

甲状腺乳头状癌中PSMA与NIS表达及其与¹³¹I治疗反应的关系

高宇晨¹, 郑海涛^{2*}

¹青岛大学第四临床医学院, 山东 烟台

²烟台毓璜顶医院甲状腺外科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月20日

摘要

目的: 探讨甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)组织中前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)与钠碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS)的表达特征, 分析其与¹³¹I初始治疗反应的关系, 并进一步评价PSMA表达与部分侵袭性病理特征之间的相关性。方法: 回顾性纳入2022年11月至2024年6月行甲状腺全切并接受¹³¹I治疗的PTC患者120例。依据《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》初始治疗反应评估标准, 将完全缓解和疗效不确切合并为疗效满意组(acceptable response, AR) 60例, 将生化疗效不佳和结构性疗效不佳合并为疗效不满意组(incomplete response, IR) 60例。采用免疫组织化学方法检测PSMA和NIS表达, 分析其与¹³¹I初始治疗反应、侵袭性病理特征及二者之间的相关性。统计学方法包括Pearson χ^2 检验、Spearman秩相关分析及单因素二元Logistic回归分析。结果: NIS表达水平与¹³¹I初始治疗反应显著相关, AR组中NIS中高表达更常见, 而IR组中NIS低表达或无表达更常见; Logistic回归分析显示, NIS表达水平越高, 与AR分组的关联越强(OR = 4.00, 95% CI: 2.30~6.97, P ≤ 0.0001)。PSMA主要定位于肿瘤相关新生血管内皮细胞, 且其表达水平与¹³¹I初始治疗反应显著相关, PSMA表达每升高1个等级, 归入IR组的优势增加(OR = 2.383, 95% CI: 1.454~3.907, P = 0.0006)。PSMA与NIS表达存在显著关联, 并呈弱负相关趋势(Pearson $\chi^2 = 22.16$, P = 0.0084; Spearman $\rho = -0.196$, P = 0.032)。此外, PSMA表达水平与被膜侵犯、甲状腺外侵犯及多灶性均显著相关。结论: PTC中NIS低表达和PSMA高表达均与¹³¹I初始治疗反应不佳相关, 且PSMA与NIS呈弱负相关趋势。PSMA高表达还与部分侵袭性病理特征相关, 提示其可能作为反映肿瘤去分化及不良生物学行为的潜在辅助标志物。

关键词

甲状腺乳头状癌, 前列腺特异性膜抗原, 钠碘同向转运体, ¹³¹I治疗, 免疫组织化学

*通讯作者。

Expression of PSMA and NIS in Papillary Thyroid Carcinoma and Their Relationship with Response to ^{131}I Therapy

Yuchen Gao¹, Haitao Zheng^{2*}

¹The Fourth Clinical Medical College of Qingdao University, Yantai Shandong

²Department of Thyroid Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai Shandong

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 20, 2026

Abstract

Objective: This paper aims to investigate the expression characteristics of prostate-specific membrane antigen (PSMA) and sodium/iodide symporter (NIS) in papillary thyroid carcinoma (PTC) tissues, to analyze their relationships with the initial response to ^{131}I therapy, and to further evaluate the association between PSMA expression and several aggressive pathological features. **Methods:** A total of 120 patients with PTC who underwent total thyroidectomy followed by ^{131}I therapy between November 2022 and June 2024 were retrospectively enrolled. According to the criteria for initial therapeutic response evaluation in the Guidelines for Diagnosis and Treatment of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma (Second Edition), patients with excellent response and indeterminate response were grouped into the acceptable response group (AR, $n = 60$), whereas those with biochemical incomplete response and structural incomplete response were grouped into the incomplete response group (IR, $n = 60$). Immunohistochemistry was used to detect the expression of PSMA and NIS. Their associations with the initial response to ^{131}I therapy, aggressive pathological features, and the relationship between PSMA and NIS were analyzed. Statistical analyses included Pearson's chi-square test, Spearman's rank correlation analysis, and univariate binary logistic regression. **Results:** NIS expression was significantly associated with the initial response to ^{131}I therapy. Moderate-to-high NIS expression was more common in the AR group, whereas low or absent NIS expression was more common in the IR group. Logistic regression analysis showed that higher NIS expression was more strongly associated with the AR group (OR = 4.00, 95% CI: 2.30~6.97, $P \leq 0.0001$). PSMA was mainly localized in tumor-associated neo-vascular endothelial cells, and its expression was significantly associated with the initial response to ^{131}I therapy. For each one-grade increase in PSMA expression, the odds of being classified into the IR group increased (OR = 2.383, 95% CI: 1.454~3.907, $P = 0.0006$). PSMA expression was significantly associated with NIS expression and showed a weak negative correlation trend (Pearson $\chi^2 = 22.16$, $P = 0.0084$; Spearman $\rho = -0.196$, $P = 0.032$). In addition, PSMA expression was significantly associated with capsular invasion, extrathyroidal extension, and multifocality. **Conclusion:** Low NIS expression and high PSMA expression in PTC were both associated with an unfavorable initial response to ^{131}I therapy, and PSMA showed a weak negative correlation with NIS. High PSMA expression was also associated with several aggressive pathological features, suggesting that PSMA may serve as a potential auxiliary biomarker reflecting tumor dedifferentiation and adverse biological behavior.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Prostate-Specific Membrane Antigen, Sodium/Iodide Symporter, ^{131}I Therapy, Immunohistochemistry

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

甲状腺癌是常见的内分泌系统恶性肿瘤[1], 其中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占绝大多数, 甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的病理类型[2] [3]。大多数 DTC 患者经手术、促甲状腺激素抑制及放射性碘治疗后预后较好, 其重要基础在于肿瘤细胞仍在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的分化特征和摄碘能力[4]。放射性碘治疗(radioactive iodine therapy, RAI)之所以能够发挥作用, 主要依赖甲状腺细胞膜上的钠碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS)介导碘离子进入细胞, 因此, NIS 功能的完整性是 DTC 对 ^{131}I 治疗敏感的重要分子基础[5]。

然而, 并非所有 DTC 患者都能持续从 ^{131}I 治疗中获益。随着肿瘤进展, 部分患者可逐渐出现低分化或去分化改变, 表现为摄碘能力下降、侵袭性增强及治疗反应变差, 最终进入放射性碘难治相关状态[6] [7]。既往研究及临床认识表明, NIS 表达下调、膜定位异常及功能受损是这一过程的重要机制之一[8]-[10]。因此, 在 ^{131}I 治疗反应下降的背景下, 探讨与肿瘤进展相关的替代性分子标志物, 具有明确的临床意义。

前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)最初因其在前列腺癌中的高表达而受到关注, 但后续研究发现, PSMA 并非前列腺癌特异性分子, 在多种实体肿瘤中更常定位于肿瘤相关新生血管内皮细胞[11]-[13]。已有研究提示, PSMA 在甲状腺癌中亦可存在表达, 且在侵袭性增强或放射性碘难治相关病灶中可能更为明显[14]。这提示 PSMA 所反映的可能并非甲状腺肿瘤原有分化功能, 而是肿瘤由“摄碘主导表型”向“血管生成和进展主导表型”转变过程中的一种替代性分子特征。基于上述, 本研究采用回顾性病例对照设计, 分析 PTC 中 PSMA 与 NIS 的表达特征及其与 ^{131}I 初始治疗反应的关系, 并进一步探讨 PSMA 与部分侵袭性病理解特征之间的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性收集 2022 年 11 月至 2024 年 6 月于烟台毓璜顶医院甲状腺外科行甲状腺全切术并于毓璜顶医院核医学科接受 ^{131}I 治疗的 PTC 患者临床病理资料。纳入标准: 1) 术后病理证实为甲状腺乳头状癌; 2) 可获得 HE、CD31、PSMA 及 NIS 免疫组织化学染色所需组织标本; 3) 随访时间 ≥ 6 个月。排除标准: 1) 临床资料缺失; 2) 合并其他恶性肿瘤。

本研究采用回顾性病例对照设计。依据 ^{131}I 治疗反应将患者分为疗效良好组(AR)和疗效不佳组(IR), 分别选取 AR 组 60 例、IR 组 60 例, 共 120 例纳入分析。收集患者确诊年龄、性别、原发灶最大径、腺叶累及情况、多灶性、被膜侵犯、甲状腺外侵犯、PSMA 表达水平及 NIS 表达水平等临床病理资料。

2.2. 治疗反应分组标准

依据《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》初始治疗反应评估标准, 将患者分为完全缓解(excellent response, ER)、疗效不确切(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR)及结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)。为便于统计分析, 本研究将 ER 和

IDR 合并归为疗效良好组(AR), 将 BIR 和 SIR 合并归为疗效不佳组(IR)。

2.3. 免疫组织化学染色及评分

术后肿瘤组织由毓璜顶医院病理科完成 HE 及 CD31 免疫组织化学染色; NIS 免疫组化染色于相应白片上完成, PSMA 免疫组化由上海优宁维生物科技股份有限公司实验室完成。所有切片均 2 位具有中级职称以上的病理科医师独立阅片并判定结果, 两名医师对免疫组化结果判读高度一致, 其中 NIS 评分的 Kappa 系数为 0.76, PSMA 评分的 kappa 系数为 0.74。PSMA 免疫组化主要定位于肿瘤相关血管内皮细胞胞浆, 阳性信号可呈浅黄色至棕褐色。采用热点区微血管计数结合染色强度评分的复合分级方法, 将 PSMA 表达分为无、低度、中度和高度 4 级, 其中无和低度归为低表达组, 中度和高度归为高表达组。NIS 免疫组化结果参照统一四级评分体系判读: 0 分为阴性, 1 分为低度阳性, 2 分为中度阳性, 3 分为高度阳性。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 Pearson χ^2 检验; 当理论频数不满足条件时采用连续性校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。有序分类变量之间的相关性采用 Spearman 秩相关分析。免疫组织化学评分一致性采用 Kappa 检验评价。以治疗反应分组(AR/IR)为因变量时, 采用单因素二元 Logistic 回归分析, 计算优势比(OR)及 95%置信区间(95% CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者临床及病理资料

本研究采用回顾性分析, 共纳入 120 例 PTC 患者, 疗效良好(AR)组与疗效不佳(IR)组各 60 例(如表 1 所示)。其中年龄 < 45 岁 57 例(47.5%), ≥ 45 岁 63 例(52.5%); 女性 74 例(61.6%), 男性 46 例(38.4%); 原发灶最大径 ≤ 1.0 cm 者 31 例(25.8%), > 1.0 cm 者 89 例(74.2%)。PSMA 表达为无、低度、中度和高度者分别为 16 例(13.3%)、46 例(38.3%)、47 例(39.2%)和 11 例(9.2%); NIS 表达为无、低度、中度和高度者分别为 15 例(12.5%)、45 例(37.5%)、41 例(34.2%)和 19 例(15.8%)。单侧腺叶累及 49 例(40.8%), 双侧腺叶累及 71 例(59.2%)。

Table 1. Clinical and pathological characteristics of the immunohistochemical cohort
表 1. 免疫组化队列的临床特征及病理特征

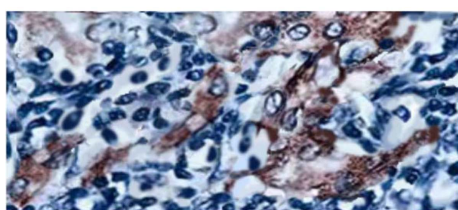
临床特征	病例数目	百分比
确诊年龄		
<45 岁	57	47.5%
≥ 45 岁	63	52.5%
性别		
女性	74	61.6%
男性	46	38.4%
肿瘤原发灶最大径		
≤ 1.0 cm	31	25.8%
> 1.0 cm	89	74.2%

续表

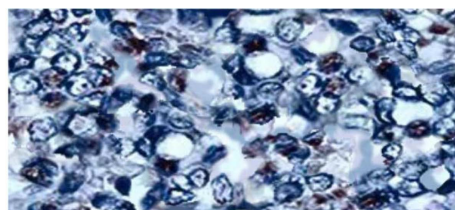
腺叶累及		
单侧腺叶	49	40.8%
双侧腺叶	71	59.2%
¹³¹ I 治疗反应		
AR	60	50%
IR	60	50%
PSMA 表达水平		
无表达	16	13.3%
低度表达	46	38.3%
中度表达	47	39.2%
高表达	11	9.2%
NIS 表达水平		
无表达	15	12.5%
低度表达	45	37.5%
中度表达	41	34.2%
高表达	19	15.8%

3.2. NIS 与 PSMA 免疫表达特征

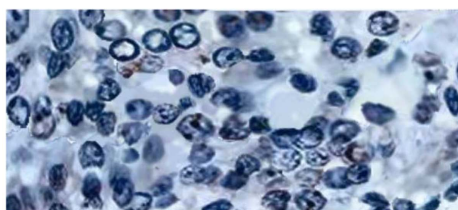
NIS 免疫组化染色显示, NIS 蛋白可见于胞膜及细胞浆。总体上, AR 组 NIS 表达高于 IR 组。PSMA 免疫组化染色显示, PSMA 主要表达于肿瘤间质新生毛细血管内皮细胞, 而非肿瘤细胞本身; 总体上, IR 组 PSMA 表达高于 AR 组。免疫组化代表图见图 1、图 2。



NIS强阳性



NIS中度阳性



NIS低度阳性



NIS阴性

Figure 1. Immunohistochemical staining of NIS protein
图 1. NIS 蛋白免疫组化染色

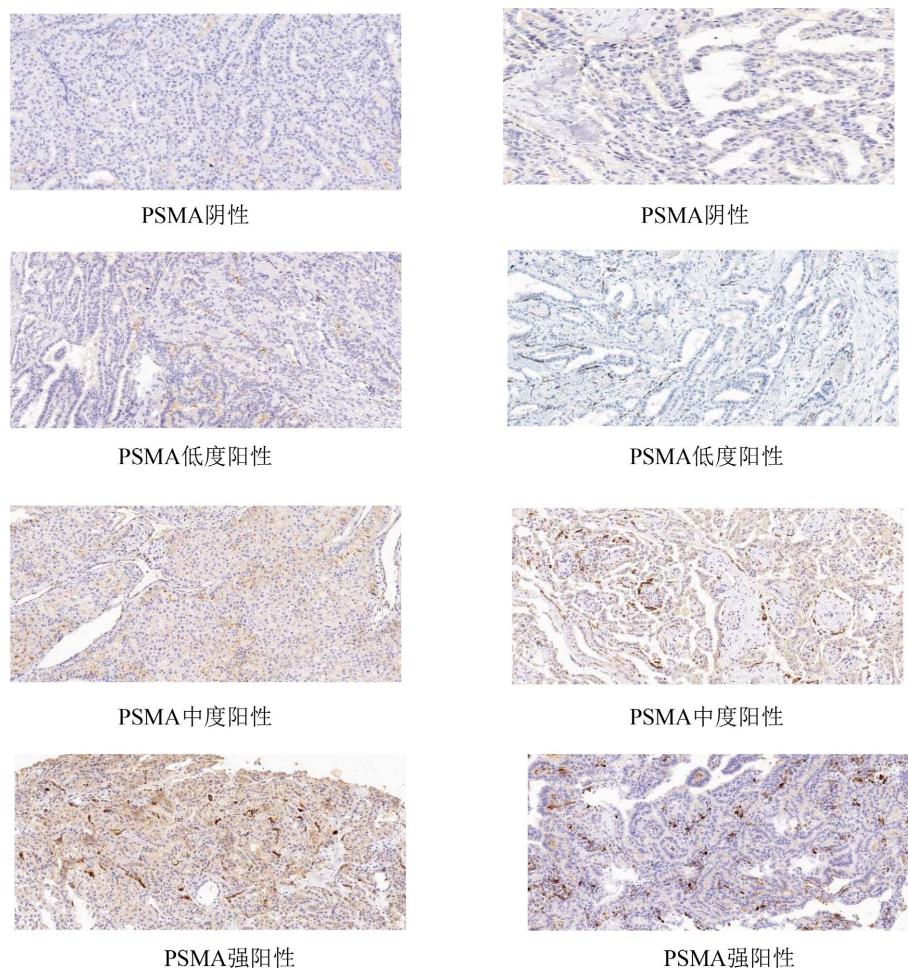


Figure 2. Immunohistochemical staining of PSMA protein
图 2. PSMA 蛋白免疫组化染色

3.3. NIS 表达水平与 ^{131}I 治疗反应的关系

在 AR 组中, NIS 表达为无、低度、中度和高度者分别为 4 例、8 例、33 例和 15 例; 在 IR 组中分别为 12 例、36 例、8 例和 4 例。以治疗反应分组(AR/IR)为因变量、NIS 表达等级为自变量进行单因素二元 Logistic 回归分析, 结果显示 NIS 表达水平与 ^{131}I 初始治疗反应显著相关, 且 NIS 表达水平越高, 与 AR 分组的关联越强(OR = 4.00, 95% CI: 2.30~6.97, $P \leq 0.0001$)。提示 NIS 高表达在 AR 组中更常见, 而低表达或无表达在 IR 组中更常见(如表 2 所示)。

Table 2. Comparative analysis of NIS expression and response to ^{131}I therapy
表 2. NIS 表达与 ^{131}I 治疗反应的比较分析

^{131}I	NIS 表达水平				OR	95% CI	P 值
	无	低度	中度	高度			
AR	4	8	33	15	4.00	2.30~6.97	<0.001
IR	12	36	8	4			

注: AR: ^{131}I 治疗疗效满意, IR: ^{131}I 治疗疗效不满意。

3.4. PSMA 表达水平与 ¹³¹I 治疗反应的关系

在 AR 组中, PSMA 表达为无、低度、中度和高度者分别为 11 例、31 例、15 例和 3 例; 在 IR 组中分别为 5 例、15 例、32 例和 8 例。以治疗反应分组(AR/IR)为因变量、PSMA 表达等级为自变量进行单因素二元 Logistic 回归分析, 结果显示 PSMA 表达水平与 ¹³¹I 治疗反应显著相关(OR = 2.383, 95% CI: 1.454~3.907, P < 0.001)。提示 PSMA 表达每升高 1 个等级, 归入 IR 组的优势增加, 即 PSMA 高表达在 IR 组中更为常见(如表 3 所示)。

Table 3. Comparative analysis of PSMA expression levels and response to ¹³¹I therapy

表 3. PSMA 表达水平与 ¹³¹I 治疗反应的比较分析

¹³¹ I 疗效	PSMA 表达水平				OR	95% CI	P 值
	无	低度	中度	高度			
AR	11	31	15	3	2.383	1.454~3.907	<0.001
IR	5	15	32	8			

注: AR: ¹³¹I 治疗疗效满意, IR: ¹³¹I 治疗疗效不满意。

3.5. PSMA 与 NIS 表达的相关性

PSMA 与 NIS 均为有序分类变量。采用 4 × 4 列联表进行 Pearson χ^2 检验, 结果显示二者分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 22.16$, P = 0.0084), 提示 PSMA 表达与 NIS 表达存在关联。进一步进行 Spearman 秩相关分析显示, $\rho = -0.196$ (P = 0.032), 提示 PSMA 与 NIS 之间存在弱负相关, 即总体趋势为 PSMA 表达越强, NIS 表达越低(如表 4 所示)。

Table 4. Correlation analysis between PSMA expression level and NIS expression level

表 4. PSMA 表达水平与 NIS 表达水平的相关性分析

PSMA 表达水平	NIS = 0	NIS = 1	NIS = 2	NIS = 3	行合计
无	0	6	6	4	16
低表达	7	10	19	10	46
中度表达	8	26	9	4	47
高表达	0	3	7	1	11
列合计	15	45	41	19	120

注: Pearson $\chi^2 = 22.155$, df = 9, P = 0.0084; 似然比 $\chi^2 = 25.624$, P = 0.00235; Cramér's V = 0.248; Spearman $\rho = -0.196$, P = 0.0322; Kendall $\tau = -0.162$, P = 0.0413。总体呈弱负相关趋势, 即 PSMA 表达增强时, NIS 表达倾向降低。

3.6. 临床及病理因素与 PSMA 表达水平的单因素分析

将 PSMA 表达分为弱表达组(无表达 + 低表达)和强表达组(中度表达 + 高表达)后行单因素二元 Logistic 回归分析。结果显示, 确诊年龄、性别及原发灶最大径与 PSMA 表达水平均无显著相关性(均 P > 0.05), 而双侧腺叶累及与 PSMA 高表达显著相关(OR = 2.222, 95% CI: 1.053~4.688, P = 0.036), 提示 PSMA 高表达可能与更广泛的腺叶累及有关, 提示 PSMA 表达水平可能与肿瘤侵袭性相关(如表 5 所示)。

Table 5. Univariate analysis of clinical and pathological factors associated with PSMA expression level
表 5. 临床及病理因素与 PSMA 表达水平的单因素分析

影响因素	OR	95% CI	P 值
确诊年龄			
<45 岁 vs ≥45 岁	1.062	0.519~2.175	0.869
性别			
男性 vs 女性	1.114	0.534~2.327	0.852
原发灶最大径			
<1 cm vs ≥1 cm	0.590	0.258~1.348	0.210
腺叶累及			
双侧腺叶 vs 单侧腺叶	2.222	1.053~4.688	0.036

3.7. PSMA 表达水平与肿瘤侵袭性病理特征的关系

采用 Spearman 秩相关分析评估 PSMA 表达等级与被膜侵犯、甲状腺外侵犯及多灶性的关系。结果显示, PSMA 表达水平与被膜侵犯(rs = 0.364, P < 0.001)、甲状腺外侵犯(rs = 0.254, P < 0.01)及多灶性(rs = 0.350, P < 0.001)均存在显著统计学关联(如表 6 所示)。存在上述侵袭性特征的患者中, PSMA 中度和高度表达比例明显增加;相反,在无上述侵袭性特征的患者中, PSMA 无表达或低度表达更为常见。

Table 6. Relationship between PSMA expression level and aggressive tumor features
表 6. PSMA 表达水平与肿瘤侵袭性特征的关系

肿瘤侵袭性	PSMA 表达水平				rs	p
	无	低表达	中度表达	高表达		
被膜侵犯						
无侵犯	15	25	13	3	0.364	<0.001
有侵犯	4	20	32	8		
甲状腺外侵犯						
无侵犯	16	33	32	4	0.254	0.005
有侵犯	3	10	13	9		
多灶性						
单发	13	21	15	3	0.350	<0.001
多发	3	25	32	8		

4. 讨论

本研究基于 120 例 PTC 患者的回顾性病例对照资料,分析了 PSMA 与 NIS 的表达特征及其与 ¹³¹I 治疗反应之间的关系。结果显示, NIS 表达水平与 ¹³¹I 治疗反应显著相关, AR 组中 NIS 中高表达更常见,而 IR 组中 NIS 低表达或无表达更常见; Logistic 回归分析进一步提示, NIS 表达越高,患者获得较好初始治疗反应的可能性越大。该结果与 NIS 作为甲状腺细胞摄碘关键分子的生物学功能相一致,也从临床病理层面支持了 NIS 下调与 ¹³¹I 治疗反应下降之间的密切关系。

与 NIS 相比, PSMA 在本研究中主要定位于肿瘤相关新生血管内皮细胞, 而非肿瘤细胞本身。结果显示, PSMA 表达水平与 ^{131}I 治疗反应显著相关, 且其表达升高与进入 IR 组的可能性增加相关。值得注意的是, PSMA 的这一定位特征提示, 其所反映的更可能是 PTC 肿瘤微环境中血管生成活化状态[15], 而非肿瘤细胞本身甲状腺分化功能的保留。肿瘤相关新生血管不仅是肿瘤持续生长所需营养和氧供的重要结构基础, 也是肿瘤微环境重塑过程中的关键组成部分[16]。PSMA 在新生血管内皮细胞中的表达增强, 提示肿瘤可能处于更活跃的血管重塑和间质反应状态。该表达特征说明, PSMA 所反映的并不仅仅是血管数量增加这一形态学现象, 更可能代表肿瘤进展过程中血管生成活化及微环境改变的增强[11]。这提示, 当肿瘤逐渐由相对分化、可摄碘状态向去分化、治疗反应不佳状态演进时, PSMA 所代表的肿瘤相关新生血管表型可能逐渐增强[17]。换言之, PSMA 反映的并不是甲状腺肿瘤原有分化功能的保留, 而更可能与肿瘤进展过程中血管生成和微环境重塑相关[18]-[20]。

本研究进一步发现, PSMA 与 NIS 表达存在显著关联, 并呈弱负相关趋势。虽然相关强度有限, 但其方向性具有明确意义, 即总体上 PSMA 越高, NIS 越低。这一结果提示, 在甲状腺癌向碘难治及去分化方向进展过程中, 可能存在“NIS 下调—PSMA 上调”的分子表型变化[21]-[23]。NIS 低表达反映的是肿瘤摄碘功能的减退, 而 PSMA 高表达则可能更多反映肿瘤相关血管生成及更活跃的不良生物学行为[19]。二者联合分析有助于从不同角度理解 PTC 从“分化型、可摄碘”向“进展性、难摄碘”演变的连续过程。

从潜在机制上看, PSMA 与 NIS 的这种负向关联可能并非偶然共存, 而更可能反映了甲状腺癌去分化进程中共同上游信号通路的协同调控。已有研究提示, MAPK 通路异常激活, 尤其是在 BRAF 或 RAS 突变背景下, 一方面可通过抑制 PAX8、NKX2-1 等甲状腺谱系相关转录因子的活性, 并诱导相关表观遗传沉默, 导致 NIS 表达下调及摄碘功能减退[24]; 另一方面, 又可促进 VEGF 等促血管生成因子表达上调, 增强肿瘤相关新生血管形成[25], 并进一步伴随 PSMA 在新生血管内皮细胞中的表达升高。由此推测, 在 PTC 由相对分化状态向去分化、碘难治方向演进过程中, 可能逐渐形成“NIS 下调—血管生成活跃—PSMA 上调”的表型变化。与此同时, 异常新生血管常伴有结构紊乱和灌注不足, 可导致局部乏氧微环境形成, 并进一步加重 NIS 功能抑制, 从而形成促进治疗抵抗的不良循环[26]。上述机制虽仍需进一步实验研究证实, 但可在一定程度上解释本研究中 PSMA 升高与 NIS 降低并存的现象。

除与治疗反应相关外, 本研究还发现 PSMA 表达水平与被膜侵犯、甲状腺外侵犯及多灶性均显著相关。存在上述侵袭性特征的患者中, PSMA 中高表达比例明显增加, 提示 PSMA 高表达不仅与 ^{131}I 治疗反应不佳有关, 也可能反映肿瘤更强的局部侵袭性和不良生物学行为[12]。该结果拓展了 PSMA 在甲状腺癌中的临床意义, 即其价值可能不仅局限于“表达存在与否”的分子现象, 而更可能成为评估肿瘤侵袭性表型的辅助指标[27]。

本研究仍存在一定局限性。首先, 本研究为单中心回顾性病例对照研究, 可能存在一定选择偏倚。其次, 样本量相对有限, 且 PSMA 与 NIS 评分主要基于免疫组织化学半定量判读, 尽管采用双人独立阅片及一致性评价, 仍可能存在一定主观性。再次, 本研究主要关注 PSMA、NIS 表达与 ^{131}I 治疗反应及部分侵袭性病理特征之间的关系, 尚缺乏长期随访结局及更深层分子机制研究支持。因此, 未来仍需开展多中心、前瞻性研究, 以进一步验证本研究结果的稳定性和普适性; 同时, 可结合细胞及分子生物学实验, 进一步探讨 PSMA 与 NIS 在甲状腺癌去分化、摄碘功能下降及新生血管形成过程中的潜在相互关系。此外, 还可结合 PSMA-PET/CT 等分子影像手段, 进一步评估组织学 PSMA 表达与影像摄取表现之间的一致性, 并探索 PSMA 在 ^{131}I 疗效评估、风险分层及诊疗一体化中的潜在应用价值。

5. 结论

PTC 中 NIS 低表达和 PSMA 高表达均与 ^{131}I 初始治疗反应不佳相关, 且 PSMA 与 NIS 表达呈弱负相

关趋势。PSMA 高表达还与被膜侵犯、甲状腺外侵犯及多灶性等侵袭性病理特征相关, 提示其可能作为反映肿瘤去分化及不良生物学行为的潜在辅助标志物。

致 谢

本研究得以顺利完成, 离不开诸多师长、同事及亲友的关心、指导与支持。首先, 衷心感谢我的导师郑海涛教授。在论文选题、研究设计、资料整理及论文修改过程中, 郑教授始终给予我悉心指导和严格要求, 其严谨的治学态度、扎实的专业素养和精益求精的科研精神使我受益匪浅。其次, 感谢马驰博士及李伟龙老师在实验实施、数据整理和技术细节把控等方面给予的帮助与支持, 使本研究得以顺利推进。感谢烟台毓璜顶医院甲状腺外科、核医学科及病理科相关老师和同仁在病例收集、标本处理、随访评估及实验工作中提供的协助与配合。与此同时, 感谢青岛大学第四临床医学院的培养与支持, 为本课题的开展提供了良好的学习与科研平台。最后, 谨向一直关心、鼓励和支持我的家人致以诚挚谢意, 正是他们的理解、包容与陪伴, 给予我不断前行的力量。

声 明

本研究获得烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(审批号: K2026-006), 患者均签署知情同意书。

参考文献

- [1] Lin, Y., Wang, R., Huang, R., Wen, Q., Cao, W., Chen, L., *et al.* (2025) Chinese Management Guidelines for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (2025 Edition). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **52**, 3859-3876. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07222-1>
- [2] de Mul, N., Damstra, J., Nieveen van Dijkum, E.J.M., Fischli, S., Kalkman, C.J., Schellekens, W.M., *et al.* (2021) Risk of Perioperative Thyroid Storm in Hyperthyroid Patients: A Systematic Review. *British Journal of Anaesthesia*, **127**, 879-889. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.043>
- [3] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G.M., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., *et al.* (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [4] Silaghi, H., Lozovanu, V., Georgescu, C.E., Pop, C., Nasui, B.A., Cătoi, A.F., *et al.* (2022) State of the Art in the Current Management and Future Directions of Targeted Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3470. <https://doi.org/10.3390/ijms23073470>
- [5] mutevelizade, G., Kocer, N.E. and Reyhan, M. (2022) The Effect of Sodium Iodide Symporter Protein on Ablation Success in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Annals of Nuclear Medicine*, **36**, 1050-1058. <https://doi.org/10.1007/s12149-022-01794-w>
- [6] Volpe, F., Nappi, C., Zampella, E., Di Donna, E., Maurea, S., Cuocolo, A., *et al.* (2024) Current Advances in Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Current Oncology*, **31**, 3870-3884. <https://doi.org/10.3390/curroncol31070286>
- [7] Voinea, I., Petrova, E., Dumitru, N., Cocoloș, A., Ioachim, D., Goldstein, A.L., *et al.* (2024) Pathogenesis and Management Strategies in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: From Molecular Mechanisms toward Therapeutic Approaches: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 7161. <https://doi.org/10.3390/jcm13237161>
- [8] Oh, J.M. and Ahn, B. (2021) Molecular Mechanisms of Radioactive Iodine Refractoriness in Differentiated Thyroid Cancer: Impaired Sodium Iodide Symporter (NIS) Expression Owing to Altered Signaling Pathway Activity and Intracellular Localization of Nis. *Theranostics*, **11**, 6251-6277. <https://doi.org/10.7150/thno.57689>
- [9] Zhang, L., Li, Z., Zhang, M., Zou, H., Bai, Y., Liu, Y., *et al.* (2023) Advances in the Molecular Mechanism and Targeted Therapy of Radioactive-Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Medical Oncology*, **40**, Article No. 258. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02098-3>
- [10] Luo, N., Li, J., Lv, J., Chen, F., Li, Y., Tang, M., *et al.* (2024) Role of Sodium/Iodide Symporter Overexpression in Inhibiting Thyroid Cancer Cell Invasion and Stem Cell Maintenance by Inhibiting the β -Catenin/LEF-1 Pathway. *Heliyon*, **10**, e27840. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27840>

- [11] Rizzo, A., Dall'Armellina, S., Pizzuto, D.A., Perotti, G., Zagaria, L., Lanni, V., *et al.* (2022) PSMA Radioligand Uptake as a Biomarker of Neovascularization in Solid Tumours: Diagnostic or Theragnostic Factor? *Cancers*, **14**, 4039. <https://doi.org/10.3390/cancers14164039>
- [12] Van den Broeck, B., Debacker, J.M., Bauters, W., Creytens, D., Ferdinande, L., Huvenne, W., *et al.* (2024) Potential Application of [¹⁸F]ALF-PSMA-11 PET/CT in Radioiodine Refractory Thyroid Carcinoma. *EJNMMI Research*, **14**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s13550-024-01148-9>
- [13] Wächter, S., Di Fazio, P., Maurer, E., Manoharan, J., Keber, C., Pfestroff, A., *et al.* (2021) Prostate-Specific Membrane Antigen in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer—A New Diagnostic and Therapeutic Target? *Cancers*, **13**, Article 5688. <https://doi.org/10.3390/cancers13225688>
- [14] Moore, M., Panjwani, S., Mathew, R., Crowley, M., Liu, Y., Aronova, A., *et al.* (2017) Well-Differentiated Thyroid Cancer Neovasculature Expresses Prostate-Specific Membrane Antigen—A Possible Novel Therapeutic Target. *Endocrine Pathology*, **28**, 339-344. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9500-9>
- [15] Puik, J.R., Le, C., Kazemier, G., Oprea-Lager, D.E., Swijnenburg, R., Giovannetti, E., *et al.* (2025) Prostate-Specific Membrane Antigen as Target for Vasculature-Directed Therapeutic Strategies in Solid Tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **205**, Article ID: 104556. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104556>
- [16] Choi, Y. and Jung, K. (2023) Normalization of the Tumor Microenvironment by Harnessing Vascular and Immune Modulation to Achieve Enhanced Cancer Therapy. *Experimental & Molecular Medicine*, **55**, 2308-2319. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01114-w>
- [17] Brose, M.S., Nutting, C.M., Jarzab, B., Elisei, R., Siena, S., Bastholt, L., *et al.* (2014) Sorafenib in Radioactive Iodine-Refractory, Locally Advanced or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **384**, 319-328. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60421-9)
- [18] Cano-Palomares, A., Castells, I., Capel, I., Bella, M.R., Barcons, S., Serrano, A., *et al.* (2014) Response to Initial Therapy of Differentiated Thyroid Cancer Predicts the Long-Term Outcome Better than Classical Risk Stratification Systems. *International Journal of Endocrinology*, **2014**, Article ID: 591285. <https://doi.org/10.1155/2014/591285>
- [19] Lee, C., Kim, M., Kumar, A., Lee, H., Yang, Y. and Kim, Y. (2025) Vascular Endothelial Growth Factor Signaling in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02249-0>
- [20] Wang, Y., Jia, J., Wang, F., Fang, Y., Yang, Y., Zhou, Q., *et al.* (2024) Pre-Metastatic Niche: Formation, Characteristics and Therapeutic Implication. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 236. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01937-7>
- [21] Pacini, F., Fuhrer, D., Elisei, R., Handkiewicz-Junak, D., Leboulleux, S., Luster, M., *et al.* (2022) 2022 ETA Consensus Statement: What Are the Indications for Post-Surgical Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer? *European Thyroid Journal*, **11**, e210046. <https://doi.org/10.1530/etj-21-0046>
- [22] Mu, Z., Zhang, X. and Lin, Y. (2019) Identification of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Chonnam Medical Journal*, **55**, 127-135. <https://doi.org/10.4068/cmj.2019.55.3.127>
- [23] Shobab, L., Gomes-Lima, C., Zeymo, A., Feldman, R., Jonklaas, J., Wartofsky, L., *et al.* (2019) Clinical, Pathological, and Molecular Profiling of Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid®*, **29**, 1262-1268. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0075>
- [24] Fagin, J.A., Krishnamoorthy, G.P. and Landa, I. (2023) Pathogenesis of Cancers Derived from Thyroid Follicular Cells. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 631-650. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00598-y>
- [25] Gil-Bernabé, S., García-DeLaFuente, L. and García-Rostán, G. (2025) The Revolution of Targeted Therapies in Thyroid Cancer Treatment: Present and Future Promising Anti-Cancer Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 3663. <https://doi.org/10.3390/ijms26083663>
- [26] Meo, C. and de Nigris, F. (2024) Clinical Potential of YY1-Hypoxia Axis for Vascular Normalization and to Improve Immunotherapy. *Cancers*, **16**, Article 491. <https://doi.org/10.3390/cancers16030491>
- [27] Rizzo, A., Racca, M., Dall'Armellina, S., Delgado Bolton, R.C., Albano, D., Dondi, F., *et al.* (2023) Potential Role of PSMA-Targeted PET in Thyroid Malignant Disease: A Systematic Review. *Diagnostics*, **13**, Article 564. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030564>