

论著 · 临床研究

P2X7 受体表达与乳头状甲状腺癌淋巴结转移的相关性研究

姜丽娜,刘莹,赵琳,刘可魂

(沧州市中心医院体检中心,河北沧州 061000)

摘要:目的 评估 P2X7 受体表达与乳头状甲状腺癌(PTC)淋巴结转移的相关性。方法 回顾性分析 2016 年 4 月至 2017 年 4 月该院收治的 46 例 PTC 患者及 39 例良性甲状腺结节患者的临床及病理资料。通过免疫组织化学方法检查 P2X7 受体的表达,分析甲醛固定、石蜡包埋的甲状腺组织。使用半定量方法评价染色强度和程度。所有数据均由统计学软件进行分析。结果 在 46 例 PTC 标本中,荚膜侵犯 17 例(37.0%),淋巴结受累 25 例(54.3%)。其中 28 例(60.9%)P2X7 受体阳性表达,18 例(39.1%)为阴性表达。受体表达阳性的患者淋巴结转移的比例显著高于阴性表达组(78.6% vs. 27.6%, $P=0.001$);在细胞亚型中,受体表达阴性组多为滤泡亚型,受体表达阳性组多为乳头状亚型($P=0.046$)。39 例良性结节患者中有 37 例为阴性表达。PTC 患者的 P2X7 受体的免疫组织化学得分显著高于良性甲状腺结节患者[(4.21±1.11)分 vs. (0.41±0.15)分, $P<0.001$],但 PTC 各亚型之间乳头状亚型和滤泡亚型之间得分比较差异有统计学意义($P=0.011$)。对 PTC 患者中淋巴结转移的单变量分析显示,肿瘤大小、荚膜浸润、P2X7 受体表达均存在统计学差异($P<0.05$),多变量分析表明 P2X7 受体阳性表达($OR:6.23,95\%CI:1.51\sim11.44,P<0.001$),肿瘤大小($OR:3.52,95\%CI:1.32\sim6.38,P<0.001$)和荚膜浸润($OR:2.35,95\%CI:1.05\sim5.15,P<0.001$)与淋巴结转移显著相关。结论 P2X7 受体表达与 PTC 淋巴结转移相关,可能有助于作为 PTC 的潜在预后标志物。

关键词:乳头状甲状腺癌; P2X7 受体; 淋巴结转移

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.010

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2018)15-1827-05

文献标识码:A

Correlation of P2X7 receptor expression and lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma

JIANG Lina, LIU Ying, ZHAO Lin, LIU Kehun

(Physical Examination Center, Central Hospital of Cangzhou City, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract:**Objective** To evaluate the correlation between P2X7 receptor expression and lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma(PTC). **Methods** 46 cases of PTC treated in the hospital from April 2016 to April 2017 were retrospectively analyzed. At the same time, 39 cases of benign thyroid nodules were also included in the study. The expression of P2X7 receptor was examined by using immunohistochemistry, and the formalin-fixed, paraffin-embedded thyroid tissue was analyzed. The intensity and extent of dyeing were evaluated by using a semi-quantitative method. All data were analyzed by statistical software. **Results** Among the 46 PTC specimens, 17 (37.0%) cases showed capsular invasion, 25 (54.3%) cases showed lymph nodes involvement and 28 (60.9%) cases were P2X7 receptor positive while 18 (39.1%) cases were negative. The proportion of lymph node metastasis in patients with positive receptor expression was significantly higher than that in negative expression group(78.6% vs. 27.6%, $P=0.001$). The expression of the negative group were mostly follicular type, the positive expression of the recipient group were mostly papillary($P=0.046$). 37 cases were negative expression in the 39 benign nodules patients. The immunohistochemical scores of P2X7 receptors in PTC patients were significantly higher than those in benign thyroid nodules patients(4.21±1.11 vs. 0.41±0.15, $P<0.001$). But there was a statistically significant difference between the papillary subtypes and follicular subtypes ($P=0.011$). Univariate analysis of lymph node metastasis in PTC patients showed a significant difference in tumor size, capsule infiltration and P2X7 receptor expression ($P<0.05$). Multivariate analysis showed positive expression of P2X7 receptor ($OR:6.23,95\%CI:1.51-11.44,P<0.001$), tumor size ($OR:3.52,95\%CI:1.32-6.38,P<0.001$) and capsule infiltration ($OR:2.35,95\%CI:1.05-5.15,P<0.001$) was significantly associated with lymph node metastasis. **Conclusion** P2X7 receptor expression is as-

作者简介:姜丽娜,女,主治医师,主要从事甲状腺癌及肿瘤的相关研究。

本文引用格式:姜丽娜,刘莹,赵琳,等. P2X7 受体表达与乳头状甲状腺癌淋巴结转移的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1827-1831.

sociated with lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma and may be helpful as a potential prognostic marker for papillary thyroid carcinoma

Key words: papillary thyroid carcinoma; P2X7 receptor; lymph node metastasis

甲状腺乳头状癌(PTC)占甲状腺癌的 80%以上,是最常见的内分泌恶性肿瘤,过去 30 年来 PTC 的发病率急剧增加^[1]。尽管 PTC 在生物学上是一种病死率相对较低的疾病,但具有一些典型危险因素的患者仍然预后不良,如高龄、肿瘤体积大、淋巴结转移、BRAF 突变等^[2-3]。手术切除甲状腺组织并进行免疫组织化学检查可以明确肿瘤的侵袭性,有助于临床治疗。因此,反映 PTC 进展和侵袭性的新型生物标志物是研究的重点。P2X7 受体在细胞存活和生长中起关键作用。P2X7 受体是阳离子选择性通道 P2X 受体家族中的七种亚型之一。其天然配体是三磷酸腺苷(ATP),并且肿瘤间质中 ATP 的浓度增加已被证明是肿瘤侵袭和转移的原因^[4]。通过 ATP 或其他刺激激活 P2X7 受体可能导致包括 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 在内的几种促炎性细胞因子的释放,以及增加细胞膜的通透性并导致细胞凋亡^[5-6]。P2X7 受体通常在免疫细胞中表达;然而,其过度表达已被观察到在恶性肿瘤,如乳腺癌和前列腺癌^[7-8]。最近,在 PTC 的细胞系和人体组织中都证实了 P2X7 受体的过表达和功能作用^[9]。然而,P2X7 受体表达与 PTC 的临床病理特征尚未描述。因此,本研究的目的是评估 P2X7 受体表达和 PTC 的临床病理参数之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 4 月至 2017 年 4 月本院手术治疗的 46 例 PTC 患者,以及同期行切除术的 39 例良性甲状腺结节患者纳入本研究,结合病史和辅助检查明确有无远处转移。根据肿瘤淋巴结转移分期(TNM)根据癌症分期手册第 8 版的分期系统定义对纳入研究的患者进行分类^[10]。所有患者均签署知情同意书并通过医院伦理委员会审查。纳入标准:(1)结合临床表现及术后病理检查结果明确诊断为 PTC;(2)不伴随有其他严重的心肺功能疾病;(3)结合临床病史,甲状腺占位为原发肿瘤,且无全身性或其他器官恶性肿瘤的存在;(4)既往未发现存在甲状腺占位且未因其他疾病进行过放疗化疗治疗。(5)有完整的临床随访资料。排除标准:(1)伴随其他部位肿瘤;(2)存在严重并发症,如 3 个月内心肌梗死、心力衰竭、糖尿病控制不良、严重感染性疾病、严重消化道溃疡或穿孔;(3)既往给予过化疗或放疗治疗;(4)病理诊断不明确或无法评估;(5)随访资料不全。

1.2 方法 所有由苏木精和伊红染色的甲醛固定和石蜡包埋的甲状腺切片均由 2 名病理学家各自独立地进行病理诊断。通过免疫组织化学方法分析甲状腺组织中 P2X7 受体表达。将 5 μ m 厚的组织切片脱蜡,并在 0.01 mol/L 柠檬酸(pH 6.0)中于 95 $^{\circ}$ C 加热

15 min,然后缓慢冷却以进行抗原修复。用 3%过氧化氢处理以阻断内源性过氧化物酶活性,然后在 37 $^{\circ}$ C 下用抗 P2X7 抗体(兔 IgG,浓度 2 mg/mL,以 1:100 的稀释,Abcam 公司)孵育,对照组以 PBS 代替一抗孵育,观察阳性染色程度。染色强度:以 0~3 分进行半定量评估,0 分为阴性染色,1 分为弱染色,2 分为中度染色,3 分为强染色。根据样品中阳性染色细胞的百分比,对染色程度进行半定量评估:0 分(<10%)、1 分(10%~25%)、2 分(>25%~75%)或 3 分(>75%)。染色强度得分乘以程度得分就能获得每个标本 P2X7 受体表达的免疫组化分数。染色强度分数 $\geq$ 2 分和染色程度分数 $\geq$ 1 分的病例被认为是阳性表达,而完全不存在染色或弱染色,小于 10%的阳性细胞则被定义为阴性表达。由至少 2 位实验人员独立评估每张幻灯片染色的强度和程度。评估的不一致率为 5%。不一致的病例由最终相互讨论后决定。用 Olympus BX51 显微镜(Olympus 公司)拍摄组织化学染色的图像。

1.3 统计学处理 用 SPSS16.0 统计学软件完成统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料用例数或百分率表示,组间比较采用方差分析和卡方检验。单变量分析用于评估 P2X7 受体表达对临床病理参数的影响,然后将被认为是重要因素的因素选为多因素前向逐步条件逻辑回归分析的因变量。双侧检验结果为 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 将 46 例 PTC 分为以下几类:乳头状(22 例)、滤泡(13 例)、包膜(6 例)和高细胞(5 例)4 种亚型。在 PTC 标本中,多发灶性病变更有 23 例(50%),荚膜侵犯 17 例(37%),淋巴结受累 25 例(54.3%)。其中 28 例(60.9%)P2X7 受体阳性表达,18 例(39.1%)为阴性表达。受体表达阳性的患者淋巴结转移的比例明显高于阴性表达组($P=0.001$);在细胞亚型中,受体表达阴性组多为滤泡型,受体表达阳性组多为乳头状($P=0.046$),其余各临床参数组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 PTC 患者的临床病理特征

临床/病理特征	受体表达阴性 (n=18)	受体表达阳性 (n=28)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	47.5 $\pm$ 5.5	48.2 $\pm$ 5.9	-0.403	0.689
男性[n(%)]	10(55.6)	14(50)	0.136	0.713
肿瘤大小($\bar{x}\pm s$,cm)	1.21 $\pm$ 0.22	1.16 $\pm$ 0.15	0.918	0.364
多灶性[n(%)]	8(44.4)	15(53.6)	0.365	0.546
荚膜浸润[n(%)]	5(27.8)	12(42.9)	0.069	0.301

续表 1 PTC 患者的临床病理特征				
临床/病理特征	受体表达阴性 (<i>n</i> =18)	受体表达阳性 (<i>n</i> =28)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
有淋巴结转移[<i>n</i> (%)]	5(27.8)	22(78.6)	11.66	0.001
TNM 分期[<i>n</i> (%)]			0.775	0.379
I/II	12(66.7)	15(53.6)		
III/IV	6(33.3)	13(46.4)		
细胞亚型[<i>n</i> (%)]			3.998	0.046
乳头状	6(33.4)	16(57.1)		
滤泡	8(44.4)	5(17.9)		
包膜	2(11.1)	4(14.3)		
高细胞	2(11.1)	3(10.7)		

2.2 P2X7 受体在 PTC 和良性甲状腺结节中的表达
39 例良性结节中有 37 例为阴性表达,PTC 中的 P2X7 受体的免疫组织化学得分显著高于良性甲状腺

结节($P<0.001$)。但 PTC 各亚型之间除乳头状亚型和滤泡亚型之间得分差异有统计学意义外($P=0.011$),其余差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。
2.3 淋巴结转移的单变量及多变量分析结果 PTC 患者有无淋巴结转移的两组比较显示,P2X7 受体表达的免疫组化得分在淋巴结转移组有显著升高($P<0.001$),淋巴结转移组的莢膜浸润也显著升高($P=0.013$)。另外,PTC 淋巴结转移患者的肿瘤大小大于无淋巴结转移的患者($P=0.03$)。通过多变量分析鉴定淋巴结转移的独立预测因子,表明 P2X7 受体阳性表达($OR:6.23,95\%CI:1.51\sim11.44,P<0.001$)、肿瘤大小($OR:3.52,95\%CI:1.32\sim6.38,P<0.001$)和莢膜浸润($OR:2.35,95\%CI:1.05\sim5.15,P<0.001$)与淋巴结转移显著相关。见表 3。

表 2 P2X7 受体在 PTC 和良性甲状腺结节中的表达							
P2X7 受体表达情况	良性结节(<i>n</i> =39)	乳头状(<i>n</i> =22)	滤泡(<i>n</i> =13)	包膜(<i>n</i> =6)	高细胞(<i>n</i> =5)	χ^2	<i>P</i>
染色强度[<i>n</i> (%)]						19.697	<0.001
0 分	29(74.4)	5(22.7)	6(46.2)	1(16.7)	0(0)		
1 分	8(20.5)	1(4.5)	2(15.4)	1(16.7)	2(40)		
2 分	2(5.1)	2(9.1)	3(23.1)	2(33.3)	3(60)		
3 分	0(0.0)	14(63.6)	2(15.4)	2(33.3)	0(0)		
染色程度[<i>n</i> (%)]						17.943	<0.001
0 分	29(74.4)	6(27.3)	6(46.2)	1(16.7)	0(0)		
1 分	8(20.5)	2(9.1)	1(7.7)	1(16.7)	1(20)		
2 分	2(5.1)	4(18.2)	2(15.4)	1(16.7)	2(40)		
3 分	0(0.0)	10(45.5)	4(30.8)	3(50.0)	2(40)		
免疫组化得分($\bar{x}\pm s$,分)	0.41±0.15	5.36±0.84 *	2.85±0.98	4.83±1.58	3.8±1.02	98.225	<0.001

表 3 淋巴结转移单因素和多因素分析						
临床参数	单因素分析				多因素分析	
	有淋巴结转移(<i>n</i> =27)	无淋巴结转移(<i>n</i> =19)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
年龄(岁)	47.2±3.5	47.5±3.9	−0.273	0.786	—	—
男性[<i>n</i> (%)]	12(44.4)	11(57.9)	0.807	0.369	—	—
肿瘤大小(cm)	1.29±0.40	0.99±0.51	2.235	0.030	3.52(1.32~6.38)	<0.001
莢膜浸润(%)	14(51.9)	3(15.8)	6.225	0.013	2.35(1.05~5.15)	<0.001
组织亚型(%)			1.226	0.747	—	—
乳头状	14(51.9)	8(42.1)				
滤泡	6(22.2)	7(36.8)				
包膜	4(14.8)	2(10.5)				
高细胞	3(11.1)	2(10.5)				
免疫组化得分($\bar{x}\pm s$,分)	6.67±0.58	1.21±0.44	34.583	<0.001	6.23(1.51~11.44)	<0.001

注:—表示该项无数据

3 讨 论
甲状腺结节性病变很常见,临床可触及结节占总

体人群的 4%~7%,经高分辨率超声发现结节占总体人群的 50%~60%,其中结节性甲状腺肿占绝大部

分。随着检查技术的不断提高,甲状腺癌的检出率也逐渐增加^[1-2]。甲状腺癌主要分为 PTC、滤泡细胞癌、髓样癌及未分化癌,其中 PTC 占 80%~88%。尽管 PTC 具有相对惰性的生物学行为,但部分 PTC 在确诊时已伴有颈部淋巴结转移,尤其是中央组淋巴结转移^[11]。因此,需寻找与淋巴结转移相关的标记物,有助于患者的预后的评估。

在本研究中,证实 P2X7 受体的表达与 PTC 的淋巴结转移有关,受体表达阳性的患者淋巴结转移的比例显著高于阴性表达组;在细胞亚型中,受体表达阴性组多为滤泡型,受体表达阳性组多为乳头状,这与既往研究相同^[9-11]。

P2X7 受体现在成为细胞生长、凋亡、细胞因子分泌和肿瘤转化增加关注的焦点^[4-8]。健康人原发性甲状腺细胞中 P2X7 受体弱表达,然而,它在 PTC 患者的甲状腺癌和甲状腺标本的细胞系中过表达^[9]。PTC 组织学样本中 P2X7 受体的增强表达,也主要在淋巴结转移患者中表达,PTC 中的 P2X7 受体的免疫组化得分显著高于良性甲状腺结节。P2X7 受体的激活也可能具有抗凋亡,甚至生长促进作用^[12]。研究表明,P2X7 受体在细胞凋亡中发挥了特殊的作用,释放的 IL-6 和物质 P,分别是人甲状腺癌细胞和成神经细胞瘤细胞的营养因子^[5,13]。尽管既往研究了 P2X7 受体在各种癌症中的表达,但与 PTC 的临床病理特征的关系尚不明确。

诊断 PTC 时的年龄、性别、肿瘤大小、多灶性和组织学变化是甲状腺癌的传统预后因素^[2-3,11]。在本研究中,P2X7 受体表达、肿瘤大小和荚膜侵袭与淋巴结转移显著相关。本研究也显示在 PTC 中淋巴结转移患者 P2X7 受体的染色评分明显高于没有淋巴结受累者,而且这些患者的边缘肿瘤大小较大。虽然淋巴结转移似乎并不影响病死率,但是有 20%~90% 的 PTC 和微 PTC 中伴随淋巴结转移,而且 PTC 持续性和复发性是最重要的危险因素^[2,14],因此,需要对 P2X7 受体过表达在淋巴结转移中的作用进一步探索。

P2X7 受体在肿瘤发生和发展中的生物学意义已经被广泛研究,已经发现各种恶性细胞系或组织标本中 P2X7 受体表达增强或降低^[7-8]。P2X7 受体的作用主要包括其细胞毒性、促炎症和促凋亡作用。也有研究提出了 P2X7 受体的抗凋亡或促进生长活性的作用。本研究发现 PTC 中存在 P2X7 受体的过表达,这与既往研究相似^[9]。细胞内钙离子的大量增加并且 IL-6 的分泌以及由 P2X7 受体介导升高的细胞内 ATP 浓度可能是甲状腺癌细胞生长的原因^[15]。研究发现,IL-6 的本地表达与 PTC 的侵袭性有关^[5,13]。IL-6 也可以增加卵巢癌细胞中 XIAP 的 mRNA 和蛋白水平,通过激活包括 PI3K/Akt 通路在内的多种信号通路来促进化学耐药。然而,PI3K/Akt 存活途径

受 P2X7 受体的调节^[16-17]。因此,重要的是探索 IL-6/PI3K/Akt 途径的共同途径,并评估其在 PTC 的发病机制或生物学行为中的直接作用。此外,P2X7 受体基因的遗传变异可能会改变其功能,P2X7 受体与 PTC 的一些临床病理学参数相关,如肿瘤大小、TNM 分期和细胞亚型,然而,在这些研究中没有进行 P2X7 受体的免疫组织化学分析^[9,18]。本研究发现,P2X7 受体的表达与 PTC 的肿瘤大小、TNM 分期等临床病理特征无关($P>0.05$),但是在乳头状亚型和滤泡亚型之间 P2X7 受体的表达的免疫组化得分有统计学差异外,这与既往研究相似^[19]。有研究发现 P2X7 受体可能涉及免疫应答和自身免疫性疾病^[13-15]。然而,PTC 中淋巴细胞性甲状腺炎的存在并不影响淋巴结转移的频率^[20]。本研究中由于缺乏相关临床资料未能做进一步研究。

本研究的限制在于,首先这是一个横断面研究,样本量很小。因此是否表达 P2X7 受体与 PTC 的长期结局相关,如缓解和死亡率,应进一步研究。其次,在未分析甲状腺组织中 P2X7 受体的蛋白质和 mRNA 的表达水平。最后,由于甲状腺自身抗体的临床资料不可用,在本研究中,不能评估炎症状态对 P2X7 受体表达的影响。

4 结 论

P2X7 受体表达与 PTC 淋巴结转移相关,可能有助于作为 PTC 的潜在预后标志物。仍需要进一步的研究来探索甲状腺癌 P2X7 受体表达上调的机制及其对 PTC 患者复发和存活的影响。

参考文献

- [1] HAUGEN B R. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; what is new and what has changed[J]. Cancer, 2017, 123(3):372-381.
- [2] ZHANG Q, LIU B, REN W, et al. Association between BRAF V600E Mutation and Ultrasound Features in Papillary Thyroid Carcinoma Patients with and without Hashimoto's Thyroiditis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4899-4900.
- [3] FAKHRUDDIN N, JABBOUR M, NOVY M, et al. BRAF and NRAS mutations in papillary thyroid carcinoma and concordance in BRAF mutations between primary and corresponding lymph node metastases[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4666-4667.
- [4] FANG W, TIAN X. Identification of a new pro-invasion factor in tumor microenvironment: progress in function and mechanism of extracellular ATP[J]. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2017, 49(2):188-195.
- [5] LU W, ALBALAWI F, BECKEL J M, et al. The P2X7 receptor links mechanical strain to cytokine IL-6 up-regulation and release in neurons and astrocytes[J]. J Neurochem, 2017, 141(3):436-448.

- [6] NIE J, HUANG G, DENG S, et al. The purine receptor P2X7R regulates the release of pro-inflammatory cytokines in human craniopharyngioma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(6):287-296.
- [7] TAN C, HAN L, ZOU L, et al. Expression of P2X7R in breast cancer tissue and the induction of apoptosis by the gene-specific shRNA in MCF-7 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4):1472-1478.
- [8] SOLINI A, SIMEON V, DEROSA L, et al. Genetic interaction of P2X7 receptor and VEGFR-2 polymorphisms identifies a favorable prognostic profile in prostate cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):28743-28754.
- [9] KWON J H, NAM E S, SHIN H S, et al. P2X7 receptor expression in coexistence of papillary thyroid carcinoma with hashimoto's thyroiditis [J]. *Korean J Pathol*, 2014, 48(1):30-35.
- [10] KAY F U, KANDATHIL A, BATRA K, et al. Revisions to the tumor, node, metastasis staging of lung cancer (8 (th) edition): rationale, radiologic findings and clinical implications [J]. *World J Radiol*, 2017, 9(6):269-279.
- [11] MATTI B, COHEN-HALLALEH R. Overview of the 2015 American thyroid association guidelines for managing thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *N Z Med J*, 2016, 129(1441):78-86.
- [12] HU H, YANG B, LI Y, et al. Blocking of the P2X7 receptor inhibits the activation of the MMP-13 and NF- κ B pathways in the cartilage tissue of rats with osteoarthritis [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6):1922-1932.
- [13] NAKAZATO R, HOTTA S, YAMADA D, et al. The intrinsic microglial clock system regulates interleukin-6 expression [J]. *Glia*, 2017, 65(1):198-208.
- [14] PEREIRA F, PEREIRA S S, MESQUITA M, et al. Lymph node metastases in papillary and medullary thyroid carcinoma are Independent of intratumoral lymphatic vessel density [J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(2):57-64.
- [15] AZIMI I, BEILBY H, DAVIS F M, et al. Altered purinergic receptor-Ca²⁺ signaling associated with hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(1):166-178.
- [16] GMEZ V R, GARCA H P, DAZ H J I, et al. PI3K/Akt signaling pathway triggers P2X7 receptor expression as a pro-survival factor of neuroblastoma cells under limiting growth conditions [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:18417.
- [17] AMOROSO F, CAPECE M, ROTONDO A, et al. The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3 β /VEGF signaling network: evidence in experimental neuroblastoma [J]. *Oncogene*, 2015, 34(41):5240-5251.
- [18] GU L Q, LI F Y, ZHAO L, et al. Association of XIAP and P2X7 receptor expression with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Endocrine*, 2010, 38(2):276-282.
- [19] BARTELLA I, MEYER F, FRAUENSCHLGER K, et al. Incidental diagnosis of the tall-cell variant of the papillary microcarcinoma of the thyroid gland requires completion lymphadenectomy: case report [J]. *Pol Przegl Chir*, 2017, 89(3):40-43.
- [20] DIVANI S N, KALODIMOS G P, LIOUPIS M A, et al. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Are cytokeratin 19 and P63 proteins of any diagnostic value [J]. *Hell J Nucl Med*, 2016, 19(3):250-253.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-04-16)

(上接第 1826 页)

- [5] 徐绸, 张锡刚, 杨晓, 等. 丁酰胆碱酯酶对急性有机磷农药中毒的诊断意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(4):193-196.
- [6] KUWATA S, YONEYAMA K, KOYAMA K, et al. A string-like red thrombus assessed by coronary angiography after using an aspiration catheter caused microvascular obstruction in a patient with ST-elevated myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(2):72-74.
- [7] 黄亮, 罗序睿. 关注有机磷中毒治疗研究的进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(11):1205-1207.
- [8] 梁焱, 王宗谦. 血液灌流抢救急性重度有机磷农药中毒 25 例临床观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(1):59-60.
- [9] CUI L, YANG X L, ONCOLOGY D O. Clinical analysis of severe poisoning caused by avermectin and organophosphorus pesticides mixed formulation [J]. *Clin Med*, 2013, 43(511):499-500.
- [10] GHANNOUM M, BOUCHARD J, NOLIN T D, et al. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice [J]. *Semin Dial*, 2014, 27(4):350-361.
- [11] 王国权, 李丹, 吴琼, 等. 血液灌流患者留置透析用双腔静脉导管的感染分析及预防 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(16):3499-3501.
- [12] 张辉, 冯明亮. 心肾综合征进行连续性血液净化有效预测因素的分析 [J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(3):330-332.
- [13] 周春, 吴玉泉, 禹翔, 等. 巴曲酶联合低分子肝素治疗高龄患者下肢深静脉血栓的临床观察 [J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(1):229-231.
- [14] 刘天荣, 张静, 陈璐, 等. 红细胞宽度水平与急性中、重度酒精中毒病情危重程度的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(17):2504-2505.
- [15] 赵娜. 两种浓度肝素盐水封管在血液灌流留置导管中的应用对比 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(35):187.
- [16] 高平, 白国欣, 刘海滨, 等. 不同浓度肝素盐水冲洗液用于持续 CVP 监测患者的抗凝效果及对凝血功能的影响 [J]. *山东医药*, 2012, 52(43):56-57.
- [17] 代连华. 两种预冲方法对血液灌流器凝血发生率的影响 [J/CD]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2014, 8(26):123-124.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-04-12)