

血清半乳糖血凝素-1、紧密连接蛋白-1 对甲状腺癌病情评估的价值

徐斌, 应红[△]

(重庆市急救医疗中心核医学科, 重庆 400014)

摘要:目的 探讨甲状腺癌患者血清中半乳糖血凝素-1(Gal-1)、紧密连接蛋白-1(Cla-1)水平测定对甲状腺肿瘤病情评估的价值。方法 收集该院收治的甲状腺肿瘤患者 104 例,其中甲状腺乳头癌 32 例,甲状腺滤泡癌 18 例,甲状腺腺瘤 54 例;另选取 20 例甲状腺功能各指标、甲状腺彩超均正常的志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Gal-1、Cla-1 水平,采用 qRT-PCR 和 Western bolt 检测组织 Gal-1、Cla-1 mRNA 和蛋白表达情况,qRT-PCR 检测肿瘤组织细胞增殖促进基因、肿瘤侵袭基因 mRNA 的表达量。采用 Pearson 相关分析甲状腺癌患者血清 Gal-1 和 Cla-1 与细胞增殖、肿瘤侵袭基因 mRNA 表达的相关关系。**结果** 4 组研究对象性别差异有统计学意义($P < 0.05$),4 组血清 Gal-1、Cla-1 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中甲状腺乳头癌组血清 Gal-1 和 Cla-1 水平均高于其余 3 组;甲状腺滤泡癌组血清 Gal-1 和 Cla-1 水平均高于甲状腺腺瘤组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,甲状腺腺瘤组 Gal-1 水平显著升高($P < 0.05$)。与对照组相比,甲状腺乳头癌组、甲状腺滤泡癌组、甲状腺腺瘤组的组织中 Gal-1、Cla-1 mRNA 和蛋白表达量均显著降低($P < 0.05$)。甲状腺癌患者肿瘤组织细胞增殖促进基因 EDAG-1 和 Survivin mRNA 表达量均高于对照组,CCNG2 mRNA 表达量均低于对照组($P < 0.05$);肿瘤侵袭基因 STAT3 和 FAK mRNA 表达量高于对照组,Beclin-1 mRNA 表达量均低于对照组($P < 0.05$)。血清 Gal-1 与 EDAG-1、Survivin、FAK 呈明显正相关关系,血清 Cla-1 与 Survivin、STAT3、FAK 呈明显正相关关系;两者均与 CCNG2、Beclin-1 呈负相关关系。**结论** Gal-1、Cla-1 有望成为血清标志物,为甲状腺癌早期诊断和筛查提供依据。

关键词: 甲状腺癌; 半乳糖血凝素-1; 紧密连接蛋白-1; 细胞增殖促进基因; 肿瘤侵袭基因

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.018 **中图分类号:**R736.1

文章编号:1673-4130(2019)13-1607-05

文献标识码:A

Value of serum Galectin-1 and Claudin-1 in assessment of thyroid cancer

XU Bin, YING Hong[△]

(Department of Nuclear Medicine, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the determination value of serum Galectin-1 (Gal-1) and Claudin-1 (Cla-1) level for assessing tumor severity in patients with thyroid cancer. **Methods** Totally 104 cases of thyroid tumors were collected, including 32 cases of papillary thyroid cancer, 18 cases of follicular thyroid cancer and 54 cases of thyroid adenoma. Another 20 volunteers with normal thyroid function and color Doppler ultrasound were selected as control group. The serum levels of Gal-1 and Cla-1 were detected by ELISA, the expression of Gal-1 and Cla-1 in tissues were detected by qRT-PCR and Western bolt, and the expression of proliferation-promoting genes and invasive genes in tumor tissues were detected by qRT-PCR. Pearson was used to analyze the correlation of serum Gal-1 and Cla-1 with cell proliferation and expression of invasive gene mRNA in patients with thyroid cancer. **Results** There were significant differences in serum Gal-1 and Cla-1 levels between the four groups ($P < 0.05$). There were significant differences in serum Gal-1 and Cla-1 levels among the four groups ($P < 0.05$), in which the serum Gal-1 and Cla-1 levels of thyroid papillary cancer were higher than those of the other three groups; the serum Gal-1 and Cla-1 levels of thyroid follicular cancer were higher than those of thyroid adenoma and control group ($P < 0.05$); the serum Gal-1 levels of thyroid adenoma were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expressions of Gal-1 and Cla-1 in papillary thyroid cancer, follicular thyroid cancer and thyroid adenoma were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expressions of Gal-1 and Cla-1 in papillary thyroid cancer, follicular thyroid cancer and thyroid adenoma were significantly decreased ($P < 0.05$). The expression of EDAG-1 and Survivin in thyroid cancer tissue was higher than that in control group, and the expression of

作者简介:徐斌,男,主治医师,主要从事医学影像和放射治疗研究。 [△] **通信作者,**E-mail: yhchy9196@163.com。

本文引用格式:徐斌,应红.血清半乳糖血凝素-1、紧密连接蛋白-1对甲状腺癌病情评估的价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(13):1607-1611.

CCNG2 was lower than that in control group ($P < 0.05$). The expression of STAT3 and FAK in thyroid cancer tissue was higher than that in control group, and the expression of Beclin-1 was lower than that in control group ($P < 0.05$). Serum Gal-1 was positively correlated with EDAG-1, Survivin and FAK, while serum Cla-1 was positively correlated with Survivin, STAT3 and FAK; both were negatively correlated with CCNG2 and Beclin-1. **Conclusion** Gal-1 and Cla-1 are expected to become serum markers for the early diagnosis and screening of thyroid cancer.

Key words: thyroid carcinoma; Galectin-1; Claudin-1; proliferation-promoting gene; tumor invasion gene

甲状腺癌是全世界常见的内分泌肿瘤之一,包括甲状腺乳头癌和甲状腺滤泡癌,前者是最常见的甲状腺癌,极少发生淋巴转移,预后较好;后者更具侵袭性,恶性程度较高^[1]。甲状腺腺瘤是起源于甲状腺滤泡的良性肿瘤,切除后即可治愈,预后良好。目前,针刺穿刺活检是常见的鉴别诊断甲状腺肿瘤的方法,但用组织病理学鉴别甲状腺癌与良性肿瘤,甲状腺乳头癌和甲状腺滤泡癌的亚型仍存在一定误差^[2],需结合甲状腺癌筛查的血清指标,以增加灵敏度及特异度。半乳糖血凝素-1(Gal-1)是一种缺氧诱导因子,作为真核细胞里缺氧应答的关键性转录调节因子,在肿瘤形成过程中起主要作用^[3]。紧密连接蛋白-1(Cla-1)属于跨膜蛋白家族,在细胞黏附和上皮细胞极性中具有关键作用^[4]。以往研究表明,Gal-1 和 Cla-1 在正常组织和肿瘤组织中表达差异较大,但在血清中表达差异的研究较少。本文将探讨甲状腺癌患者血清中 Gal-1 和 Cla-1 表达情况,为甲状腺癌早期诊断和筛查提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经本院医学伦理委员会批准(2015011),且患者均签署知情同意书。选取 2015 年 1 月至 2017 年 9 月本院收治的 104 例甲状腺疾病患者,经患者知情同意后,临床治疗前清晨空腹采集静脉血 2 mL,低速离心机 4 ℃ 4 000 r/min 离心 15 min,分离获得血清,手术切除甲状腺疾病组织标本于一 80 ℃ 冰箱保存。按 2004 年 WHO 病理组织学分类标准,其中甲状腺乳头癌 32 例,男 6 例,女 26 例,平均年龄(47.76 ± 6.54)岁;甲状腺滤泡癌 18 例,男 3 例,女 15 例,平均年龄(49.21 ± 8.34)岁;甲状腺腺瘤 54 例,男 10 例,女 44 例,平均年龄(50.42 ± 7.24)岁。同时,随机选取 20 例甲状腺功能各指标、甲状腺彩超均正常的志愿者为对照组,男 10 例,女 10 例,平均年龄(46.64 ± 6.54)岁,收集其血清标本。以上病例均经病理学确诊。

1.2 主要试剂 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 Sigmag 公司,兔抗人 Gal-1、Cla-1 单克隆抗体购自英国 Abcam 公司,小鼠抗人 GAPDH 单克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司,山羊抗兔二抗购自武汉博士德。PAGE 凝胶配制试剂盒、蛋白提取试剂盒购自上海碧云天。Trizol 试剂、逆转录试剂盒和 qRT-PCR 检测试剂盒均购自 Takara。PCR 引物自行设计并交由上海生工合成。

1.3 方法

1.3.1 ELISA 检测血清 Gal-1、Cla-1 的水平 将冻存血清复温,每批检测设空白、阴性对照各 2 孔,严格按照说明书进行操作。在 TECAN Safire 全自动酶标分析仪上 450 nm 处读取吸光度(A)值,每孔测定 3 次,取均值。参照试剂盒操作步骤与方法绘制标准曲线,并求水平与吸光度的回归方程,依据标准曲线和回归方程确定各样品 Gal-1、Cla-1 的水平。

1.3.2 Western bolt 检测组织中 Gal-1 和 Cla-1 蛋白水平 将对照组甲状腺组织和各组甲状腺癌组织用 RIPA 裂解细胞后提取组织蛋白,采用 BCA 法测定蛋白水平,加入十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳上样缓冲液(5×)沸水浴 15 min 使蛋白变性。将蛋白样品进行聚丙烯酰胺凝胶电泳后转膜至硝酸纤维素膜。用 5% BSA 封闭 2 h 后加入一抗(1:1 000),4 ℃ 孵育过夜。吸弃一抗,TBST 洗膜,15 min/次,共 3 次,然后用 TBST 稀释二抗(1:2 000),室温杂交 1 h。同前洗膜 3 次后室温下 ECL 显色,以 GAPDH(1:200)作为内参。Image J 软件分析确定杂交条带的相对灰度值。

1.3.3 qRT-PCR 检测组织 Gal-1、Cla-1 和肿瘤组织恶性行为基因表达 分别取约 50 mg 甲状腺癌组织置于 2 mL EP 管中,加入 1 mL Trizol 用组织匀浆机剧烈匀浆 5 min,将匀浆液转移到 EP 管中加入 200 μg 氯仿混匀后,4 ℃ 12 000 r/min 离心 15 min 取上清,加入等体积的异丙醇混匀,4 ℃ 12 000 r/min 离心 15 min,弃上清,用 800 μL 75% 的乙醇洗涤,待乙醇挥发后加入 50 μL 的 DEPC 水溶解备用。取 RNA 溶解定量后,取 2 μg RNA 37 ℃ 反转录 1 h。使用 qRT-PCR 检测试剂盒检测基因的表达。扩增管家基因 GAPDH 作内对照。反应条件为:95 ℃ 5 min,1 个循环;95 ℃ 30 s,56 ℃ 40 s,72 ℃ 40 s,40 个循环。以 IQ5.0 软件对 PCR 数据进行统计学分析,以各组目的基因表达水平与内参的比值为该基因的校正表达水平。扩增目的基因 mRNA 如下:细胞增殖促进基因 EDAG-1、Survivin、CCNG2;肿瘤侵袭基因:STAT3、FAK、Beclin-1。引物序列见表 1。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS20.0 统计软件进行分析处理,血清 Gal-1、Cla-1 经正态性检验和方差齐性检验以 $\bar{x} \pm s$ 表示,假设检验采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验;两样本均数比较采用独立样本 *t* 检验;变量之

间的相关性分析使用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列
Galactin-1	正向: 5'-TCG CCA GCA ACC TGA ATC TC-3'
	反向: 5'-TCT TAG CGT CAG GAG CCA CC-3'
Claudin-1	正向: 5'-CCG TGC CTT GAT GGT GGT TGG-3'
	反向: 5'-TCA TCG TCT TCC AAG CAC TTC ATA CAC-3'
CCNG2	正向: 5'-CAA AAC CCT CAC CAA GCT CAC ACC TCT CTG-3'
	反向: 5'-CCC CTT GTT TTT GTT AAG AGT TTC GAC GCC-3'
EDAG-1	正向: 5'-ATG GAT TTG GGA AAG GAC-3'
	反向: 5'-GGG GTA CCT AAA ACA AAA CAT AAC TAT AG-3'
Survivin	正向: 5'-GAG GCT GGC TTC ATC CAC TG-3'
	反向: 5'-CCA GCC TTC CAG CTC CTT GA-3'
STAT 3	正向: 5'-ATT CGG GAA GTA TTG TCG-3'
	反向: 5'-GCC TCA GTC GTA TCT TTC-3'
FAK	正向: 5'-TGA ACC TCG CAG TCA TTT ATT TC-3'
	反向: 5'-TCG AGA AAA AAG AAC CTC GCA G-3'
Beclin-1	正向: 5'-GGT GTC TCT CGC AGA TTC ATC-3'
	反向: 5'-TCA GTC TTC GGC TGA GGT TCT-3'
GAPDH	正向: 5'-ATG GGG CAT GAG GTC ACC AC-3'
	反向: 5'-TGA AGG TCG GAG TCA ACG GAT TTG GT-3'

2 结果

2.1 血清 Gal-1、Cla-1 水平的比较 4 组研究对象性别差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 年龄差异无统计学

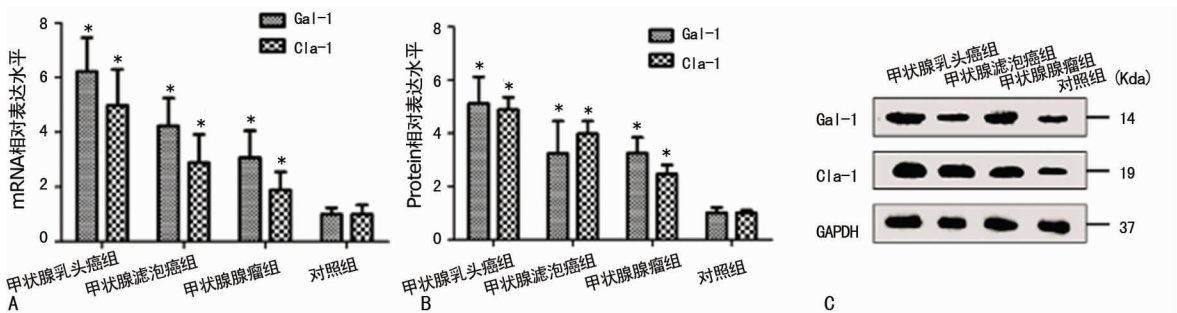
意义 ($P > 0.05$)。4 组血清 Gal-1 ($Z = 76.65, P < 0.000$)、Cla-1 ($Z = 58.64, P < 0.000$) 水平差异均有统计学意义, 其中甲状腺乳头癌组血清 Gal-1 和 Cla-1 水平均高于甲状腺滤泡癌组、甲状腺腺瘤组、对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 甲状腺滤泡癌血清 Gal-1 和 Cla-1 水平均高于甲状腺腺瘤组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 甲状腺腺瘤组 Gal-1 水平显著升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 Gal-1、Cla-1 水平比较

组别	性别 (男/女, n/n)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	Gal-1 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	Cla-1 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
甲状腺乳头癌组	6/26	47.76 ± 6.54	26.34 ± 6.98 ^{abc}	22.34 ± 7.33 ^{abc}
甲状腺滤泡癌组	3/15	49.21 ± 8.34	27.90 ± 4.98 ^{ab}	13.89 ± 2.25 ^{ab}
甲状腺腺瘤组	10/44	50.42 ± 7.24	15.56 ± 3.32 ^{ac}	10.24 ± 3.32 ^c
对照组	10/10	46.64 ± 6.54	11.34 ± 1.78	8.35 ± 2.56
Z/ χ^2 /F	94.77	1.77	76.65	58.64
P	<0.05	0.156	<0.05	<0.05

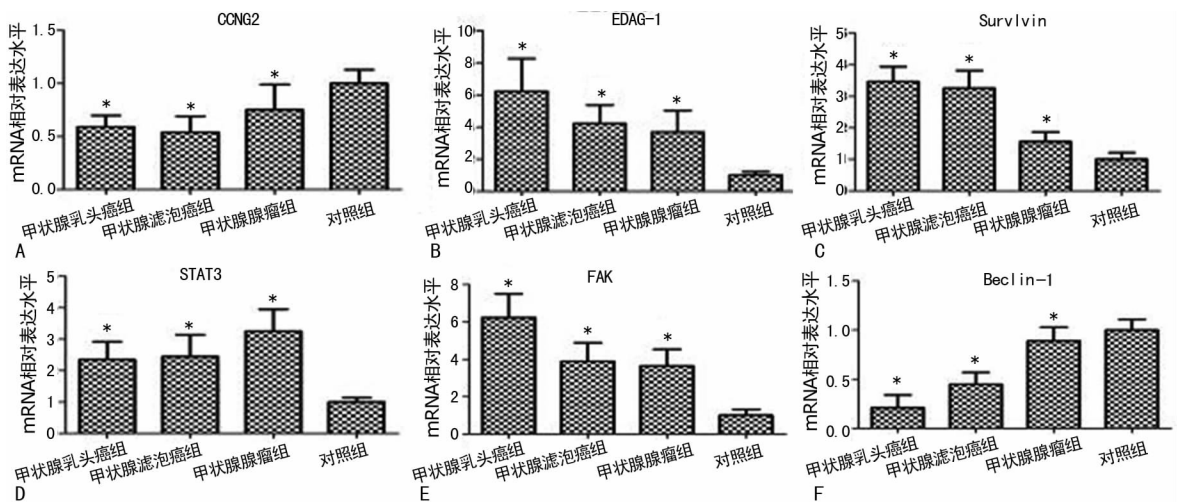
注: 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与甲状腺腺瘤相比, ^b $P < 0.05$; 与甲状腺滤泡癌相比, ^c $P < 0.05$

2.2 甲状腺癌组织中 Gal-1、Cla-1 mRNA 和蛋白的表达 qRT-PCR 和 Western bolt 结果显示, 与对照组相比, 甲状腺乳头癌组、甲状腺滤泡癌组、甲状腺腺瘤组的组织中 Gal-1、Cla-1 mRNA 水平和蛋白显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。



注: A 表示 Gal-1 和 Cla-1 mRNA 表达水平; B 表示 Gal-1 和 Cla-1 蛋白表达水平; C 表示 Gal-1 和 Cla-1 蛋白分析结果; 与对照组比较, $* P < 0.05$

图 1 Gal-1、Cla-1 在组织中的表达



注: A 为 CCNG2; B 为 EDAG-1; C 为 Survivin; D 为 STAT3; E 为 FAK; F 为 Beclin-1; 与对照组相比, $* P < 0.05$

图 2 肿瘤组织中肿瘤细胞增殖促进基因和肿瘤侵袭基因 mRNA 表达情况

2.3 肿瘤组织中肿瘤细胞增殖促进基因和肿瘤侵袭基因 mRNA 表达 qRT-PCR 结果显示,与对照组相比,甲状腺癌患者肿瘤细胞增殖促进基因 EDAG-1、Survivin mRNA 表达量均显著升高($P < 0.05$),CCNG2 mRNA 表达量显著降低($P < 0.05$)。甲状腺癌患者肿瘤组织中肿瘤侵袭基因 STAT3、FAK mRNA 相对表达量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,甲状腺乳头癌组、甲状腺滤泡癌组、甲状腺腺瘤组 Beclin-1 mRNA 表达显著降低($P < 0.05$)。见图 2。

2.4 血清 Gal-1、Cla-1 和肿瘤增殖与肿瘤侵袭基因之间的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,甲状腺癌患者的血清 Gal-1 与 EDAG-1、Survivin、FAK 呈明显正相关关系,与 CCNG2、Beclin-1 呈明显负相关关系,而与 STAT3 无明显相关性($r = 0.13, P = 0.928$);血清 Cla-1 与 Survivin、STAT3、FAK 呈明显正相关关系,与 CCNG2、Beclin-1 呈明显负相关关系,而与 EDAG-1 无明显相关性($r = 0.164, P = 0.301$)。见表 3。

表 3 血清 Gal-1、Cla-1 和肿瘤增殖与肿瘤侵袭基因之间的相关性分析

基因	Gal-1		Cla-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CCNG2	-0.435 ^b	0.001	-0.385 ^b	0.005
EDAG-1	0.347 ^a	0.006	0.164	0.301
Survivin	0.405 ^a	0.003	0.327 ^a	0.019
STAT3	0.130	0.928	0.442 ^a	0.003
FAK	0.337 ^a	0.021	0.452 ^a	0.001
Beclin-1	-0.345 ^b	0.012	-0.367 ^b	0.007

注: ^a表示呈显著正相关关系; ^b表示呈显著负相关关系

3 讨论

无痛性甲状腺结节是甲状腺癌常见的临床表现之一,研究表明,高达 50% 的普通人群可能患有甲状腺结节。临床上常使用细针穿刺、触诊、超声、CT、MRI 等检测方法对甲状腺结节进行诊断分类,但这些方法都存在不同缺陷^[5]。因此,寻找一种甲状腺疾病血清生物标志物,对甲状腺癌的早期筛查、评估甲状腺癌的转移及进展具有重要意义。

本研究发现,甲状腺癌中肿瘤恶性程度越高,血清中的 Gal-1、Cla-1 水平越高。WU 等^[6]研究发现,甲状腺癌患者血清 Gal-1 在Ⅲ期和Ⅳ期中显著升高,且与患者淋巴结转移有关。ARCOLIA 等^[7]研究指出, Gal-1 在 69 例甲状腺病变的上皮内完全消失,而在恶性甲状腺细胞的细胞质中显著增加。SALAJEGHEH 等^[8]研究报道, Gal-1 蛋白在 32% 的原发性甲状腺乳头状癌中过表达, 53% 转移性乳头状甲状腺癌的淋巴结中表达显著增加, 47% 的原发性转移的淋巴结也显著增加,在淋巴结转移的乳头状甲状腺癌中 Gal-1 蛋白过度表达。PALACIOS-CORONA 等^[9]研

究表明,石蜡包埋的甲状腺腺瘤、滤泡和乳头状癌的 Gal-1 相对附着水平均高于对照组,并在腺瘤黏附细胞的平均值与滤泡和乳头状癌样本之间发现显著差异。本研究发现,甲状腺乳头状癌中 Gal-1 表达显著高于对照组,甲状腺癌中 Gal-1 高于良性肿瘤,与以上研究结果一致;各组中女性患者人数多于男性且差异有统计学意义,可能与甲状腺癌女性多发有关。

SUREN 等^[10]研究报道,在甲状腺恶性肿瘤和良性肿瘤中 Cla-1 差异具有显著性,与对照组相比,乳头状癌和滤泡状癌中 Cla-1 表达差异有统计学意义,该报道和本文结果一致。ZWANZIGER 等^[11]对淋巴结转移组织分离的 FTC-133 细胞和从肺转移的 FTC-238 细胞进行体外实验发现,与 FTC-133 细胞相比, FTC-238 细胞核中 Cla-1 蛋白表达显著性升高,并且 FTC-133 细胞中 Cla-1 的过表达可能受磷酸化影响而导致细胞迁移和侵袭的增加。提示细胞核中 Cla-1 磷酸化活性改变可能是影响甲状腺癌发生、发展的机制之一。

高表达的 Gal-1、Cla-1 可以证实其与甲状腺癌发生、发展有关,但并不能说明其与肿瘤恶性行为的内在联系。肿瘤细胞的增殖和侵袭是特异性改变,也是恶性改变发生、发展的基础,本文分析了甲状腺癌和甲状腺腺瘤患者血清 Gal-1 和 Cla-1 水平与癌症细胞增殖促进基因和肿瘤侵袭基因的 mRNA 表达量的相关关系,发现两者存在一定的相关关系。CCNG2、EDAG-1、Survivin 均是已有文献报道的甲状腺癌增殖相关基因。王倩倩等^[12]研究发现, CCNG2 基因可通过上调 P53 基因表达水平,抑制甲状腺乳头癌 K1 细胞增殖、促进细胞凋亡作用。CHEN 等^[13]研究发现, EDAG-1 的过度表达促进了人类甲状腺癌细胞的增殖、侵袭和黏附。Survivin 是凋亡抑制蛋白,大量研究表明其在恶性肿瘤组织中表达很高,而在健康成人组织中表达极低^[14]。

STAT3、FAK、Beclin-1 作为肿瘤侵袭基因可直接影响肿瘤细胞的转移能力,其异常表达是肿瘤恶性病变的重要原因。STAT3 是信号转导子与转录激活子家族的重要成员,研究表明其可通过促进 MMP2 的表达,改变细胞与细胞外基质间的黏附能力,促进肿瘤内皮细胞的迁移和新生血管的形成,为肿瘤转移打开通道^[15]。FAK 是胞内的重要信号分子,介导细胞内信号网络系统的交联,在肝癌、胃癌、甲状腺癌研究中发现,侵袭性肿瘤和伴有转移的肿瘤 FAK 基因表达增加^[16]。Beclin-1 是哺乳动物参加自噬的双等位抑癌基因,可通过参与调节恶性肿瘤的自噬活性在肿瘤的发生、发展中起重要作用^[17]。本研究发现,血清 Cla-1 和 Cla-1 与甲状腺癌组织 CCNG2、EDAG-1、Survivin、STAT3、FAK、Beclin-1 有一定的相关关系,提示 Gal-1 和 Cla-1 可能与甲状腺肿瘤的恶性病变有关。

4 结论

甲状腺癌患者血清 Gal-1 和 Cla-1 水平显著升

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)