

异嗜性和多变性逆转录病毒受体1在乳头状甲状腺癌患者中表达的意义

邹华伟¹, 项承²

1. 河南省周口市中心医院甲状腺乳腺外科, 河南 周口 466000
2. 浙江大学医学院附属第二医院甲状腺外科, 浙江 杭州 310009

[摘要] 目的:探索异嗜性和多变性逆转录病毒受体1(XPRI)基因在乳头状甲状腺癌(PTC)患者中表达的价值及其参与PTC发生发展的潜在通路。方法:通过HPA数据库和UALCAN数据库探索XPRI在PTC组织及正常组织中的表达水平;通过cBioPortal数据库获取PTC患者临床资料及XPRI基因表达值,探索XPRI表达水平与患者性别、年龄、PTC分型、T分期、N分期、M分期和疾病分期的相关性;Cox回归分析探索PTC患者预后的影响因素;利用cBioPortal数据库探索XPRI基因组学改变;基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析探索XPRI参与PTC的生物学途径。结果:HPA数据库分析发现,与正常组织相比,XPRI在PTC组织中表达增加;UALCAN数据库分析发现,XPRI基因表达量在PTC组织中较正常组织明显增多($P < 0.01$),其中高柱亚型表达量最高,滤泡亚型表达量最低。PTC患者的XPRI基因表达水平与患者年龄、PTC分型、T分期、N分期和疾病分期相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而与性别和M分期不相关(均 $P > 0.05$)。回归分析结果显示,XPRI表达水平可作为PTC患者预后的独立影响因素($HR=2.894, P < 0.05$)。cBioPortal数据库显示,6%的PTC患者出现XPRI基因突变,主要表现为错义突变,突变位点为蛋白结构域E615K。富集分析结果显示,XPRI可能通过参与调节代谢通路影响PTC发生发展。结论:XPRI在PTC组织中表达增加,且影响患者预后,可能通过参与代谢通路影响PTC的发生发展,可作为PTC诊断和治疗的潜在靶点。



[关键词] 乳头状甲状腺癌;异嗜性和多变性逆转录病毒受体1;预后;富集分析;生物信息学分析

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Clinical implication of xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1 in papillary thyroid carcinoma

ZOU Huawei¹, XIANG Cheng² (1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Zhoukou

收稿日期:2020-11-10 接受日期:2021-01-24

第一作者:邹华伟,副主任医师,主要从事甲状腺乳腺外科学研究;E-mail:zouhuawei2006@163.com;https://orcid.org/0000-0003-1527-8788

通信作者:项承,副主任医师,主要从事甲状腺疾病研究;E-mail:chengxiang@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0001-6473-5450

Central Hospital, Zhoukou 466000, Henan Province, China; 2. Department of Thyroid Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

Corresponding author: XIANG Cheng, E-mail: chengxiang@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-6473-5450>

[Abstract] Objective: To investigate the expression of xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1 (*XPR1*) in papillary thyroid cancer (PTC) and its clinical implication. **Methods:** The HPA and UALCAN databases were used to explore the expression of *XPR1* in PTC and normal tissues. The cBioPortal database was used to obtain the clinical data of PTC patients and *XPR1* gene expression profile. The correlation of *XPR1* expression with gender, age, sub-types, T stage, N stage, M stage and clinical stage of patients were analyzed. Cox regression was conducted to analysis the factors affecting the prognosis of PTC patients. The mutation of *XPR1* was assessed through cBioPortal database. GO and KEGG analyses were used to explore the related biological pathway of *XPR1* involved in PTC. **Results:** HPA database analysis showed that *XPR1* was highly expressed in PTC tissue compared with normal tissues. UALCAN analysis displayed that *XPR1* expression was significantly higher in PTC tissue compared with normal tissues ($P < 0.01$), and the highest and lowest expressions of *XPR1* were observed in tall cell and follicular sub-type of PTC, respectively. The expression of *XPR1* was correlated with age, sub-types, T stage, N stage and disease stage of PTC patients ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but was not correlated with gender and M stage (all $P > 0.05$). Cox regression analysis showed that *XPR1* was an independent prognostic factor of PTC patients ($HR = 2.894, P < 0.05$). The cBioPortal database indicated that the *XPR1* mutation appeared in 6% PTC patients; the mutation type mainly was missense and the mutation point was located at the E615K. Enrichment analysis indicated that *XPR1* might affect the PTC progression through involvement in metabolic pathway. **Conclusions:** *XPR1* is highly expressed in PTC tissues, which is associated with the prognosis of patients. Metabolic pathway associated with *XPR1* might play an important role in PTC progression, indicating that *XPR1* might be a novel biomarker for diagnosis and treatment of PTC.

[Key words] Papillary thyroid carcinoma; Xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1; Prognosis; Enrichment analysis; Bioinformatics

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(1): 90–96.]

[缩略语] 乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC); 异嗜性和多变性逆转录病毒受体1(xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1, XPR1); 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP); 人类蛋白质图谱(Human Protein Atlas, HPA); 癌症基因组门户(cBio Cancer Genomics Portal, cBioPortal); 京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG); 基因本体(Gene Ontology, GO)

PTC占甲状腺癌的90%,一般预后良好,患者长期存活率高达90%以上^[1-3],但患者复发后再次

手术将面临喉返神经损伤率增高的风险,且77%的患者复发发生在术后5年内^[4]。因此,预防肿

瘤复发对于 PTC 术后患者至关重要。

磷酸盐自稳态对调节细胞代谢至关重要。*XPR1* 基因编码一种逆转录病毒受体,该受体由 696 个氨基酸构成,属于多重跨膜蛋白,有调节磷酸盐水平的功能^[5-6]。突变的 *XPR1* 蛋白能够改变细胞表面的 *XPR1* 表达和磷酸盐输出^[7-8]。研究表明,*XPR1* 表达水平与某些病理、生理过程密切相关。其中,*XPR1* 在家族性脑钙化中的致病机制研究较多,研究者普遍认为 *XPR1* 在小脑和纹状体高表达,并能与 G 蛋白异质三聚体的 β 亚基结合,调节 cAMP 水平,使 G 蛋白偶联受体的 cAMP 信号减少,但 *XPR1* 在信号通路中的具体作用尚未明确^[9-10]。目前,*XPR1* 在肿瘤中的研究较少,已有研究显示 *XPR1* 与前列腺癌和舌鳞癌的发生发展有关^[11-12],但 *XPR1* 在 PTC 中的表达及其对预后的影响鲜有报道。本研究运用生物信息学工具评估 *XPR1* 在 PTC 组织中的表达及对患者预后的影响,并进行功能富集分析,探索 *XPR1* 在 PTC 发展中可能参与的途径,为 PTC 的治疗及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 利用 HPA 和 UALCAN 数据库比较 *XPR1* 在 PTC 组织及正常组织中的表达

通过 HPA 数据库(<https://www.proteinatlas.org>)和 UALCAN 数据库(<http://ualcan.path.uab.edu>)探索 *XPR1* 在 PTC 组织及正常组织中的表达水平。其中,HPA 数据库可显示人体主要组织和器官中的蛋白质分布,而 UALCAN 数据库可分析肿瘤和正常样本中的基因相对表达水平。

1.2 利用 cBioPortal 数据库分析 *XPR1* 表达与 PTC 患者临床病理特征的关系

自 cBioPortal 数据库(<https://www.cbioportal.org>)获取 *XPR1* 基因表达数据及 PTC 患者的临床资料,研究集为 papillary thyroid carcinoma (TCGA, 2014),共包含 496 个临床样本。比较不同年龄、性别、PTC 分型(经典亚型、滤泡亚型、高柱亚型)^[13]、T 分期、N 分期、M 分期和疾病分期 PTC 患者的 *XPR1* 表达水平。T 分期、N 分期、M 分期和疾病分期参照美国癌症联合委员会第八版 TNM 肿瘤分期系统标准^[14]。

1.3 利用 cBioPortal 数据库探索 *XPR1* 基因组学改变

分析 399 例患者完整的临床 PTC 样本,探索

XPR1 在 PTC 患者中的突变比例、突变类型以及在蛋白结构域上的突变位点,探索基因翻译后的修饰方式及修饰位点。

1.4 利用 GO 和 KEGG 数据库分析 *XPR1* 参与 PTC 的分子生物学机制

通过 cBioPortal 数据库检测 PTC 组织中与 *XPR1* 共表达的基因,以 $P < 0.05$ 、相关系数绝对值 ≥ 0.5 为筛选条件,筛选出符合条件的基因并进行功能富集分析。采用 Funrich 和 David 平台(<https://david.ncifcrf.gov>)进行共表达基因的 KEGG 通路富集分析,探索 *XPR1* 参与 PTC 的重要通路;采用 Funrich 数据库进行 GO 分析,探索 *XPR1* 涉及的生物学功能,并注释共表达基因涉及的生物学过程和细胞学成分。富集分析可视化结果仅显示前 6 位分析条目。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。Kruskal-Wallis H 法分析不同 PTC 分型、T 分期及疾病分期下 *XPR1* 基因表达水平;Mann-Whitney U 法分析不同性别、年龄、N 分期及 M 分期下 *XPR1* 基因表达水平;采用 Cox 单因素回归分析探索 PTC 患者预后的影响因素,多因素回归分析确定影响 PTC 患者预后的独立影响因子,回归分析纳入因素包括年龄、性别、*XPR1* 表达水平、原发病灶、T 分期、N 分期、M 分期及危险类群^[15]。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 *XPR1* 在 PTC 组织中表达增加

HPA 数据库分析发现,与正常组织相比,*XPR1* 在 PTC 组织中表达增加(图 1A);UALCAN 数据库分析发现,*XPR1* 基因表达量在不同亚型 PTC 组织中较正常组织均增加(均 $P < 0.01$,图 1B)。结果提示,PTC 组织中 *XPR1* 表达增加。

2.2 PTC 组织中 *XPR1* 表达与患者临床和病理特征的关系

XPR1 在年龄小于 55 岁患者中表达水平较高 ($P < 0.05$);PTC 分型影响 *XPR1* 表达水平 ($P < 0.01$),滤泡亚型患者 *XPR1* 表达水平低于其他两种分型;不同 T 分期患者 *XPR1* 表达水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且表达水平与分级呈正相关;N1 期患者 *XPR1* 表达水平高于 N0 期患者 ($P < 0.01$);*XPR1* 在不同疾病分期表达水平差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),在 II 期表达水平最低。不同性别、

M 分期患者 *XPR1* 表达水平差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结果提示,年龄、PTC 分型、T 分期、N 分期和疾病分期可能与 PTC 患者 *XPR1* 表达水平相关,见表 1。

2.3 PTC 组织中 *XPR1* 表达与患者预后的相关性

单因素分析结果显示,*XPR1* 表达 ($HR=2.850, P < 0.05$)、N 分期 ($HR=2.121, P < 0.05$)、危险类群 ($HR=0.415, P < 0.05$) 与患者的无病存活时间相关;多因素 Cox 回归分析结果显示,*XPR1* 表达 ($HR=2.894, P < 0.05$) 和 N 分期 ($HR=2.136, P < 0.05$) 是影响患者无病存活期的独立影响因素,见表 2。结果提示,*XPR1* 表达与 PTC 患者预后相关。

2.4 PTC 患者 *XPR1* 基因组变化

cBioPortal 数据库检索结果显示,399 例 PTC 患者中有 6% 的患者 *XPR1* 基因组发生改变,*XPR1* 突变频率为 0.3%,基因组学改变类型为错义突变、扩增和 mRNA 高表达;有 2 个 *XPR1* 非同义突变

出现在激酶结构域,突变位于蛋白结构域 E615K,表明该位置为蛋白激活热点。该数据库还显示 *XPR1* 基因翻译后的修饰类型有磷酸化、泛素化及甲基化,这 3 种修饰方式与 *XPR1* 编码的蛋白质结构和功能关系密切。

2.5 *XPR1* 参与 PTC 的分子生物学机制

在 cBioPortal 数据库中共检测到 20 034 个与 *XPR1* 共表达的基因,筛选出 265 个共表达基因用于富集分析。KEGG 通路分析结果显示,共表达基因主要富集在代谢通路,如丙酮酸代谢、神经鞘磷脂代谢及三羧酸循环等(图 2),还参与碳水化合物代谢及抗生素合成等重要通路(表 3)。GO 分析结果显示,*XPR1* 共表达基因涉及的生物学过程包括代谢和能量通路;细胞组分包括高尔基复合体和线粒体基质;分子功能包括催化活性等(图 2)。结果提示,*XPR1* 可能通过参与调节代谢通路影响 PTC。

表 1 不同临床特征 PTC 患者 *XPR1* 表达水平比较

Table 1 The association of *XPR1* expression with clinical characteristics of PTC patients

临床特征	n	<i>XPR1</i> 表达 (秩均值)	U/χ^2 值
年龄			
<55 岁	285	178.03	9697.00*
≥55 岁	79	165.87	
性别			
男	93	185.99	12277.00
女	271	181.30	
PTC 分型			
经典亚型	249	200.36	74.82**
滤泡亚型	81	94.26	
高柱亚型	28	240.57	
T 分期			
T1	106	159.49	10.98*
T2	125	177.11	
T3	119	201.97	
T4	12	218.67	
N 分期			
N0	172	133.70	8119.00**
N1	153	195.93	
M 分期			
M0	193	100.36	510.00
M1	6	88.50	
疾病分期			
I	209	183.88	14.45**
II	41	125.95	
III	77	194.38	
IV	35	204.06	

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. PTC: 乳头状甲状腺癌; *XPR1*: 异嗜性和多变性逆转录病毒受体 1。

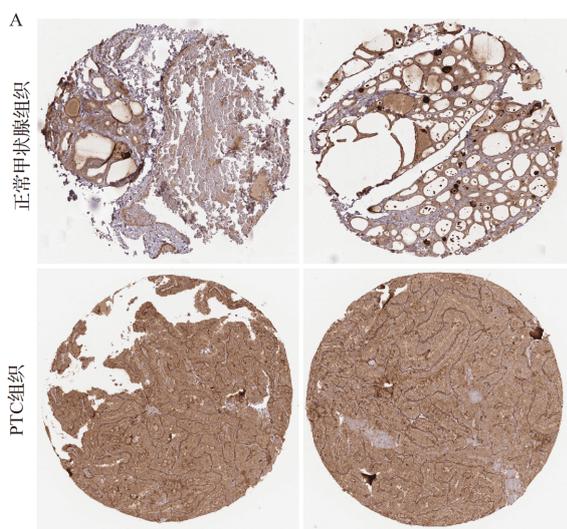


图 1 *XPR1* 在 PTC 组织及正常组织中的表达
Figure 1 The expression of *XPR1* in PTC and normal tissues

A: 正常甲状腺组织和 PTC 组织免疫荧光染色检测 *XPR1* 蛋白表达结果. 正常甲状腺组织着色程度和荧光强度中等,而 PTC 组织着色程度高,荧光强度高. B: 不同亚型 PTC 组织中 *XPR1* 基因表达比较. 与正常甲状腺组织比较, * $P < 0.01$; 与滤泡亚型比较, # $P < 0.01$. PTC: 乳头状甲状腺癌; *XPR1*: 异嗜性和多变性逆转录病毒受体 1。

图 1 *XPR1* 在 PTC 组织及正常组织中的表达

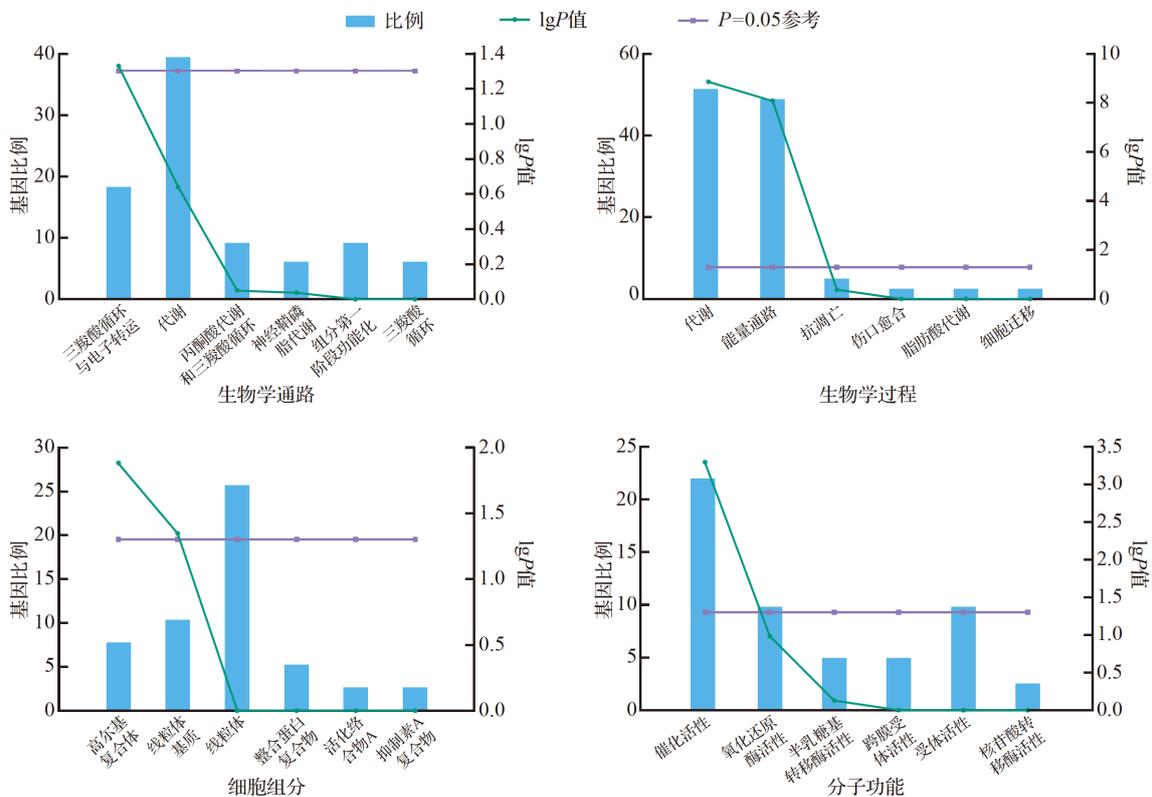
Figure 1 The expression of *XPR1* in PTC and normal tissues

表 2 PTC 患者预后相关因素回归分析结果

Table 2 Results of Cox regression on related factors with the prognosis of PTC patients

特征	单因素分析			多因素分析		
	相对危险度	95%可信区间	P值	相对危险度	95%可信区间	P值
年龄	1.203	0.582~4.033	>0.05	4.112	0.802~21.083	>0.05
性别	2.070	0.735~5.825	>0.05	1.170	0.063~21.801	>0.05
XPR1表达	2.850	1.068~7.609	<0.05	2.894	1.078~7.764	<0.05
原发病灶	1.251	0.721~2.167	>0.05	3.235	0.982~6.742	>0.05
T分期	1.390	0.921~2.100	>0.05	0.733	0.305~1.763	>0.05
N分期	2.121	1.167~3.853	<0.05	2.136	1.173~7.764	<0.05
M分期	1.276	0.532~3.064	>0.05	1.417	0.029~68.739	>0.05
危险类群*	0.415	0.182~0.947	<0.05	1.662	0.107~25.728	>0.05

*低危险类群为年龄 55 岁以下、M0、T1/T2、经典亚型人群;中危险类群为年龄 55 岁以下、M1、T3/T4、滤泡亚型人群,或年龄 55 岁及以上、M0、T1/T2、经典亚型人群;高危险类群为年龄 55 岁及以上、M1、T3/T4、滤泡亚型人群。PTC:乳头状甲状腺癌;XPR1:异嗜性和多变性逆转录病毒受体 1。



仅显示前 6 位分析条目。XPR1:异嗜性和多变性逆转录病毒受体 1。

图 2 XPR1 与共表达基因功能富集分析结果

Figure 2 Functional enrichment of XPR1 co-expressed genes

3 讨论

近年来,PTC 发病率在世界范围内不断上升。尽管 PTC 患者预后良好,但部分患者仍面临复发、手术损伤和生活质量下降的风险^[3]。因此,探索潜在的 PTC 预后分子标志物和重要通路对

PTC 诊断和治疗具有重要临床意义。

XPR1 是第一个被确定的多细胞动物磷酸盐受体。细胞内磷的外排严重依赖 XPR1,但调控机制尚未明确^[7]。研究表明,XPR1 密切参与肿瘤的发生发展。如 Breyer 等^[12]研究发现 XPR1 与前列腺癌相关基因 RNASEL 相关,RNASEL 基因突变或

表3 XPR1共表达基因KEGG功能富集结果

Table 3 Functional enrichment of XPR1 co-expressed genes from KEGG

KEGG通路编号和名称	数量	P值	相关基因
hsa01100;代谢通路	34	<0.01	GCDH、SGMS1、TUSC3、NDUFB2、SAT2、SGMS2、SDSL、HSD17B8、PAPSS1、CYP17A1、NFS1、NT5E、POLD2、IDH3B、INPP5J、IDS、CYC1、ACSS1、ACADS、COX8A、GALNT5、PDHA1、MMAB、DCXR、CSGALNACT2、MBOAT2、COQ5、NT5C3B、BDH1、CYP2S1、RGN、SUCLG1、BCAT2、PIGH
hsa01200;碳水化合物代谢	7	<0.01	PDHA1、RGN、IDH3B、SUCLG1、ACSS1、SDSL、ACADS
hsa01130;抗生素合成	9	<0.05	GCDH、PDHA1、RGN、IDH3B、SUCLG1、ACSS1、SDSL、PAPSS1、BCAT2
hsa04060;细胞因子连接受体	9	<0.05	ACGCVR1、FAS、TNFSF11、TNFRSF10A、IL1RAP、INHBA、OSMR、IL18R1、IL13RA1

XPR1:异嗜性和多变性逆转录病毒受体1;KEGG:京都基因与基因组百科全书。

缺陷让癌细胞失去“自杀”能力,癌症失去控制,更具侵袭性;Chen等^[11]研究发现,XPR1在舌鳞状细胞癌组织中高表达,且与患者不良预后相关,XPR1可促进磷酸化、激活核因子 κ B信号通路,可能是一个潜在的预后标志物或治疗靶点。本研究通过生物信息学分析,初步探索了XPR1在PTC患者中的表达情况及对预后的影响。本文资料显示,XPR1在PTC组织中高表达,且表达水平与PTC患者年龄、疾病分型、T分期、N分期及疾病分期相关;回归分析发现XPR1高表达与PTC患者的预后相关,可作为PTC患者预后的独立影响因子。由此可见,XPR1有望成为PTC患者预后标志物及潜在的治疗靶点。

随后研究分析了XPR1在PTC患者中的基因组学改变。本文资料显示,PTC组织中XPR1编码的第615位氨基酸发生错义突变,使谷氨酸突变为赖氨酸。在原发性脑钙化中XPR1突变有5种类型,第233位酪氨酸突变为丝氨酸、第459位精氨酸突变为半胱氨酸、第87和145位亮氨酸均突变为脯氨酸以及第619位天冬酰胺突变为天冬氨酸,前四种类型均与致病性有关,但还没有足够证据表明第619位天冬酰胺突变为天冬氨酸与致病性有关联^[6,16-17]。错义突变的XPR1基因作为原发性家族性脑钙化患者的致病基因,其单基因检测已成为原发性家族性脑钙化的诊断方法之一,提示XPR1水平或其基因突变或许可以为PTC诊断提供新的方法。

最后通过富集分析探索了XPR1参与PTC的重要通路。KEGG分析结果显示XPR1在PTC发生发展中主要涉及代谢通路,如碳水化合物代谢、丙酮酸代谢及三羧酸循环等。XPR1作为一种逆转

录病毒受体,属于多重跨膜蛋白,有调节磷酸盐水平的功能。正常情况下,XPR1能吸收高尔基体膜上糖基化产生的磷酸盐副产物,防止磷通过胞吐作用流失,可维持磷酸盐稳态^[17]。研究发现,XPR1缺乏可严重影响磷的外流^[10],XPR1介导的磷酸盐输出功能缺失会导致原发性家族性脑钙化^[7];也有研究显示,在舌鳞癌中XPR1通过降低磷浓度来促进舌鳞癌的药物抗性,其过表达可显著抑制顺铂对舌鳞癌细胞的杀伤作用^[11]。因此,XPR1对磷具有复杂的调控作用。本文GO分析结果显示,XPR1与细胞组分高尔基复合体关系密切,且参与代谢过程,结合通路分析,推测XPR1可能参与PTC的磷酸盐代谢通路。甲状腺癌患者通常伴有磷离子代谢异常,因此XPR1检测不仅有助于预测PTC患者术后复发和转移,还可为治疗方案的制订提供参考。

综上所述,本研究初步揭示了XPR1在PTC患者中表达增加,XPR1基因可作为PTC患者预后的独立影响因子,并有望成为PTC潜在的治疗靶点;通路分析结果显示XPR1主要参与代谢通路发挥调控作用。本研究为进一步研究PTC诊断和治疗的方法提供了新思路,但PTC患者肿瘤组织中的XPR1突变,以及XPR1在PTC进展中参与的具体代谢通路仍需进一步研究。

参考文献

- [1] ANTONELLI A, LA MOTTA C. Novel therapeutic clues in thyroid carcinomas; the role of targeting cancer stem cells[J]. *Med Res Rev*, 2017,37(6):1299-1317. DOI:10.1002/med.21448.
- [2] FALLAHI P, FERRARI S M, GALDIERO M R, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid

- cancer[J]. **Seminars Cancer Biol**, 2020. DOI:10.1016/j.semcancer.2020.11.013.
- [3] CABANILLAS M E, MCFADDEN D G, DURANTE C. Thyroid cancer[J]. **Lancet**, 2016,388(10061):2783–2795. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
- [4] DURANTE C, MONTESANO T, TORLONTANO M, et al. Papillary thyroid cancer;time course of recurrences during postsurgery surveillance[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2013,98(2):636–642. DOI:10.1210/jc.2012-3401.
- [5] RAMOS E M, OLIVEIRA J, SOBRIDO M J, et al. **Primary familial brain calcification**[M]//ADAM M P, ARDINGER H H, PAGON R A, et al. GeneReviews®. Seattle (WA):University of Washington, 1993–2021.
- [6] LEGATI A, GIOVANNINI D, NICOLAS G, et al. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export [J]. **Nat Genet**, 2015,47(6):579–581. DOI:10.1038/ng.3289.
- [7] ANHEIM M, LÓPEZ-SÁNCHEZ U, GIOVANNINI D, et al. XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification[J]. **J Neurol**, 2016,263(8):1559–1564. DOI:10.1007/s00415-016-8166-4.
- [8] LI X, GU C, HOSTACHY S, et al. Control of XPR1-dependent cellular phosphate efflux by InsP₃ is an exemplar for functionally-exclusive inositol pyrophosphate signaling[J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2020,117(7):3568–3574. DOI:10.1073/pnas.1908830117.
- [9] VAUGHAN A E, MENDOZA R, ARANDA R, et al. Xpr1 is an atypical G-protein-coupled receptor that mediates xenotropic and polytropic murine retrovirus neurotoxicity[J]. **J Virol**, 2012,86(3):1661–1669. DOI:10.1128/JVI.06073-11.
- [10] YAO X P, ZHAO M, WANG C, et al. Analysis of gene expression and functional characterization of XPR1; a pathogenic gene for primary familial brain calcification [J]. **Cell Tissue Res**, 2017,370(2):267–273. DOI:10.1007/s00441-017-2663-3.
- [11] CHEN W C, LI Q L, PAN Q, et al. Xenotropic and polytropic retrovirus receptor 1 (XPR1) promotes progression of tongue squamous cell carcinoma (TSCC) via activation of NF- κ B signaling[J]. **J Exp Clin Cancer Res**, 2019,38(1):167. DOI:10.1186/s13046-019-1155-6.
- [12] BREYER J P, MCREYNOLDS K M, YASPAN B L, et al. Genetic variants and prostate cancer risk; candidate replication and exploration of viral restriction genes[J]. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 2009,18(7):2137–2144. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-1223.
- [13] 陈平圣,冯振卿,刘慧. 病理学[M]. 南京:东南大学出版社,2017:110–117.
CHEN Pingsheng, FENG Zhenqing, LIU Hui. **Pathology**[M]. Nanjing: Southeast University Press, 2017: 110–117. (in Chinese)
- [14] KIM M, KIM W G, OH H S, et al. Comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for international cancer control tumor-node-metastasis staging system for differentiated thyroid cancer[J]. **Thyroid**, 2017,27(9):1149–1155. DOI:10.1089/thy.2017.0050.
- [15] 李树春,董慧蕾,李振东. 分化型甲状腺癌危险组的划分及其意义[J]. **中国耳鼻咽喉头颈外科**, 2006, 41(9):611–614. DOI:10.3969/j.issn.1672-7002.2006.09.008.
LI Shuchun, DONG Huilei, LI Zhendong. Classification of the three risk groups in differentiated thyroid cancer and its significance in management and prognosis [J]. **Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, 2006,41(9):611–614. DOI:10.3969/j.issn.1672-7002.2006.09.008(in Chinese)
- [16] RAMOS E M, CARECCHIO M, LEMOS R, et al. Primary brain calcification;an international study reporting novel variants and associated phenotypes [J]. **Eur J Hum Genet**, 2018,26(10):1462–1477. DOI:10.1038/s41431-018-0185-4.
- [17] SNYDER N A, STEFAN C P, SOROUDI C T, et al. H⁺ and Pi byproducts of glycosylation affect Ca²⁺ homeostasis and are retrieved from the golgi complex by homologs of TMEM165 and XPR1[J]. **G3**, 2017,7(12):3913–3924. DOI:10.1534/g3.117.300339.

[本文编辑 沈敏余方]