱杰. SDF-1 和 HER2 在 60 例甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1091-1099. DOI: 10.12677/acm.2026.1641342

## Abstract

**Objective:** To investigate the expression and clinical significance of SDF-1 and HER2 in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** Cancer tissues and adjacent normal tissues from 60 patients with PTC meeting the inclusion criteria were collected. The expression levels of SDF-1 and HER2 were detected by Western blotting and immunohistochemistry, respectively, and their clinical relevance was analyzed. **Results:** The expression levels of both SDF-1 and HER2 were significantly higher in PTC tissues than in matched adjacent normal tissues ( $P < 0.05$ ). In patients with lymph node metastasis, advanced clinical stage (III~IV), or larger tumor diameter, the expression of both markers was significantly elevated. The expression levels of SDF-1 and HER2 showed a significant positive correlation with tumor size, lymph node metastasis status, and clinical stage ( $P < 0.05$ ). In patients with lymph node metastasis, advanced clinical stage (III~IV), or larger tumor diameter, the expression of both markers was significantly elevated. The expression levels of SDF-1 and HER2 showed a significant positive correlation with tumor size, lymph node metastasis status, and clinical stage ( $P < 0.05$ ), while no significant correlation was found with age or gender ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** SDF-1 and HER2 may play a promoting role in the development and progression of PTC, and their expression levels are closely related to tumor size, lymph node metastasis, and malignancy. Combined detection of SDF-1 and HER2 could improve the diagnostic accuracy of thyroid cancer and may serve as potential molecular markers for the diagnosis and targeted therapy of PTC.

## Keywords

SDF-1, HER2, Papillary Thyroid Carcinoma, Molecular Marker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)是一类甲状腺恶性肿瘤, 约占全部甲状腺癌病例的 85%~90% [1]。全球范围内, 该病发病率呈持续增长趋势[2]。多数患者预后良好且生存率高, 但部分患者仍表现有淋巴结转移、局部侵犯和术后复发等特征, 这反映出该病在生物学行为上具有明显的异质性[3]。目前, 甲状腺肿瘤相关分子机制的研究已取得重大进展, 新分子标志物可更精确、有效地诊断 PTC 并评估其预后[4]-[7]。本研究采用免疫组织化学、免疫印迹技术, 检测了 PTC 患者组织中, 基质细胞衍生因子-1 (SDF-1)与人类表皮生长因子受体 2 (HER2)的表达水平, 并重点分析二者协同表达的临床意义, 旨在探究其与患者临床病理特征及预后的相关性。该研究旨在阐明这两种标志物在 PTC 进展中的潜在协同作用, 以评估其作为诊断、治疗靶点及预后评估指标的临床价值, 为 PTC 的精准诊疗提供新的依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

本研究选取, 2025 年 1~8 月在青岛大学附属医院住院治疗, 严格遵循纳入与排除标准, 选取经临床手术治疗, 且术后通过病理组织学检查明确确诊为 PTC 的患者作为核心研究对象。共收集 60 例 PTC 患者的癌组织及对应癌旁组织标本(癌旁组织定义为距肿瘤边缘  $> 0.8$  cm 且病理学检查未见异常的组织), 并整理患者的完整临床资料。本研究纳入的甲状腺癌患者中, 临床特征如下: 性别分布为男性 25 例、女

性 35 例; 年龄 < 55 岁的中青年患者 25 例, ≥55 岁的中老年患者 35 例; 肿瘤最大径 ≤ 1 cm 的患者 31 例, 最大径 > 1 cm 的患者 29 例。伴有区域淋巴结转移的患者 33 例, 无淋巴结转移的患者 27 例。所有患者的肿瘤分期均严格参照美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版 TNM 分期标准(2017 年版)进行评估与判定, 分期分布如下: I 期 25 例、II 期 12 例、III 期 17 例、IV 期 6 例, 其中早期(I 期)患者占比最高, 晚期(IV 期)患者占比最低, 符合临床甲状腺癌就诊分期的一般特点。本研究纳入的所有病例均具备完整的临床诊疗资料, 并排除患有严重心、肝、肾、肺等重要脏器器质性疾病、术前接受过放射治疗、化学治疗及内分泌治疗的患者。本研究方案已提交医院医学伦理委员会进行全流程审核, 经伦理委员会综合评估, 确认研究设计符合医学伦理原则, 并获得伦理委员会正式批准(伦理号: QYFY WZLL 42103)。

## 2.2. 实验试剂及来源

研究用的兔抗人 SDF-1 多克隆抗体、BCA 蛋白浓度试剂盒、兔二抗、免疫组织化学染色试剂盒、DAB 显色试剂盒, 都从北京博奥森生物技术有限公司采购; 兔抗人 HER2 单克隆抗体购于 Abcam 公司。

## 2.3. 实验方法

### 2.3.1. 采用免疫印迹(Western-Blot)检测 SDF-1 蛋白和 HER2 蛋白表达

取 100 mg 癌组织与癌旁组织新鲜标本, 剪碎研磨后加入 400 μL 含蛋白酶及磷酸酶抑制剂的裂解液, 充分混合后, 采用匀浆法进行充分裂解, 随后通过低温离心处理, 收集离心后的上清液组分。利用蛋白定量检测方法对上清液中的蛋白浓度进行精准测定。根据检测指标, 精确吸取 20~50 μg 蛋白样品, 进行电泳并转膜, 并将转印后的蛋白膜用 5% 脱脂牛奶封闭。分别加入一抗 SDF-1 和 HER2 (稀释比例 1:500~1000), 4℃ 孵育过夜。经过清洗后, 室温孵育二抗(稀释比例 1:20,000), 采用 TBST 缓冲液对样本进行反复清洗, 清洗步骤完成后, 运用红外激光成像系统对目标条带进行扫描成像, 同时将目的蛋白条带的信号强度与内参蛋白条带进行对应比对。随后, 借助 ImageJ 软件对所得的成像结果开展灰度值定量分析与统计学处理。

### 2.3.2. 免疫组织化学染色检测 SDF-1 蛋白和 HER2 蛋白表达

石蜡切片脱蜡、水化后, 于恒温水浴箱中, 使用 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 去离子水孵育 10 分钟, 以阻断内源性过氧化物酶活性。PBS 洗涤后, 使用浓度为 0.01 mol/L、pH 值调至 6.0 的枸橼酸缓冲液, 对样本开展抗原的热修复处理。随后滴加 10% 山羊血清, 室温封闭 1 小时。吸弃血清后, 直接滴加一抗(1:100 稀释), 于 4℃ 孵育过夜。PBS 充分洗涤, 滴加相应二抗(避光), 37℃ 恒温水浴孵育 1 小时, DAB 显色后, 切片经苏木素复染, 常规脱水、透明、干燥, 并用中性树胶封固, 于显微镜下观察、图像采集。结果由两名病理医师, 双盲独立判读: 先在低倍镜(×100)初步定位, 再切换至高倍镜(×400)随机选取 5 个视野评分。评分依据包括染色强度与阳性细胞百分比, 其中染色强度分为: 0 分(不着色)、1 分(淡黄色)、2 分(深黄色)、3 分(棕褐色); 阳性细胞百分比: 0 分(<5%), 2 分(5%~<50%), 3 分(50%~<75%), 4 分(75%~100%)。最终得分分为两项评分相乘, 总分 ≥ 1 判定为阳性表达。

## 2.4. 观察指标

1) 比较 PTC 组织与癌旁组织中 SDF-1 与 HER2 的阳性表达率; 2) 分析 PTC 组织中 SDF-1 与 HER2 的表达与不同临床病理特征的关系。

## 2.5. 统计学分析

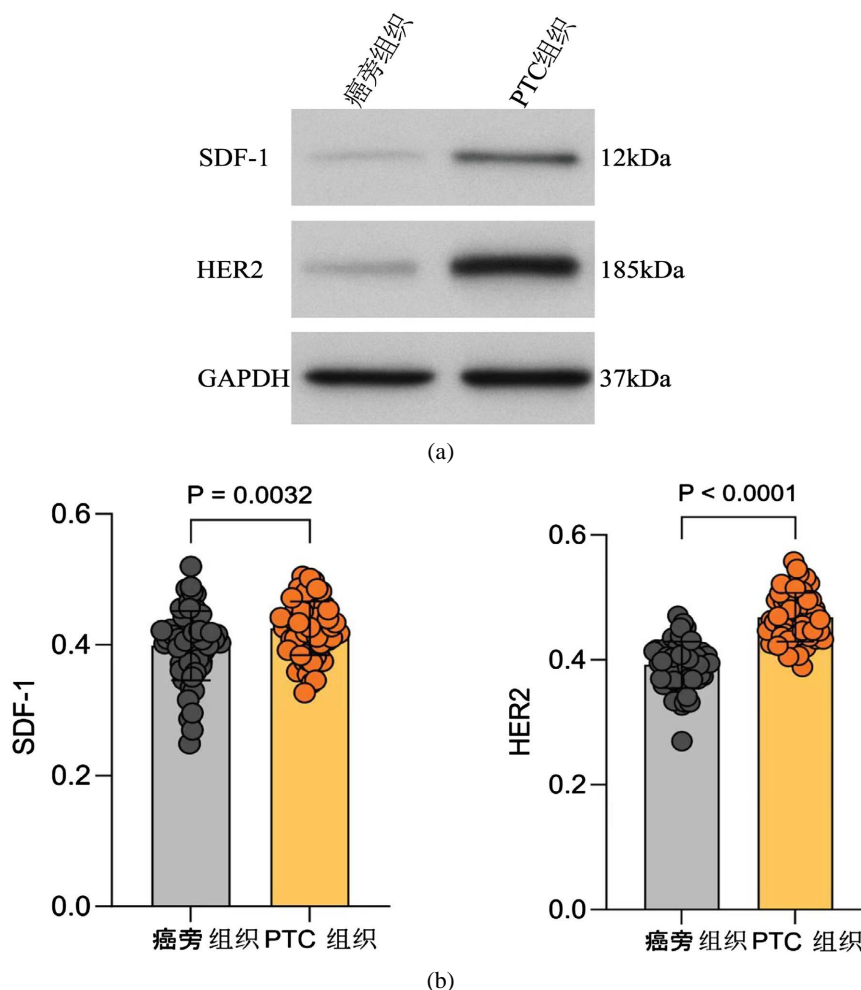
本研究所有实验数据均采用 SPSS 26.0 统计分析软件进行处理。其中, 计量资料的统计描述采用均

数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )的表达式, 组间差异的比较则选用独立样本  $t$  检验; 计数资料以例数(百分比)的形式呈现, 组间分布差异的比较运用卡方( $\chi^2$ )检验。SDF-1 与 HER2 表达的相关性, 采用 Spearman 秩相关分析。以  $P < 0.05$  为差异表示有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. Western Blot 检测 SDF-1 和 HER2 的表达

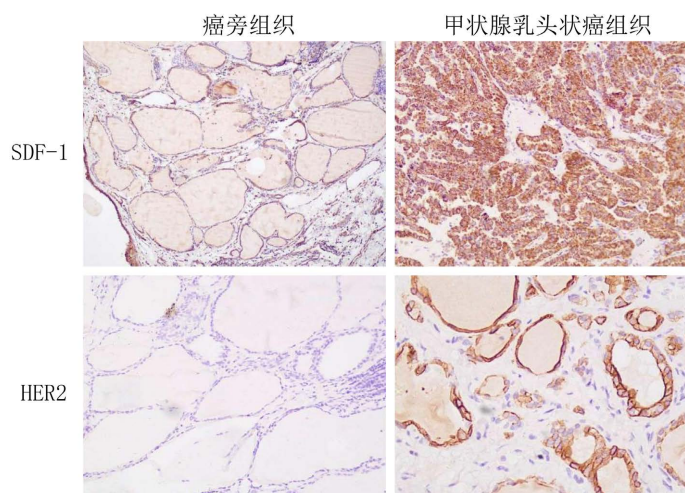
研究结果表明, SDF-1 和 HER2 在 PTC 和癌旁组织中均有表达, 但在 PTC 组织中灰度值高于癌旁组织, 在 PTC 组织中蛋白相对表达量显著高于旁组织, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1。



**Figure 1.** Expression of SDF-1 and HER2 in papillary thyroid carcinoma tissues and adjacent normal tissues  
**图 1.** 检测 SDF-1 和 HER2 在甲状腺乳头状癌组织和癌旁组织的表达

#### 3.2. 免疫组织检测 SDF-1 和 HER2 的表达

SDF-1 表达在细胞质中, 在不同甲状腺组织中均有表达, 其中, 甲状腺乳头状癌组织中该蛋白的阳性表达率达 86.7% (52/60), 而癌旁组织中的阳性表达率仅为 25.0% (15/60), 经统计学分析, 两组阳性表达率的差异具有显著性( $P < 0.05$ )。HER2 表达于细胞膜中, 甲状腺乳头状癌组织阳性表达率为 78.3% (47/60) 而癌旁阳性表达率为 31.7% (19/60), 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 2 和表 1。



**Figure 2.** Immunohistochemical staining for protein expression of SDF-1 and HER2 in papillary thyroid carcinoma tissues and adjacent normal tissues

**图 2.** 免疫组化染色检测甲状腺乳头状癌组织和癌旁组织 SDF-1 和 HER2 的蛋白表达

**Table 1.** The different expression of SDF-1 and HER2 in PTC tissue and paracancerous

**表 1.** SDF-1 和 HER-2 在甲状腺乳头状癌组织与癌旁组织中的表达

分组	例数	SDF-1		HER2	
		阳性	阴性	阳性	阴性
甲状腺乳头状癌组织	60	52	8	47	13
癌旁组织	60	15	45	19	41
	$\chi^2$	46.263		26.397	
	P	0.01		0.01	

### 3.3. SDF-1 和 HER2 的表达与 PTC 临床病理特征的关系

由实验数据分析, 在甲状腺乳头状癌(PTC)患者中, 该指标的高表达状态与肿瘤大小( $P = 0.035$ )、临床分期( $P = 0.045$ )及淋巴结转移情况( $P = 0.027$ )均存在显著的统计学关联; 与之相反, 其表达水平与患者的年龄( $P = 0.428$ )、性别( $P = 0.898$ )等无明显相关性。与此同时, HER2 的高表达同样表现出与肿瘤大小( $P = 0.016$ )、临床分期( $P = 0.025$ )、淋巴结转移( $P = 0.009$ )的密切关联, 而在不同年龄( $P = 0.817$ )、不同性别( $P = 0.791$ )的 PTC 患者群体中, HER2 的表达水平未显示出具有统计学意义的差异。见表 2。

**Table 2.** Correlation between SDF-1, HER2 expression and clinical features of PTC

**表 2.** SDF-1 和 HER-2 的表达与 PTC 临床病理特征的关系

组别 1	组别 2	例数	SDF-1				HER-2			
			阳性例数(个)	阳性率(%)	$\chi^2$	P	阳性例数(个)	阳性率(%)	$\chi^2$	P
性别	男	25	21	84.00	0.017	0.898	20	80.00	0.070	0.791
	女	35	31	88.58			27	87.09		
年龄	<55	26	21	80.77	0.627	0.428	20	76.92	0.054	0.817
	$\geq 55$	34	31	91.18			27	79.41		

续表

淋巴转移	是	33	32	96.97	4.901	0.027	30	90.91	6.833	0.009
	否	27	20	74.07						
临床分期	I/II	37	29	78.38	5.275	0.045	25	67.57	5.041	0.025
	III/IV	23	23	100						
肿瘤直径 (cm)	≤1.0	28	21	75.00	4.436	0.035	18	64.29	6.104	0.016
	>1.0	32	31	96.88						

### 3.4. SDF-1 和 HER2 在甲状腺乳头状癌中表达的相关性

本研究选取 60 例甲状腺乳头状癌(PTC)患者的组织样本, 运用 Spearman 等级相关分析方法, 对 SDF-1 与 HER2 的表达水平关联性进行统计学检验。结果显示, SDF-1 与 HER2 在 PTC 组织中的表达呈显著正相关关系( $r = 0.508, P = 0.01$ )。见表 3。

**Table 3.** The correlation between SDF-1 and HER2 expression in PTC

**表 3.** SDF-1 和 HER2 在甲状腺乳头状癌中表达的相关性

SDF-1	HER2		总数	r	P
	阴性	阳性			
阴性	6	2	8	0.508	0.01
阳性	7	45	52		
总数	13	47	60		

### 3.5. Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示, SDF-1 与 HER2 高表达与 PTC 淋巴转移(OR = 5.33/4.85)、晚期分期(OR = 7.64/6.30)及肿瘤直径 > 1 cm (OR = 8.12/6.00)显著相关(均  $P < 0.05$ ), 提示二者可作为 PTC 侵袭性评估的独立预测因子。多因素校正后相关性仍显著, 具有重要临床意义。见表 4。

**Table 4.** Logistic regression analysis

**表 4.** Logistic 回归分析

变量	因素	OR (95% CI)	P	校正 OR (95% CI)	校正 P
SDF-1 表达	淋巴转移 (是 vs 否)	5.33 (1.72~16.52)	0.004	4.98 (1.56~15.91)	0.007
	临床分期 (III/IV vs I/II)	7.64 (1.65~35.36)	0.009	6.87 (1.42~33.29)	0.016
	肿瘤直径 (>1.0 cm vs ≤1.0 cm)	8.12 (2.43~27.14)	<0.001	7.25 (2.09~25.18)	0.002
HER-2 表达	淋巴转移 (是 vs 否)	4.85 (1.62~14.52)	0.005	4.31 (1.40~13.28)	0.011
	临床分期 (III/IV vs I/II)	6.30 (1.75~22.66)	0.005	5.45 (1.47~20.23)	0.011
	肿瘤直径(cm) (>1.0 vs ≤1.0)	6.00 (1.96~18.37)	0.002	5.12 (1.61~16.30)	0.006

## 4. 讨论

甲状腺乳头状癌(PTC)是甲状腺癌中最常见类型之一, 国内甲状腺癌 5 年生存率, 从 2003~2005 年 67.5%, 增长到 2012~2015 年 84.3%, 反映我国目前早期诊断和规范治疗水平的进步[8]。PTC 患者总体进展缓慢, 预后相对较好[9]。王流欢等[10]研究认为甲状腺乳头状癌的发病与不良情绪有关。这一观点与中医认为该病“肝郁气滞”的病因病机相吻合[11]。现代研究证实中西医结合治疗在改善患者的症状与体征、中医证候、生活质量、术后并发症、心血管不良反应等方面有优势[12]。PTC (包括直径  $\leq 10$  mm)目前首选外科手术治疗[13]。因此, 在 PTC 发生初期, 进行早期筛查和治疗至关重要, 可以提高患者临床治疗率、减少复发率、提升生活质量。寻找 PTC 特异性相关分子标志物, 试图更有效解决这一问题。通过文献综述发现, SDF-1 和 HER2 在甲状腺乳头状癌发病机制中具有重要价值[14] [15]。

本研究经免疫组化及免疫印迹检测证实, 甲状腺乳头状癌(PTC)组织中两种标志物的表达均较癌旁正常组织显著增强。其表达程度与 PTC 的发生发展、肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期都有明显相关性, 而与患者性别、年龄等因素无关。上述相关性可能受样本量偏小、早期病例居多以及淋巴结转移样本较少的影响。在癌旁组织中, 虽可见两种标志物的部分阳性表达, 但多数表现为局灶性弱阳性。此外, 在 PTC 组内, 共有 32 例样本同时显示 SDF-1 与 HER2 阳性表达, 特异性为 100%。综上, 联合检测这两种标志物有助于提高 PTC 诊断的准确性, 其诊断价值优于单一指标检测。

通过 Spearman 相关性分析, 探讨 SDF-1 和 HER2 两种标志物, 在甲状腺乳头状癌中的表达关联性。统计结果表明, SDF-1 与 HER2 的表达水平呈显著正相关( $r=0.468, P=0.001$ ), 说明这两种分子标志物可能在甲状腺乳头状癌的发生发展中具有协同作用。通过 Logistic 回归分析和 ROC 曲线评估, 发现 SDF-1 和 HER2 在甲状腺乳头状癌中具有重要的临床价值。回归分析表明, SDF-1 和 HER2 的高表达水平与 PTC 的淋巴转移、晚期临床分期以及较大肿瘤直径显著相关。基质细胞衍生因子-1 (SDF-1), 又称 CXCL12, SDF-1 作为重要的趋化因子, 通过与 CXCR4 结合形成 SDF-1/CXCR4 轴[16]。从分子机制来看, 该轴可通过激活 PI3K/Akt、MAPK 等下游信号通路, 调控甲状腺乳头状癌细胞的增殖凋亡、侵袭转移, 促进肿瘤血管生成, 并参与肿瘤免疫微环境的调控[17] [18]。SDF-1 在 PTC 中存在高表达, 其阳性率为 87.10%, 对判断 PTC 的恶性程度、病情进展与转移有重要临床价值[19] [20]。国外 Kandn [21]等研究认为: SDF-1 能促进血管生成, 并可能通过自分泌/旁分泌途径直接刺激甲状腺癌细胞的增殖, 从而促进肿瘤生长。

人表皮生长因子受体 2 (HER2)是表皮生长因子受体(EGFR)家族成员之一, 在乳腺癌和胃癌等癌症中已成为重要的靶向治疗靶点[22] [23]。在甲状腺乳头状癌中, HER2 的过表达可能提示肿瘤有更高的恶性程度, 常伴有淋巴结转移和脉管侵犯, 并且与患者更短的无病生存期及总生存期显著相关[24]。HER2 蛋白通过激活包括 Ras/MAPK、PI3K/AKT、STAT 和 PLC $\gamma$  在内的多条下游信号通路, 在 PTC 的发生发展中发挥关键作用[25]。这为解释 PTC 的侵袭性生物学行为提供了新的理论依据。HER2 未来将成为研究的潜在分子, 有望成为难治性甲状腺癌的潜在治疗靶点[26] [27]。本研究 ROC 曲线分析显示, HER2 在预测 PTC 临床病理特征方面具有更优的诊断效能, 尤其在临床分期判断中表现出较高的敏感性和特异性。这表明 HER2 可能成为 PTC 临床分期的重要辅助指标, 对个体化治疗方案的选择具有潜在指导价值。然而, 本研究观察到的 SDF-1 与 HER2 表达的正相关性, 仅初步提示二者在 PTC 进展中可能存在关联。为将其转化为具有生物学意义和临床指导价值的发现, 还需深入探究其背后的分子机制, 依据研究结果推测, 两者的协同作用并非偶然, 而是基于肿瘤细胞内信号通路的复杂交互。SDF-1 通过其受体 CXCR4 激活 PI3K/Akt 这条 HER2 的关键下游通路, 从而可能增强 HER2 信号的输出或稳定性, 形成信号放大; 且 HER2 通路激活后, 能通过诱导 NF- $\kappa$ B 或 HIF-1 $\alpha$  等转录因子, 上调 SDF-1 或 CXCR4 的表达, 构成一个驱动肿瘤进展的正反馈循环; 其三, 二者可能共同汇聚于 FAK、Src 等调控细胞运动与粘附的关键激酶,

对其产生叠加激活效应, 从而协同促进 PTC 细胞的侵袭与转移。其中, PI3K/Akt 通路作为甲状腺癌中频繁激活的枢纽, 尤为值得关注。

## 5. 结论

综上所述, SDF-1 和 HER-2 可能共同参与了 PTC 的发生、发展、进展、淋巴转移, 有望成为 PTC 诊断、靶向治疗的新靶点。本研究为 PTC 的分子分型及预后评估提供了新思路, 但后续仍需通过多中心前瞻性研究进一步验证。然而, 其促肿瘤效应的具体信号通路机制仍未完全明晰, 需要继续研究。

## 参考文献

- [1] Miranda-Filho, A., Lortet-Tieulent, J., Bray, F., Cao, B., Franceschi, S., Vaccarella, S., *et al.* (2021) Thyroid Cancer Incidence Trends by Histology in 25 Countries: A Population-Based Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 225-234. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00027-9)
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [4] Liao, T., Zeng, Y., Xu, W., Shi, X., Shen, C., Du, Y., *et al.* (2025) A Spatially Resolved Transcriptome Landscape during Thyroid Cancer Progression. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article ID: 102043. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102043>
- [5] Loberg, A.M., Xu, J.G., Chen, C.S., *et al.* (2025) An Integrated Single-Cell and Spatial Transcriptomic Atlas of Thyroid Cancer Progression Identifies Prognostic Fibroblast Subpopulations. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2025.01.08.631962>
- [6] 卢龙涛. 分子检测在甲状腺乳头状癌诊疗中的临床应用进展[J]. 山东第二医科大学学报, 2025, 47(5): 387-394.
- [7] Bansal, R. and Saxena, U. (2022) Integrative Analysis of Potential Biomarkers Involved in the Progression of Papillary Thyroid Cancer. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **195**, 2917-2932. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04244-5>
- [8] 田文, 阳泽龙. 甲状腺乳头状癌流行病学及诊疗焦点探讨[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2024, 45(1): 44-48.
- [9] Zahedi, A., Bondaz, L., Rajaraman, M., Leslie, W.D., Jefford, C., Young, J.E., *et al.* (2020) Risk for Thyroid Cancer Recurrence Is Higher in Men than in Women Independent of Disease Stage at Presentation. *Thyroid*, **30**, 871-877. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0775>
- [10] 王流欢, 李思睿, 曾丽琴, 等. 甲状腺乳头状癌与负面情绪的关联性研究[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(11): 1813-1824.
- [11] 夏仲元. 甲状腺癌中医药诊治的现状与未来[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(4): 353-359.
- [12] 陈颖, 陈韵如, 陆钰原, 等. 基于德尔菲法构建《甲状腺癌中西医结合诊疗指南》临床问题[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(3): 268-276.
- [13] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心甲状腺癌质控专家委员会. 中国甲状腺癌规范诊疗质量控制指标(2022 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 902-907.
- [14] Castellone, M.D., Guarino, V., De Falco, V., Carlomagno, F., Basolo, F., Faviana, P., *et al.* (2004) Functional Expression of the CXCR4 Chemokine Receptor Is Induced by RET/PTC Oncogenes and Is a Common Event in Human Papillary Thyroid Carcinomas. *Oncogene*, **23**, 5958-5967. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207790>
- [15] Lv, Y., Sui, F., Ma, J., Ren, X., Yang, Q., Zhang, Y., *et al.* (2016) Increased Expression of EHF Contributes to Thyroid Tumorigenesis through Transcriptionally Regulating *HER2* and *HER3*. *Oncotarget*, **7**, 57978-57990. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11154>
- [16] 钟娟芳, 徐娟, 曹亚. SDF-1/CXCR4 在肿瘤信号转导中作用的分子机制[J]. 生命的化学, 2011, 31(3): 343-346.
- [17] Zou, M., Qattan, A., Al-Alwan, M., Ghebeh, H., Binjumah, N., Al-Haj, L., *et al.* (2025) Genome-Wide Transcriptome Analysis and Drug Target Discovery Reveal Key Genes and Pathways in Thyroid Cancer Metastasis. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1514264. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1514264>
- [18] Lee, R., Ellison, V., Forbes, D., Gao, C., Katanov, D., Kern, A., *et al.* (2024) Chemokine CXCL12 Activates CXCR4 Metastasis Signaling through the Upregulation of a CXCL12/CXCR4/MDMX (MDM4) Axis. *Cancers*, **16**, Article 4194. <https://doi.org/10.3390/cancers16244194>

- 
- [19] 杨建明, 黄静, 薛刚, 等. 甲状腺乳头状癌组织 SDF-1 和 TFF3 表达临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(12): 914-919.
- [20] 薛刚, 黄静, 张慧芹, 等. 三叶因子 3 和 SDF-1/CXCR4 生物轴在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(2): 108-112.
- [21] Kanda, S., Mochizuki, Y. and Kanetake, H. (2003) Stromal Cell-Derived Factor-1 $\alpha$  Induces Tube-Like Structure Formation of Endothelial Cells through Phosphoinositide 3-Kinase. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 257-262. <https://doi.org/10.1074/jbc.m204771200>
- [22] Hedge, S.S., Basu, A. and Chakraborty, S. (2014) The Role of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Targeted Therapies in Early-Stage Breast Cancer: Current Practices, Treatment De-Escalation, and Future Prospects. *Cureus*, **16**, e55230.
- [23] Aoki, Y., Nakayama, I. and Shitara, K. (2025) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive Advanced Gastric or Esophagogastric Adenocarcinoma: Reflecting on the Past to Gain a New Insights. *Current Oncology Reports*, **27**, 15-29. <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01626-2>
- [24] Mlika, M., *et al.* (2015) The Interplay of EGFR, HER2, and VEGF in Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Immunohistochemical Analysis. *Pathology Research and Practice*, **211**, 956-962.
- [25] Moasser, M.M. (2007) The Oncogene HER2: Its Signaling and Transforming Functions and Its Role in Human Cancer Pathogenesis. *Oncogene*, **26**, 6469-6487. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>
- [26] Caria, P., Cantara, S., Frau, D., Pacini, F., Vanni, R. and Dettori, T. (2016) Genetic Heterogeneity of HER2 Amplification and Telomere Shortening in Papillary Thyroid Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 1759. <https://doi.org/10.3390/ijms17101759>
- [27] Dai, Y., Qiu, Y., Jiang, R., Xu, M., Zhao, L., Chen, G.G., *et al.* (2017) Concomitant High Expression of ER $\alpha$ 36, EGFR and HER2 Is Associated with Aggressive Behaviors of Papillary Thyroid Carcinomas. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 12279. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12478-1>