DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0081
文章编号 1671-8852(2025)02-0246-06

甲状腺癌组织miR-338-3p、TCF4表达水平及与临床病理特征和预后的关系

李 焱 周 义
河北北方学院附属第一医院核医学科 河北 张家口 075000

摘要 目的：探究甲状腺癌（TC）组织微小RNA-338-3p（miR-338-3p）、T细胞因子4（TCF4）表达水平及与临床病理特征和预后的相关性。方法：选择148例河北北方学院附属第一医院2018年9月—2020年9月收治的TC患者为研究对象，术中切除的癌组织作为TC组，癌旁组织作为癌旁组。采用qRT-PCR法检测组织中miR-338-3p、TCF4表达水平；分析TC组织中miR-338-3p、TCF4表达水平与临床病理特征及TC患者预后的关系；用多因素Cox回归分析影响TC患者预后的因素。结果：TC组miR-338-3p表达水平均明显低于癌旁组，TCF4表达水平均明显高于癌旁组（$P<0.05$）。Ⅲ～Ⅳ期、低分化和发生淋巴结转移的TC患者miR-338-3p低表达、TCF4高表达比例明显高于Ⅰ～Ⅱ期、中高分化和未发生淋巴结转移的TC患者（$P<0.05$）。TC组织miR-338-3p低表达患者3年生存率（45.95%）低于miR-338-3p高表达患者（74.32%）（$\chi^2=18.781$，$P<0.001$），TC组织TCF4高表达患者3年生存率（41.89%）低于TCF4低表达患者（78.38%）（$\chi^2=27.978$，$P<0.001$）。miR-338-3p、TCF4、临床分期、淋巴结转移是影响TC患者预后的相关因素（$P<0.05$）。结论：TC组织miR-338-3p表达水平明显降低，TCF4表达水平明显升高，其与TC患者临床分期、淋巴结转移有着紧密联系，是影响TC患者预后的相关因素。

关键词 微小RNA-338-3p；T细胞因子4；甲状腺癌；预后
中图分类号 R736.1
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Expression levels of miR-338-3p and TCF4 in thyroid cancer tissue and their relationship to the clinical pathological features and prognosis

LI Yan, ZHOU Yi
Dept. of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

Abstract

Objective: To investigate the correlation between the expression levels of microRNA-338-3p (miR-338-3p) and T cell factor 4 (TCF4) in thyroid cancer (TC) tissue with clinical pathological features and prognosis. **Methods:** From September 2018 to September 2020, 148 TC patients admitted to The First Affiliated Hospital of Hebei North University were involved in this study, their intraoperative resections of TC samples and adjacent tissues were acquired. qRT-PCR method was applied to detect the expression levels of miR-338-3p and TCF4 in tissues. The relationship between the expression levels of miR-338-3p and TCF4 in TC tissue and clinical pathological features and prognosis was analyzed. The factors affecting the prognosis of TC patients were analyzed using multivariate Cox re-

课题来源：河北省2022年度医学科学研究课题计划项目（编号：20220610）
作者简介：李焱，男，1994—，主要从事甲状腺癌临床病理特征及核医学诊治研究，E-mail：ly18631347961@126.com

gression. **Results:** The expression levels of miR-338-3p in the TC samples were lower than those in the adjacent tissues, and the expression level of TCF4 was higher (both $P<0.05$). The proportions of miR-338-3p low expression and TCF4 high expression in TC patients with stage Ⅲ-Ⅳ, low differentiation, and lymph node metastasis, respectively, were higher than in stage Ⅰ-Ⅱ, medium to high differentiation, and no lymph node metastasis, respectively (all $P<0.05$). The 3-year survival rate (45.95%) of patients with low expression of miR-338-3p in TC tissue was lower than that of patients with high expression of miR-338-3p (74.32%) ($\chi^2=18.781$, $P<0.001$), and the 3-year survival rate (41.89%) of patients with high expression of TCF4 in TC tissue was lower than that of patients with low expression of TCF4 (78.38%) ($\chi^2=27.978$, $P<0.001$). miR-338-3p, TCF4, clinical stage, and lymph node metastasis were related factors that affected the prognosis of TC patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression level of miR-338-3p in TC tissue is obviously reduced, while the expression level of TCF4 is obviously increased. They are closely related to the clinical stage and lymph node metastasis in TC patients, and are related factors affecting the prognosis of TC patients.

Key Words　Micro RNA-338-3p; T-Cell Cytokine 4; Thyroid Cancer; Prognosis

甲状腺癌(thyroid cancer,TC)是甲状腺的恶性肿瘤,也是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率持续增加[1]。临床上治疗TC常应用手术切除癌细胞,以达到延长患者生命,改善预后的目的,但TC患者初期症状不显著,当确诊时已发展到中晚期,错过最佳治疗时间,导致严重预后不良[2-3]。因此,探寻与TC临床病理特征、预后有关的生物指标,对早期诊断和改善预后有积极意义。微小RNA(microRNA,miRNA或miR)参与细胞发育及肿瘤的发展过程,其表达水平的失调,影响肿瘤的发展方向[4]。miR-338-3p可作为一种新型肿瘤抑制因子,在胃癌组织和肝癌组织中表达较低,miR-338-3p抑制胃癌及肝癌细胞的迁移和侵袭,在其他癌症细胞中可能均有表达[5-6]。miR-338-3p已被研究学者报道可通过胰岛素受体底物2抑制TC细胞恶性表型,并在其中发挥重要作用[7]。T细胞因子4(transcription factor 4, TCF4)是一种直接受Wnt/β-catenin通路调控的转录激活因子,也是内质网应激的关键调节因子,其水平异常激活靶基因的转录,促进肿瘤增殖、血管浸润和远端转移[8]。TCF4的过表达促进甲状腺乳头状癌细胞的增殖和侵袭,而TCF4的敲低则可抑制癌细胞的增殖和侵袭[9]。迄今为止,miR-338-3p、TCF4与TC患者临床病理特和预后的相关性,仍不清楚。因此,本研究通过qRT-PCR法检测TC组织、癌旁组织miR-338-3p、TCF4的表达水平,分析二者表达与TC患者临床病理特征和预后的关系,对改善预后和提高患者生存率有一定临床价值。

1　对象与方法

1.1　研究对象　选择148例河北北方学院附属第一医院2018年9月—2020年9月收治的TC患者为研究对象,术中切除的癌组织作为TC组,癌旁组织作为癌旁组。患者年龄(61.25±6.36)岁,男75例,女73例。纳入标准:①TC患者均符合相关诊断标准[10],且经病理活检确诊;②患者均为首次发生TC;③临床和随访资料完整者,入组者及家属均知情同意。排除标准:①伴有全身感染患者;②伴有其他甲状腺疾病者;③伴有精神、认知疾病者;④不配合或依从性差患者。本研究已通过医院伦理委员会审批。

1.2　方法

1.2.1　TC组织miR-338-3p、TCF4　mRNA表达水平测定　取TC患者术中切除的TC组织和癌旁组织置于冻存管中并放液氮中保存,之后迅速转移至－80 ℃冰箱保存。miR-338-3p、TCF4及内参U6、GAPDH上、下游引物序列见表1。参照TRIzol试剂盒说明书(上海佰利莱生物科技有限公司,货号:BLL-CA1941)分离提取总RNA,依照试剂盒说明书逆转录合成cDNA(上海科敏生物科技有限公司,货号:218161),应用qRT-PCR仪(广州达安基因股份有限公司,型号:DA7600)检测TC组织中miR-338-3p、TCF4 mRNA相对表达量。运用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法(Ct为循环阈值)并计算基因miR-338-3p、TCF4的相对表达量。

1.2.2　随访　对TC患者进行随访3年,以出院时间为开始时间,以死亡、失访或随访结束时间为终点(结束时间2023年9月)。

表1 qRT-PCR引物序列

基因	上游引物(5′—3′)	下游引物(5′—3′)
miR-338-3p	GCCGAGTCCAGCATCAGTGATT	GTGCAGGGTCCGAGGT
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT
TCF4	CTTAACAGCTGTATTATCTTAAACCCA	TGGGTTTAAGATAATACAGCTGTTAAG
GAPDH	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC	TGGTGAAGACGCCAGTGGA

1.3 统计学方法 使用SPSS 25.0分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用t检验;计数资料以"例(%)"表示,用χ^2检验;TC组织miR-338-3p、TCF4表达与患者预后的相关性用Kaplan-Meier法分析;TC患者预后的影响因素用多因素Cox回归分析。$P<0.05$代表差异有统计学意义。检验水平$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 TC组织miR-338-3p、TCF4 mRNA表达水平比较 TC组miR-338-3p mRNA表达水平均明显低于癌旁组,TCF4 mRNA表达水平均明显高于癌旁组($P<0.05$),见表2。

表2 两组miR-338-3p、TCF4 mRNA相对表达量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	miR-338-3p	TCF4
TC组	148	0.82±0.13	1.57±0.32
癌旁组	148	1.02±0.16	1.03±0.21
t	—	11.802	17.163
P	—	<0.001	<0.001

2.2 TC患者miR-338-3p、TCF4 mRNA表达与临床病理特征的相关性 以TC组织miR-338-3p、TCF4 mRNA表达水平中位数为临界值,将TC患者分为miR-338-3p高表达74例,miR-338-3p低表达74例;TCF4高表达74例,TCF4低表达74例。结果显示,不同年龄、肿瘤大小、性别、病理学类型的TC患者miR-338-3p、TCF4 mRNA表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅲ~Ⅳ期、低分化和发生淋巴结转移的TC患者miR-338-3p低表达、TCF4高表达比例明显高于Ⅰ~Ⅱ期、中高分化和未发生淋巴结转移的TC患者($P<0.05$),见表3。

2.3 TC组织miR-338-3p、TCF4 mRNA表达水平与患者预后的关系 TC组织miR-338-3p低表达患者3年生存率(34/74,45.95%)低于miR-338-3p高表达患者(55/74,74.32%)($\chi^2=18.781$,$P<0.001$);TC组织TCF4高表达患者3年生存率(31/74,41.89%)低于TCF4低表达患者(58/74,78.38%)($\chi^2=27.978$,$P<0.001$)。见图1、2。

2.4 多因素Cox回归分析TC患者预后的影响因素 以TC患者3年内是否死亡为因变量(生存=0,死亡=1),随访时间为时间变量,以miR-338-3p(高表达=0,低表达=1)、TCF4(高表达=1,低表达=0)、临床分期(Ⅰ~Ⅱ期=0,Ⅲ~Ⅳ期=1)、分化程度(低分化=1,中高分化=0)、淋巴结转移(是=1,否=0)为自变量进行多因素Cox回归分析,结果显示miR-338-3p、TCF4、临床分期、淋巴结转移是影响TC患者预后的相关因素($P<0.05$),见表4。

3 讨论

TC是较为常见的内分泌恶性肿瘤,临床症状伴有甲状腺结节肿大、吞咽、呼吸困难等,对患者的日常生活造成严重不便[11]。TC可分为四种病理类型,其中乳头状癌患者的预后较好,其他三种类型预后较差,大幅度降低生存率[12]。大多数TC的分子发病机制涉及丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇-3激酶/AKT信号通路的失调,通过BRAF和RAS基因突变,从而导致TC的发生[13]。经治疗后,仍有少部分TC患者出现预后不良,生存率较低,因此,需寻找与患者临床病理特征和预后相关指标,指导个性化治疗,对改善预后具有一定参考意义。

miRNA是小型非编码RNA,在转录后调控过程中起着至关重要的作用,miRNA水平变化可能是TC的发生机制之一[14]。miR-338-3p在某些侵袭性癌症中可充当肿瘤抑制因子,miR-338-3p在乳腺癌中呈低表达,可抑制乳腺癌细胞的生长、迁移和增殖,提示miR-338-3p可能是治疗乳腺癌患者的一个潜在靶点[15]。Xu等[16]研究发现,miR-338-3p在结直肠癌组织中下调,且其低表达增加癌细胞侵袭和迁移,促进结直肠癌细胞发生、发展。Dou等[17]研究报道,miR-338-3p在TC中低表达,miR-338-3p的过表达抑制TC的进展,表明miR-338-3p可能在TC生物学行为过程中充当抑癌因子,并参与TC的发展过程,为TC的治疗提供新靶点。本研究发现,TC组miR-338-3p表达水平较低,提示miR-338-3p

表 3　TC 组织 miR-338-3p、TCF4 表达与临床病理特征的关系[例(%)]

临床病理特征	例数	miR-338-3p				TCF4			
		高表达(n=74)	低表达(n=74)	χ^2	P	高表达(n=74)	低表达(n=74)	χ^2	P
年龄(岁)									
≥60	73	32(43.24)	41(55.41)	2.190	0.139	42(56.76)	31(41.89)	3.271	0.071
<60	75	42(56.76)	33(44.59)			32(43.24)	43(58.11)		
性别									
男	75	36(48.65)	39(52.70)	0.243	0.622	39(52.70)	36(48.65)	0.243	0.622
女	73	38(51.35)	35(47.30)			35(47.30)	38(51.35)		
病理类型									
乳头状癌	48	23(31.08)	25(33.78)	1.703	0.636	26(35.14)	24(32.43)	1.118	0.773
滤泡状癌	43	21(28.38)	22(29.73)			23(31.08)	20(27.03)		
未分化癌	29	13(17.57)	16(21.62)			17(22.97)	18(24.32)		
髓样癌	28	17(22.97)	11(14.86)			8(10.81)	12(16.22)		
肿瘤大小(cm)									
≤2	68	36(48.65)	32(43.24)	0.435	0.509	33(44.59)	35(47.30)	0.109	0.741
>2	80	38(51.35)	42(56.76)			41(55.41)	39(52.70)		
临床分期									
Ⅰ～Ⅱ	67	46(62.16)	21(28.38)	17.044	<0.001	19(25.68)	48(64.86)	22.935	<0.001
Ⅲ～Ⅳ	81	28(37.84)	53(71.62)			55(74.32)	26(35.14)		
分化程度									
中、高分化	64	45(60.81)	19(25.68)	18.610	<0.001	22(29.73)	42(56.76)	11.012	<0.001
低分化	84	29(39.19)	55(74.32)			52(70.27)	32(43.24)		
淋巴结转移									
是	79	31(41.89)	48(64.86)	7.847	<0.001	51(68.92)	28(37.84)	14.363	<0.001
否	69	43(58.11)	26(35.14)			23(31.08)	46(62.16)		

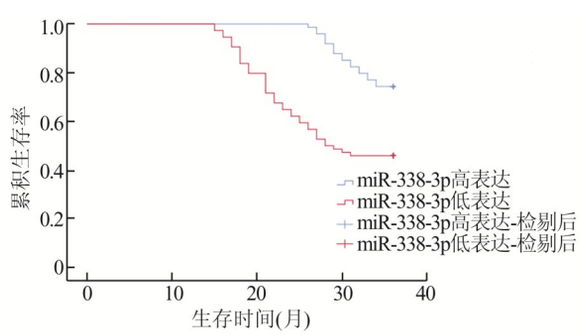


图 1　TC 组织 miR-338-3p 表达与患者 3 年总生存率的关系

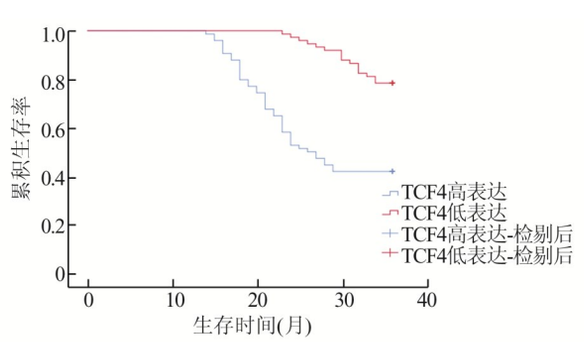


图 2　TC 组织 TCF4 表达与患者 3 年总生存率的关系

表 4　多因素 Cox 回归分析 TC 患者预后的影响因素

影响因素	*B*	*SE*	*Wald*	*P*	*HR*	*95%CI*
miR-338-3p	−0.294	0.126	5.458	0.019	0.745	0.582～0.953
TCF4	0.616	0.237	6.761	0.009	1.852	1.164～2.947
临床分期	0.838	0.305	7.551	0.006	2.312	1.272～4.203
分化程度	0.278	0.463	0.362	0.548	1.321	0.533～3.274
淋巴结转移	0.717	0.292	6.027	0.014	2.048	1.156～3.630

表达在 TC 的发生发展过程中可能发挥关键性作用。Ⅲ～Ⅳ期、低分化和发生淋巴结转移 TC 患者 miR-338-3p 低表达比例明显升高，表明 TC 组织 miR-338-3p 低表达与临床分期、分化程度、淋巴结转移有着紧密联系。miR-338-3p 高表达 TC 患者 3 年生存率明显较高，提示 miR-338-3p 表达异常影响患者预后的发展方向，上调 miR-338-3p 可能抑制癌细胞增殖、加速凋亡。

TCF4 在 Wnt 信号通路的下游发挥重要作用，主要调控靶基因的转录，有学者研究表明在肺癌、肾癌等多种肿瘤中表达升高，TCF4 异常升高刺激下游靶基因表达促进肿瘤发生、发展[9]。He 等[18]研究发现，TCF4 在胃癌组织中呈高表达，其表达水平

越高表示预后越差,miR-133a-5p通过靶向TCF4抑制胃癌的发展,可能作为胃癌治疗的潜在靶点。研究[19]认为,TCF4在结直肠癌中过表达,可能通过增强癌细胞和巨噬细胞的相互作用来调节结直肠癌的进展,继而促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。肿瘤细胞中的TCF4沉默可抑制结直肠癌转移,提示TCF与结直肠癌患者预后可能有关。Yi等[20]研究表明,TCF4在多种癌症中作为致癌基因,TC细胞中TCF4呈高表达,与HCP5的启动子结合,并激活HCP5表达以促进癌细胞增殖,下调TCF4可抑制细胞增殖和侵袭,可能为临床上治疗TC提供新方向,与本研究结果相似。本研究发现,TC组织TCF4水平较高,提示TCF4表达水平可能参与TC发展进程,并在其中发挥重要作用。Ⅲ~Ⅳ期、低分化和淋巴结转移的TC患者TCF4高表达比例明显上升,表明TC组织TCF4高表达与临床分期、分化程度、淋巴结转移密切相关。TCF4低表达TC患者3年生存率明显升高,提示TCF4表达水平异常升高与患者预后不良有着紧密联系,TCF4高水平表达可能促进细胞侵袭和迁移,抑制细胞凋亡。王思寅等[21]发现,分化程度、临床分期、淋巴结转移与TC患者病情程度及预后密切相关,与本研究相似。本研究中,TC患者miR-338-3p、TCF4的表达与临床分期、分化程度、淋巴结转移有关,提示miR-338-3p可能通过靶向TCF4参与TC病理发展过程。进一步分析,miR-338-3p、TCF4、临床分期、淋巴结转移是影响TC患者预后的相关因素,提示miR-338-3p低表达、TCF4高表达参与TC患者的病理发展进程,影响TC的病情程度和预后情况,临床医师应实时监测miR-338-3p、TCF4、临床分期、淋巴结转移这些指标,以便应对患者病情变化,制定有效的治疗方案,为TC患者的临床治疗可能提供新方向,有助于改善患者预后,降低死亡率。

综上所述,TC组织中miR-338-3p表达水平显著降低,TCF4表达水平显著升高,miR-338-3p、TCF4与临床分期、淋巴结转移密切相关,是影响TC患者预后的相关因素,测定其表达水平对评估预后有一定临床价值。但尚不明确miR-338-3p、TCF4参与TC发展过程和预后的具体作用机制,后续将会增加研究指标和扩大样本量深入探究。

参考文献

[1] Grimm D. Recent advances in thyroid cancer research [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4631.

[2] Suzuki K, Iwai H, Utsunomiya K, et al. Combination therapy with lenvatinib and radiation significantly inhibits thyroid cancer growth by uptake of tyrosine kinase inhibitor[J]. Exp Cell Res, 2021, 398(1): 112390.

[3] 李宗禹, 徐金锴, 赖婧玥, 等. MiR-93-5p靶向CCNG2基因对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(19): 3325-3330.
Li Z Y, Xu J K, Lai J Y, et al. The effect and mechanism of miR-93-5p targeting CCNG2 gene on proliferation and apoptosis of thyroid caner cells[J]. J Mod Oncol, 2020, 28(19): 3325-3330.

[4] Ricarte-Filho J C, Casado-Medrano V, Reichenberger E, et al. DICER1 RNase Ⅲb domain mutations trigger widespread miRNA dysregulation and MAPK activation in pediatric thyroid cancer[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1083382.

[5] Chen J Y, Liu Z, Zhong Y, et al. Circ_0124208 promotes the progression of hepatocellular carcinoma by regulating the miR-338-3p/LAMC1 axis[J]. Mol Biotechnol, 2023, 65(11): 1750-1763.

[6] Lu H, Zhang Q, Sun Y Q, et al. LINC00689 induces gastric cancer progression *via* modulating the miR-338-3p/HOXA3 axis[J]. J Gene Med, 2020, 22(12): e3275.

[7] 樊芳, 关慧娟. Circ_0000003通过调控miR-338-3p/IRS2轴调控甲状腺癌细胞增殖、转移和凋亡[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 421-424.
Fan F, Guan H J. Circ_0000003 regulates the proliferation, metastasis and apoptosis of thyroid carcinoma cells by regulating the miR-338-3p/IRS2 axis[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(4): 421-424.

[8] Wang Y, Zheng L, Shang W, et al. Wnt/beta-catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(11):2190-2202.

[9] Wang R, Cai J D, Xie S N, et al. T cell factor 4 is involved in papillary thyroid carcinoma *via* regulating long non-coding RNA HCP5[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820983290.

[10] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 甲状腺癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6):613-622.
Professional Committee of Gynecological Oncology, Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid cancer (4th edition)[J]. Chinese Journal of Applied Gynecology & Obstetrics, 2018, 34(6):613-622.

[11] Qu N, Hui Z G, Shen Z X, et al. Thyroid cancer and COVID-19: Prospects for therapeutic approaches and drug development[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 873027.

[12] Zhang H P, Zhao Y C, Wu Q, et al. The prognostic value of lymph node metastasis and the eighth edition of AJCC for patients with anaplastic thyroid cancer[J]. Clin Endocrinol, 2021, 95(3): 498-507.
[13] Prete A, Borges de Souza P, Censi S, et al. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 102.
[14] 蔡涛, 宋小兵 . MiR-19a 通过调节 PTEN 对肝癌的抑制作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022, 43(4): 604-607.
Cai T, Song X B. Inhibition of miR-19a on hepatocellular carcinoma by regulating PTEN[J]. Med J Wuhan Univ, 2022, 43(4): 604-607.
[15] He J, Wang J, Li S, et al. Hypoxia-inhibited miR-338-3p suppresses breast cancer progression by directly targeting ZEB2[J]. Cancer Sci, 2020, 111(10): 3550-3563.
[16] Xu P, Cheng S Y, Wang X W, et al. The hsa_circ_0039857/miR-338-3p/RAB32 axis promotes the malignant progression of colorectal cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 530.
[17] Dou X L, Xia F D, Li X Y. Circ_0003747 promotes thyroid cancer progression by sponging miR-338-3p to upregulate PLCD3 expression[J]. Epigenetics, 2023, 18(1):2210339.
[18] He M Q, Wan J F, Zeng H F, et al. miR-133a-5p suppresses gastric cancer through TCF4 down-regulation [J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(3):1007-1019.
[19] Tu W, Gong J, Zhou Z Z, et al. TCF4 enhances hepatic metastasis of colorectal cancer by regulating tumor-associated macrophage *via* CCL2/CCR2 signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 12: 882.
[20] Yi S J, Liu L Q, Chen Z W. lncRNA EGFEM1P promotes thyroid cancer progression by acting as an miR-369-3p sponge and upregulating TCF4[J]. Oncol Lett, 2022, 24(6): 456.
[21] 王思寅, 董颖, 滕立勤 . 甲状腺癌组织中 miR-93-5p、BRMS1L 的表达水平及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 538-541.
Wang S Y, Dong Y, Teng L Q. Expression of mirR-93-5p and BRMS1L in thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. Pract J Cancer, 2023, 38(4): 538-541.

(2024-01-30 收稿)
编辑　沈建国

(上接第 231 页)

[58] Liu M Q, Ma J X, Xu J Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviates intestinal inflammatory diarrhea caused by oxidative stress and pyroptosis *via* reducing gut microbiota-derived lipopolysaccharides[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 261(Pt 1): 129696.
[59] Sapra L, Saini C, Das S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* (LR) ameliorates pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome (ARDS) *via* targeting neutrophils[J]. Clin Immunol, 2024, 258: 109872.
[60] Reizine F, Lesouhaitier M, Gregoire M, et al. SARS-CoV-2-induced ARDS associates with MDSC expansion, lymphocyte dysfunction, and arginine shortage[J]. J Clin Immunol, 2021, 41(3): 515-525.
[61] Zhou X, Liao Y X. Gut-lung crosstalk in sepsis-induced acute lung injury[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 779620.
[62] Zhao S, Feng P Y, Meng W B, et al. Modulated gut microbiota for potential COVID-19 prevention and treatment[J]. Front Med, 2022, 9: 811176.
[63] 舒琳, 姚林利, 周青山 . 肠道菌群在急性呼吸窘迫综合征中的作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(11): 1330-1334.
Shu L, Yao L L, Zhou Q S. The role of intestinal flora in acute respiratory distress syndrome[J]. Med J Wuhan Univ, 2023, 44(11): 1330-1334.
[64] Chen Y, Xiao S M, Gong Z P, et al. Wuji Wan formula ameliorates diarrhea and disordered colonic motility in post-inflammation irritable bowel syndrome rats by modulating the gut microbiota[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 2307.
[65] Mei X R, Zhang X Y, Wang Z G, et al. Insulin sensitivity-enhancing activity of phlorizin is associated with lipopolysaccharide decrease and gut microbiota changes in obese and type 2 diabetes (db/db) mice[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(40): 7502-7511.
[66] Mu S C, Zhang J, Du S L, et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of Xuanbai Chengqi decoction in septic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113534.
[67] Hu T T, Zhu Y, Zhu J, et al. Wine-processed radix scutellariae alleviates ARDS by regulating tryptophan metabolism through gut microbiota[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1104280.

(2024-07-02 收稿)
编辑　沈建国