

论著·临床研究

白细胞介素 33 及其受体 ST2 功能性多态位点与宫颈鳞癌的关联分析

汤容, 黄娟

(成都市妇女儿童中心医院妇产科, 四川成都 610091)

摘要:目的 探讨白细胞介素 33(IL-33)及其受体白细胞介素 1 受体样 1(ST2)功能性多态位点与宫颈鳞癌的关联,并分析其与 mRNA 表达的相关性。方法 收集 239 例宫颈鳞癌和 235 例健康女性外周静脉血, Taqman 法对 IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 进行分型, 荧光定量 PCR 检测 IL-33 和 ST2 mRNA 的表达水平。结果 rs7025417 CC 基因型和 C 等位基因均降低了宫颈鳞癌的发病风险[CC vs. TT:调整 $OR(95\%CI) = 0.54(0.33 \sim 0.90)$, $P=0.020$; C vs. T:调整 $OR(95\%CI) = 0.73(0.57 \sim 0.95)$, $P=0.020$]。rs3821204 多态性与宫颈鳞癌的发病无关。IL-33 和 ST2 在宫颈癌中的相对表达量分别为 0.001 0 和 0.020 0, 明显低于在癌旁组织中的表达, 分别为 0.004 0 和 0.030 0 ($P=0.002$ 和 0.020)。相关性分析显示, IL-33 与 ST2 mRNA 表达呈正相关($r=0.52$, $P<0.001$)。携带 rs7025417CC 基因型的宫颈鳞癌患者中 IL-33 mRNA 相对表达量为 0.000 2, 明显低于 rs7025417TT 基因型携带者($P=0.030$)。结论 IL-33 rs7025417 CC 基因型可能通过降低 IL-33 mRNA 表达进而降低宫颈鳞癌的发病风险。

关键词: 宫颈鳞癌; 白细胞介素 33; 白细胞介素 1 受体样 1; 多态性; 荧光定量 PCR

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.017 **中图分类号:**R737

文章编号:1673-4130(2019)13-1603-05

文献标识码:A

**Association of interleukin 33 and its receptor ST2 functional polymorphism
with cervical squamous cell carcinoma**

TANG Rong, HUANG Juan

(Department of Obstetrics and Gynaecology, Chengdu Women's and Children's
Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610091, China)

Abstract: Objective To explore the association of functional polymorphisms in interleukin-33 (IL-33) and interleukin-1 receptor like-1 (ST2) with the risk of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) and analyze the relationship between the polymorphisms and IL-33/ST2 mRNA expression. **Methods** Venous blood samples were collected from 239 CSCC patients and 235 healthy controls. The IL-33 rs7025417 and ST2 rs3821204 polymorphisms were genotyped by Taqman assay. Relative expression levels of IL-33 and ST2 mRNA were analyzed by quantitative real-time PCR. **Results** Both rs7025417 CC genotype and C allele reduced the risk of cervical squamous cell carcinoma [CC vs. TT: adjusted $OR(95\%CI) = 0.54(0.33 - 0.90)$, $P=0.020$; C vs. T: adjusted $OR(95\%CI) = 0.73(0.57 - 0.95)$, $P=0.020$]. No significant association was observed between the rs3821204 and CSCC risk. The relative expression of IL-33 and ST2 mRNA in CSCC tissues was 0.001 0 and 0.020 0, respectively, which was significantly lower than that in adjacent non-cancerous tissues (0.004 0 and 0.030 0) ($P=0.002$ and 0.020 , respectively). The correlation analysis showed that IL-33 was positively correlated with ST2 expression ($r=0.52$, $P<0.001$). Moreover, the expression of IL-33 in cervical squamous cell carcinoma patients with rs7025417CC genotype was 0.000 2, which was significantly lower than that of rs7025417TT genotype carriers ($P=0.030$). **Conclusion** IL-33 rs7025417 CC genotype may reduce the risk of cervical squamous cell carcinoma by reducing the expression of IL-33 mRNA.

Key words: cervical squamous cell carcinoma; interleukin-33; interleukin-1 receptor like-1; polymorphism; quantitative real-time PCR

作者简介:汤容,女,主治医师,主要从事妇产科临床工作。

本文引用格式:汤容,黄娟. 白细胞介素 33 及其受体 ST2 功能性多态位点与宫颈鳞癌的关联分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1603-1606.

宫颈癌在女性中的癌症发病率和病死率中均位居第 4 位。2018 年,全球范围内约有 57.0 万新发病例,31.1 万死亡病例^[1]。在我国,2014 年宫颈癌新发病例 10.2 万人,死亡 3.0 万人^[2]。宫颈癌的发病与人乳头状病毒(HPV)感染密切相关。Ⅱ型干扰素 γ (IFN- γ) 作为一种细胞因子,在抗病毒免疫中发挥着至关重要的作用^[3-5]。IFN- γ 可诱导白细胞介素 33 (IL-33) 的表达^[6],通过与其受体白细胞介素 1 受体样 1(ST2)结合参与抗病毒和抗肿瘤免疫应答^[7]。文献显示,IFN- γ 和 IL-33 在宫颈癌中低表达^[4,6],然而,ST2 mRNA 在宫颈癌中的表达笔者未见报道。本研究采用病例对照探讨位于 IL-33/ST2 的 2 个功能性多态位点与宫颈鳞癌的相关性,并运用荧光定量 PCR 检测 IL-33 和 ST2 mRNA 在宫颈鳞癌中的表达,探讨 IL-33、ST2 多态性与其表达的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经成都市妇女儿童中心医院医学理论委员会批准,所有患者均签署知情同意书。血液样本:收集 2013 年 8 月至 2018 年 4 月成都市妇女儿童中心医院 239 例宫颈鳞癌患者(病例组)和 235 例体检健康女性(对照组)外周静脉血。宫颈鳞癌诊断均经医院病理科确诊。病例组患者平均年龄(44.5±8.8)岁,对照组女性平均年龄(44.7±9.2)岁。根据国际妇产科协会 1995 年临床分期标准对入选病例进行分期:Ⅰ期为宫颈癌局限在子宫;Ⅱ期为肿瘤超越子宫但未达骨盆壁或未达阴道下 1/3;Ⅲ期为肿瘤扩展到骨盆壁和(或)累及阴道下 1/3 和(或)引起肾盂积水或肾无功能;Ⅳ期为肿瘤扩展到骨盆壁和(或)累及阴道下 1/3 和(或)引起肾盂积水或肾无功能或远处转移。病例组中Ⅰ期 131 例,Ⅱ期 104 例;高中分化癌 87 例,低分化癌 148 例;有淋巴结转移者 44 例,无淋巴结转移者 191 例。术前晨起空腹采集外周静脉血 2~3 mL,EDTA 抗凝,-20℃冰箱贮存备用。所有研究对象均为汉族人群,均未进行放疗化疗。组织标本:收集成都市妇女儿童中心医院 55 例宫颈鳞癌根治术患者的新鲜标本。患者年龄 35~69 岁,平均(51.0±8.7)岁。高分化鳞癌 7 例,中分化鳞癌 30 例,低分化鳞癌 18 例;临床Ⅰ期 24 例,临床Ⅱ期 31 例;有淋巴结转移 18 例,无淋巴结转移 37 例。所有患者术前均未进行放疗,宫颈鳞癌的诊断均经组织病理学确诊。同时,收集癌组织 5 cm 以远的癌旁组织作为对照,液氮快速冷冻后置于-80℃冰箱贮存备用。

1.2 仪器与试剂

DNA 提取试剂盒购自天根公司,基因分型探针购自美国 ABI 公司,Trizol 试剂购自美国赛默飞世尔公司,逆转录试剂盒和 SYBR Premix

Ex Taq 试剂购自美国应用生物系统公司,八连管购自美国 Axygen 公司,超微量紫外分光光度计购自美国赛默飞世尔公司,ABI7500 荧光定量 PCR 仪购自美国应用生物系统公司。

1.3 多态位点选择及基因分型

文献显示,IL-33 rs7025417 能影响骨肉瘤患者 IL-33 mRNA 和蛋白的表达,并影响基因转录活性^[8];ST2 rs3821204 C 和 G 等位基因与 miR-202-3p 的结合力不同,导致 ST2 蛋白的表达不同^[8-9]。基于以上原因,选择 IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 多态性进行研究。提取外周血 DNA,超微量紫外分光光度计定量,Taqman 探针法对 IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 多态性进行分型。ABI 公司中两位点的探针编号分别为 C_31940410_20 和 C_1226153_10。

1.4 总 RNA 提取及 cDNA 逆转录

取冻存宫颈鳞癌和癌旁组织,Trizol 法提取总 RNA,按照操作说明书进行,具体步骤如下:约 50 mg 组织中加入 1 mL Trizol,充分匀浆,4℃ 12 000 r/min 离心 5 min,加入 200 μ L 氯仿,4℃ 12 000 r/min 离心 15 min,将上层水相移至一个新的离心管中,加入 200 μ L 异戊醇,4℃ 12 000 r/min 离心 10 min,弃上清,加入 1 mL 75%乙醇、干燥,加入 50 μ L DEPC 水溶解 RNA。超微量紫外分光光度计检测 A_{260}/A_{280} 比值,以确定 RNA 浓度和纯度。取 1 μ g 总 RNA,运用随机引物逆转录为 cDNA,具体操作按照逆转录试剂盒说明书进行。反应体系为 20 μ L,含 5 \times 反应缓冲液 4 μ L,RNA 酶抑制剂 1 μ L,dNTP 2 μ L,逆转录酶 1 μ L,随机引物 1 μ L 和 RNA 1 μ g。反应条件为:25℃ 5 min,42℃ 60 min,70℃ 5 min。

1.5 荧光定量 PCR

运用 SYBRG 荧光定量 PCR 检测 IL-33 和 ST2 mRNA 在 55 例宫颈鳞癌样本中的表达。参照文献^[9-10]中引物,序列如下,IL-33 上游:5'-ATC CCA ACA GAA GGC CAA AG-3',IL-33 下游:5'-CCA AAG GCA AAG CAC TCC AC-3';ST2 上游:5'-GGA TTG AGG CCA CTC TGC TC-3',ST2 下游:5'-CCG CCT GCT CTT TCG TAT GT-3'。 β -肌动蛋白(β -actin)作为内参,上游:5'-TTG CCG ACA GGA TGC AGA A-3',下游:5'-GCC GAT CCA CAC GGA GTA CT-3'。引物由成都擎科梓熙生物技术有限公司合成。八连管中配制如下 10 μ L 反应体系:2 \times SYBR Green 5 μ L,10 μ mol/L 上游和下游引物各 1 μ L,cDNA 1 μ L,RNA free 水 2 μ L。ABI7500 荧光定量 PCR 仪上设置如下反应程序:95℃ 5 min,95℃ 10 s,60℃ 34 s,共 40 个循环。每个样本设 3 个复孔,电脑自动生成扩增曲线,并记录循环阈值(Ct)。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示目的基因 IL-33 和 ST2 mRNA 的相对

表达量。

1.6 统计学处理 运用 SPSS13.0 进行统计学分析。采用 χ^2 检验分析哈迪温伯格遗传平衡。非正态分布数据以中位数表示。IL-33 rs7025417、ST2 rs3821204 多态性与宫颈鳞癌的关联性比较采用 χ^2 检验,以 OR 和 95%CI 表示相对风险,OR 值经年龄和 HPV 调整。正态性检验分析 IL-33/ST2 mRNA 表达数据分布特征,宫颈鳞癌和癌旁组织中的相对表达量比较采用 Mann-Whitney U 检验,并进行 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

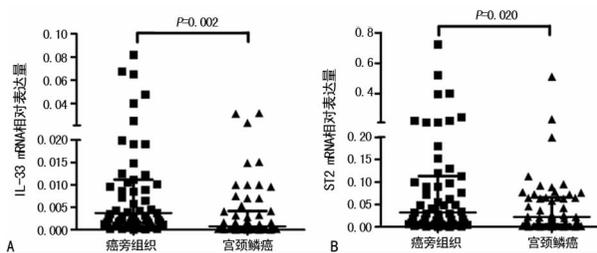
2.1 IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 多态性与宫颈鳞癌的相关性 IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 多态性在对照组和病例组中的分布频率符合哈迪温伯格遗传平衡(rs7025417 位点: $\chi^2 = 2.21, 0.33, P = 0.140, 0.570$; rs3821204 位点: $\chi^2 = 0.38, 0.32, P = 0.540, 0.570$)。IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 多态性与宫颈鳞癌的相关性比较见表 1。rs7025417 位点:CC 基因型和 C 等位基因均降低了宫颈鳞癌的发病风险(CC vs. TT: 调整 OR = 0.54, 95%CI: 0.33~0.90, $P = 0.020$; C vs. T: 调整 OR = 0.73, 95%CI: 0.57~0.95, $P = 0.020$)。rs3821204 多态性与宫颈鳞癌的发病无关。

表 1 IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 多态性与宫颈鳞癌的相关性

多态性	对照组 [n(%)]	病例组 [n(%)]	调整 OR (95%CI)	P
rs7025417				
TT	67 (28.0)	82 (34.9)	参照	
CT	108 (45.2)	110 (46.8)	0.83 (0.55~1.27)	0.390
CC	64 (26.8)	43 (18.3)	0.54 (0.33~0.90)	0.020
T 等位基因	242 (50.6)	274 (58.3)	参照	
C 等位基因	236 (49.4)	196 (41.7)	0.73 (0.57~0.95)	0.020
rs3821204				
GG	101 (42.3)	94 (40.0)	参照	
CG	112 (46.9)	106 (45.1)	1.02 (0.69~1.50)	0.930
CC	26 (10.9)	35 (14.9)	1.45 (0.81~2.60)	0.200
G 等位基因	314 (65.7)	294 (62.6)	参照	
C 等位基因	164 (34.3)	176 (37.4)	1.15 (0.88~1.50)	0.310

2.2 IL-33/ST2 mRNA 在宫颈鳞癌中的表达 由于 IL-33、ST2 mRNA 表达数据呈非正态分布,因此,数据以中位数表示。宫颈鳞癌组织中 IL-33 mRNA 的相对表达量为 0.001 0,明显低于癌旁组织中的相对表达量 0.004 0,差异有统计学意义($P = 0.002$),见图 1A。宫颈鳞癌组织中 ST2 mRNA 的相对表达量为 0.020 0,明显低于癌旁组织中的相对表达量 0.030 0,

差异有统计学意义($P = 0.020$),见图 1B。根据年龄、宫颈鳞癌分化程度、临床分期和淋巴结转移等临床特征进行亚组分析,结果显示,IL-33 和 ST2 mRNA 表达与上述临床特征无明显相关性($P > 0.05$)。



注:A 为 IL-33 mRNA 相对表达量;B 为 ST2 mRNA 相对表达量
图 1 IL-33、ST2 mRNA 在宫颈鳞癌和癌旁组织的表达

2.3 IL-33 mRNA 与 ST2 mRNA 相关性分析 对宫颈鳞癌组织中 IL-33 mRNA 与 ST2 mRNA 表达量进行相关性分析,发现两者存在正相关关系($r = 0.52, P < 0.001$),见图 2。

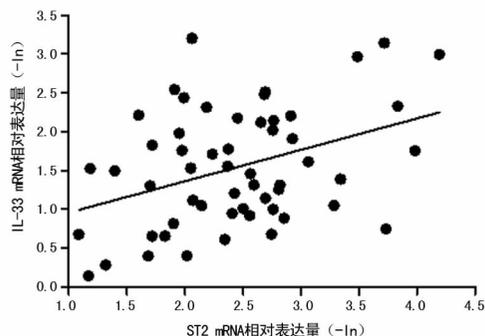
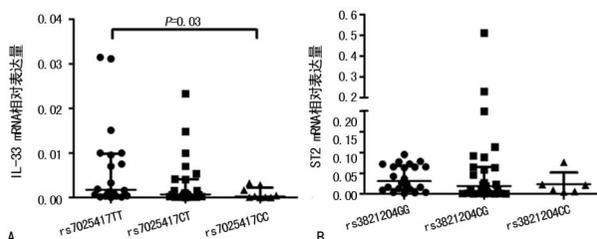


图 2 IL-33 mRNA 和 ST2 mRNA 表达量相关性分析

2.4 rs7025417 和 rs3821204 多态性对 IL-33、ST2 mRNA 表达量的影响 55 例宫颈鳞癌组织样本中,rs7025417TT 基因型 20 例,CT 基因型 26 例,CC 基因型 9 例。携带 rs7025417CC 基因型的宫颈鳞癌患者中 IL-33 mRNA 相对表达量为 0.000 2,明显低于 rs7025417TT 基因型携带者($P = 0.030$),见图 3A。rs3821204 各基因型不影响 ST2 mRNA 的表达量,见图 3B。



注:A 为 IL-33 mRNA 相对表达量;B 为 ST2 mRNA 相对表达量
图 3 rs7025417 和 rs3821204 多态性对 IL-33、ST2 mRNA 表达量的影响

3 讨论

研究已经证实,HPV 感染是宫颈癌发病的危险因素之一。临床上把检测 HPV 感染状态作为宫颈癌

的早期筛查手段,有助于早期诊断和治疗,降低病死率^[11-14]。IFN- γ 主要由活化的 T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等细胞分泌,宫颈癌中 IFN- γ mRNA 呈低表达^[4],在多个层面发挥抗病毒抗肿瘤作用^[15-16]。除此之外,IFN- γ 尚可诱导分泌一些细胞因子,如 IL-33。IL-33 属于 IL-1 家族,是一种具有双重功能的免疫调节因子。IL-33 在肺癌中具有癌基因的作用,通过上调金属基质蛋白酶 2 和 9 的表达促进细胞侵袭和迁移^[17]。相反,IL-33 在结肠癌等肿瘤中具有抑癌基因的作用,通过活化 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞抑制肿瘤生长^[18-19]。宫颈癌中,有学者观察到 IL-33 mRNA 表达明显降低^[6],由于检测标本仅有 15 例,有必要扩大样本量验证文献报道结果。本研究运用荧光定量 PCR 检测 55 例宫颈鳞癌中 IL-33 mRNA 的表达,发现癌组织中 IL-33 mRNA 的相对表达较癌旁组织降低了约 4 倍,提示 IL-33 在宫颈癌中发挥着抑癌基因的作用。

IL-33 发挥作用是通过与其受体 ST2 结合实现的,ST2 基因敲除小鼠鳞状细胞癌组织中 IFN- γ 表达明显下降^[20],由此形成一个正反馈回路:IFN- γ 诱导 IL-33 表达,IL-33 结合 ST2,ST2 反过来又刺激 IFN- γ 的表达。查阅文献,未发现宫颈癌中 ST2 基因表达变化的研究报道。本研究首次发现宫颈癌中 ST2 mRNA 表达明显降低。由于 IL-33、ST2 反馈回路的存在,推测两者可能存在一定的关联性。相关性分析证实了该猜测,结果显示,IL-33 与 ST2 呈显著正相关关系,提示 IL-33 和 ST2 可能相互协调参与宫颈癌的发生发展。

关于 IL-33、ST2 与肿瘤的关系,WANG 等^[8]报道 IL-33 rs7025417 CC 基因型降低了骨肉瘤的发病风险,C 等位基因通过破坏与转录因子 c-Myc 的结合进而降低转录活性和 IL-33 的表达。WEI 等^[9]报道 ST2 rs3821204 CC 基因型增加了肝癌的发病风险,可能原因是在转录和翻译水平增加了 ST2 的表达。查阅文献,未见 IL-33、ST2 多态性与宫颈癌风险的相关性报道。本研究运用探针法调查 IL-33 rs7025417 和 ST2 rs3821204 在 239 例宫颈癌和 235 例健康女性中的分布,发现 rs7025417 CC 基因型降低了宫颈鳞癌的发病风险。为探索其可能原因,本研究对比分析了 rs7025417 和 rs3821204 基因型与 IL-33、ST2 mRNA 表达的关系,发现 rs7025417 CC 基因型宫颈鳞癌患者中 IL-33 mRNA 水平明显降低,与骨肉瘤文献中报道一致^[8],提示 rs7025417 CC 降低宫颈鳞癌发病风险的可能原因是抑制了 IL-33 mRNA 的表达。

4 结 论

本研究首次发现 rs7025417 CC 基因型可能通过

降低 IL-33 mRNA 的表达进而降低宫颈鳞癌的发病风险,并且 IL-33 与 ST2 基因表达存在正相关关系,提示 IL-33、ST2 正反馈回路可能参与宫颈癌的演变过程。针对上述基因的干预可能为宫颈癌的靶向治疗提供思路,有助于完善宫颈癌的治疗方案并改善总体预后。

参考文献

- [1] LIYANARACHCHI S, LI W, YAN P, et al. Genome-Wide expression screening discloses long noncoding RNAs involved in thyroid carcinogenesis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11):4005-4013.
- [2] 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1):5-13.
- [3] 李雯,韩雪,刘会玲. IL-10, IFN- γ 与 HPV 相关性宫颈癌的研究进展[J]. *江苏医药*, 2018, 44(3):335-337.
- [4] 马冬,杨艳艳,赵力,等. 宫颈癌组织白介素 10 和干扰素 γ 基因表达及其启动子区甲基化状态研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(23):2718-2721.
- [5] LI J, ZHANG Y X, CHEN L Y, et al. Cervical cancer HeLa cell autocrine apoptosis induced by coimmobilized IFN-gamma plus TNF-alpha biomaterials[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(10):8451-8464.
- [6] WANG L, LI H, LIANG F, et al. Examining IL-33 expression in the cervix of HPV-infected patients; a preliminary study comparing IL-33 levels in different stages of disease and analyzing its potential association with IFN-gamma[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9):143.
- [7] 邓旭,卢斌峰,蒋敬庭. IL-33 及其受体 ST2 在抗病毒和抗肿瘤免疫应答中的意义[J]. *临床检验杂志*, 2015, 33(2):130-133.
- [8] WANG J L, LIU J, XIE K G, et al. Association between functional polymorphisms in IL-33/ST2 pathway and risk of osteosarcoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(8):3808-3815.
- [9] WEI Z H, LI Y Y, HUANG S Q, et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. *Cytokine*, 2018 (18):30122-30124.
- [10] MA D, JIANG C Y, HU X L, et al. Methylation patterns of the IFN-gamma gene in cervical cancer tissues[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6331.
- [11] 宋艳萍,钱小泉,施赛欧,等. HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(4):25-27.
- [12] 张静,霍满鹏,慕明涛,等. 宫颈癌及癌前病变应用 HPV-DNA 亚型检测联合液基细胞学检测的准确性[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(9):31-32.
- [13] 洪艳华,龚国富. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒基因分型的研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(6):20-30.
- [14] 申华,冯杏琳. HPV-DNA 分型检测在(下转第 1611 页)

高,并与甲状腺癌恶性程度直接相关,血清 Gal-1 和 Cla-1 可以作为甲状腺癌的辅助诊断因子,以提高甲状腺癌的早期检出率,具体的分子作用机制值得进一步研究。

参考文献

- [1] 黄韬,胡丽丽,周军. 难治性分化型甲状腺癌的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版),2017,36(5):876-881.
- [2] ENGLUM B R, PURA J, REED S D, et al. A bedside risk calculator to preoperatively distinguish follicular thyroid carcinoma from follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. World J Surg, 2015, 39(12):2928-2934.
- [3] LI J, SUN R, YU Z, et al. Galectin-1 modulates the survival and tumor necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing ligand (TRAIL) sensitivity in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2015, 30(8):336-341.
- [4] HOELLEN F, WALDMANN A, BANZ-JANSEN C, et al. Claudin-1 expression in cervical cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2017, 7(5):880-884.
- [5] 薛刚,刘军超,黄静,等. 血清与组织 galectin-3 联合检测在甲状腺癌早期诊断中的价值[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(7):1027-1030.
- [6] WU K L, CHEN H H, PEN, C T, et al. Circulating galectin-1 and 90K/Mac-2BP correlated with the tumor stages of patients with colorectal cancer[J]. Biomed Res Int, 2015, 20:306-314.
- [7] ARCOLIA V, JOURNE F, WATTIER A, et al. Galectin-1 is a diagnostic marker involved in thyroid cancer progression[J]. Int J Oncol, 2017, 51(3):760-770.
- [8] SALAJEGHEH A, DOLANEVANS E, SULLIVAN E, et al. The expression profiles of the galectin gene family in primary and metastatic papillary thyroid carcinoma with particular emphasis on galectin-1 and galectin-3 expression[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 96(2):212-218.
- [9] PALACIOS-CORONA R, GONZALEZ-SALAZAR F A, VARGAS-VILLARREAL J A, et al. Galectin labeling of

cells from paraffinized tissues May serve as a diagnostic Tool in the detection and classification of thyroid carcinomas[J]. Endocr Pathol, 2012, 23(3):161-167.

- [10] SUREN D, YILDIRIM M, SAYINER A, et al. Expression of claudin 1, 4 and 7 in thyroid neoplasms[J]. Oncol Lett, 2017, 13(5):3722-3726.
- [11] ZWANZIGER D, BADZIONG J, TING S, et al. The impact of CLAUDIN-1 on follicular thyroid carcinoma aggressiveness endocr relat cancer[J]. United European Gas, 2015, 22(5):819-830.
- [12] 王倩倩,李伟娟,刘阁玲,等. CCNG2 在甲状腺乳头状癌 K1 细胞中的表达及其对 K1 细胞增殖凋亡的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(1):1-4.
- [13] CHEN D, HU Z, ZHENG X, et al. EDAG-1 promotes proliferation-promoting and tumor tumor invasion of human thyroid cancer cells by activating MAPK/Erk and AKT signal pathways[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(5):414-421.
- [14] MEHTA A, ZHANG L, BOUFRAQECH M, et al. Inhibition of survivin with YM155 induces durable tumor response in anaplasti thyroid cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(18):4123-4132.
- [15] 吴立刚,刘奇伦,胡志强. MMP-2 和 VEGF-C 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(11):906-910.
- [16] RYU J, KANG M, LEE M S, et al. Cross talk between the TM4SF5/focal adhesion kinase and the interleukin-6/STAT3 pathways promotes immune escape of human liver cancer cells[J]. Mol Cell Biol, 2014, 34(16):2946-2960.
- [17] LI S, ZHANG H Y, DU Z X, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) by Beclin 1 knockdown via posttranscriptional upregulation of ZEB1 in thyroid cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(43):70364-70377.

(收稿日期:2019-01-04 修回日期:2019-03-10)

(上接第 1606 页)

- 妇科临床中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(3):81-82.
- [15] GAO Y, YANG J J, CAI Y X, et al. IFN-gamma mediated inhibition of lung cancer correlates with PD-L1 expression and is regulated by PI3K-AKT signaling[J]. Int J Cancer, 2018, 143(4):931-943.
- [16] TAKEDA K, NAKAYAMA M, HAYAKAWA Y A, et al. IFN-gamma is required for cytotoxic T cell-dependent cancer genome immunoediting[J]. Nat Commun, 2017, 8:14607.
- [17] YANG Z P, GAO X, WANG J Y, et al. Interleukin-33 enhanced the migration and invasiveness of human lung cancer cells[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11:843-849.

- [18] CHEN X H, LU K C, TIMKO N J, et al. IL-33 notably inhibits the growth of colon cancer cells[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1):769-774.
- [19] GAO X, WANG X E, YANG Q T, et al. Tumoral expression of IL-33 inhibits tumor growth and modifies the tumor microenvironment through CD8(+) T and NK cells[J]. J Immunol, 2015, 194(1):438-445.
- [20] AMOR N G, DE OLIVEIRA C E, GASPAROTO T H, et al. ST2/IL-33 signaling promotes malignant development of experimental squamous cell carcinoma by decreasing NK cells cytotoxicity and modulating the intratumoral cell infiltrate[J]. Oncotarget, 2018, 9(56):30894-30904.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-03-28)