

• 论 著 •

甲状腺乳头状癌组织中 E-cadherin、ZEB1 表达水平与临床病理特征和预后的关系

付 静, 张 晏, 刘安楠, 杨书文, 曹素艳, 孙 雪, 方 静

北京医院/国家老年医学中心特需医疗部, 北京 100730

摘要:目的 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)组织中 E-钙黏着蛋白(E-cadherin)、锌指结合蛋白 1(ZEB1)表达水平与临床病理特征和预后的关系。方法 选取该院 2014 年 6 月至 2017 年 9 月收治的 68 例接受 PTC 切除术的 PTC 患者,取 PTC 组织为病例组,同时取癌旁正常组织(距癌组织 5 cm 以上)为对照组。收集两组临床病理特征,采用 RT-PCR 及免疫组化法测定 E-cadherin、ZEB1 表达水平,采用多元 Cox 逐步回归分析探讨 PTC 患者的预后影响因素。结果 病例组 E-cadherin mRNA 表达水平低于对照组,ZEB1 mRNA 表达水平高于对照组($P < 0.05$)。病例组 E-cadherin 蛋白表达评分、蛋白表达阳性率低于对照组,ZEB1 蛋白表达评分、蛋白表达阳性率高于对照组($P < 0.05$)。E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况在不同肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、肿瘤复发情况患者之间差异有统计学意义($P < 0.05$),且当肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、肿瘤复发时,E-cadherin 蛋白表达阳性率越低,ZEB1 蛋白表达阳性率越高,而 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况在 < 50 岁和 ≥ 50 岁患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。E-cadherin 阳性组、ZEB1 阴性组 3 年生存率升高、生存期延长($P < 0.05$)。E-cadherin 蛋白表达阳性($HR = 0.54, 95\% CI: 0.34 \sim 0.86$)和 ZEB1 蛋白表达阴性($HR = 0.61, 95\% CI: 0.46 \sim 0.81$)为 PTC 患者预后的独立保护因素($P < 0.05$)。结论 PTC 组织中 E-cadherin 表达水平降低、ZEB1 表达水平升高;PTC 临床病理特征对 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况有影响;E-cadherin 蛋白表达阳性、ZEB1 蛋白表达阴性的 PTC 患者能获得较好的预后。

关键词:甲状腺乳头状癌; E-钙黏着蛋白; 锌指结合蛋白 1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.020 **中图法分类号:**R736.1

文章编号:1673-4130(2021)22-2781-06

文献标志码:A

Expression of E-cadherin and ZEB1 in papillary thyroid carcinoma tissue and its correlation with clinicopathological features and prognosis

FU Jing, ZHANG Yan, LIU Annan, YANG Shuwen, CAO Suyan, SUN Xue, FANG Jing

Special Needs Medical Department, Beijing Hospital/National Geriatrics Center, Beijing 100730, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of E-cadherin and zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1) in papillary thyroid carcinoma (PTC) tissue and its correlation with clinicopathological features and prognosis. **Methods** A total of 68 patients with PTC in the hospital from June 2014 to September 2017 were selected. PTC tissues were taken as the case group, and the normal tissues more than 5 cm away from the PTC tissues were taken as the control group. The clinicopathological features of the two groups were collected, and the expression levels of E-cadherin and ZEB1 were detected by RT-PCR and immunohistochemistry. Multivariate Cox regression analysis was used to explore the prognostic factors of PTC. **Results** The expression level of E-cadherin mRNA in the case group was lower than that in the control group, and the expression level of ZEB1 mRNA in the case group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The expression score and positive rate of E-cadherin protein in the case group were lower than those in the control group, while the expression score and positive rate of ZEB1 protein in the case group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The expression of E-cadherin protein was significantly affected by tumor maximum diameter, TNM stage, depth of invasion, lymph node metastasis and recurrence ($P < 0.05$), and the positive rate of E-cadherin protein was lower and the positive rate of ZEB1 protein was higher in patients with tumor maximum diameter ≥ 5 cm, higher TNM stage, deeper invasion depth, lymphatic vascular space infiltration, lymph

作者简介:付静,女,主治医师,主要从事内科学、全科医学相关研究。

本文引用格式:付静,张晏,刘安楠,等.甲状腺乳头状癌组织中 E-cadherin、ZEB1 表达水平与临床病理特征和预后的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(22):2781-2785.

node metastasis or recurrence, but whether the age was over 50 years old had no effect on the expression of E-cadherin and ZEB1 protein ($P > 0.05$). The 3-year survival rate and survival time of E-cadherin positive group and ZEB1 negative group were significantly increased ($P < 0.05$). Positive expression of E-cadherin protein ($HR = 0.54, 95\% CI: 0.34 - 0.86$) and negative expression of ZEB1 protein ($HR = 0.61, 95\% CI: 0.46 - 0.81$) were independent protective factors for the prognosis of patients with PTC ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of E-cadherin in PTC tissue is decreased and the level of ZEB1 is increased. The expression of E-cadherin and ZEB1 protein are significantly affected by the clinicopathological characteristics of PTC. The patients with positive expression of E-cadherin protein or negative expression of ZEB1 protein can obtain better prognosis.

Key words: papillary thyroid carcinoma; E-cadherin; zinc finger E-box-binding homeobox 1; prognosis

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤,甲状腺乳头状癌(PTC)是其中最常见的亚型,占有甲状腺癌的 30%^[1]。PTC 预后较好,但也可侵袭淋巴系统、血液系统,约 40% 的 PTC 患者可能出现同侧区域淋巴结转移^[2-3]。目前的治疗方法包括外科甲状腺切除术,放射性碘(RAI)消融治疗等^[4]。钙黏着蛋白(钙依赖性细胞黏附分子)参与维持组织上皮结构,对胚胎发育和正常组织结构的维持具有重要作用^[5-6]。E-钙黏着蛋白(E-cadherin)是一种黏附分子,通常在多类癌症(如乳腺癌和结肠直肠癌)中过表达,并被认为是上皮-间质转化(EMT)的诱导剂,在癌症侵袭和转移的早期阶段起重要作用^[7]。锌指结合蛋白 1(ZEB1)是一种含锌指的转录因子,可以下调 E-cadherin 的表达并上调 N-钙黏着蛋白的表达,这与癌症的发生、发展有关^[8]。最近的研究报道,通过抑制 E-cadherin 转录表达,ZEB1 可以触发 EMT 进程,使上皮细胞从原始位置迁移并形成中胚层和神经原位癌组织,这与肿瘤侵袭性进展有关^[9]。本研究拟探讨 PTC 组织中 E-cadherin、ZEB1 表达水平与临床病理特征和预后的关系,为 PTC 的诊断及治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 6 月至 2017 年 9 月收治的 68 例 PTC 患者作为研究对象,其中男 30 例,女 38 例,平均年龄(59.33 ± 15.36)岁,平均体质指数(BMI)为(24.69 ± 3.25) kg/m^2 。所有患者经超声检查及细胞学病理检查确诊,均在本院接受了 PTC 切除术,且均未接受术前化疗。取 PTC 患者癌组织为病例组,同时取癌旁正常组织(距癌组织 5 cm 以上)为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床病理特征收集 收集研究对象的临床病理特征,包括年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、肿瘤复发情况。

1.2.2 E-cadherin、ZEB1 mRNA 表达水平检测 使用 Trizol 试剂(美国 Life Technologies 公司)提取总 RNA。为定量 E-cadherin、ZEB1 水平,使用 TaqMan miRNA 逆转录试剂盒(美国 Applied Biosystems 公

司)进行逆转录,并使用 TaqMan miRNA 分析(美国 Applied Biosystems 公司)来测量 E-cadherin、ZEB1 的表达。使用 U6 小核 RNA 作为内部对照。通过 SYBR 绿色 PCR 测定法(美国 Qiagen 公司)检测 E-cadherin、ZEB1 mRNA 的表达水平。引物序列如下: E-cadherin, 正向, 5'-GGGAGATCAGAAGGTGATT-3'; 反向, 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。U6 正向, 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'; 反向, 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。ZEB1, 正向, 5'-AGCAGCAAGAAGAACAACAAGGG-3'; 反向, 5'-AGTGACTAATGGCTCTGTGATGGC-3'。GAPDH, 正向, 5'-GAGTCAACGGATTTGGTTCGT-TG-3'; 反向, 5'-CCTGGAAGATGGTGTGATGGGATT-3'。荧光定量 PCR 条件: 50 °C 10 min, 92 °C 60 s, 94 °C 5 s, 60 °C 30 s, 共 60 个循环。

1.2.3 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达水平检测 免疫组织化学(IHC): 将福尔马林固定和石蜡包埋的标本切片(5 μm 厚)用二甲苯脱蜡,并按乙醇 100%、95%、70%、50% 和 30% 的降序水化。将载玻片浸入 0.01 mol/L 柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0)中,然后在微波炉中煮沸 10 min,以进行热诱导的抗原修复。将切片用 10% 的正常山羊血清在室温下封闭,非特异性结合 30 min。随后将切片与上述兔抗 E-cadherin、ZEB1 一抗(1:200; 英国 Abcam 公司)在 4 °C 孵育过夜,随后将玻片与过氧化物酶(HRP)偶联抗兔 IgG 二抗孵育在室温下放置 30 min,最后将切片在室温下使用 3,3'-二氨基联苯胺染色 10 s 至 1 min,然后用 0.5% 苏木精复染,在室温下放置 1 s。随后,将载玻片脱水并固定。IHC 染色由本院病理科的两名病理医师独立评分。在光学显微镜(德国 Carl Zeiss AG 公司)下,以 200 放大倍数在每个样品的 5 个视野中评估免疫染色。细胞内棕色染色的存在被认为是 E-cadherin、ZEB1 的阳性染色。代表阳性细胞百分比的得分如下: 0 分, $\leq 5\%$; 1 分, $> 5\% \sim 20\%$; 2 分, $> 20\% \sim 50\%$; 3 分, $> 50\%$ 。染色强度评分如下: 0 分, 阴性染色; 1 分, 染色力弱; 2 分, 中度染色; 3 分, 染色力强。将两个评分的乘积用作总染色评分。

1.3 随访 随访方式为电话及门诊联合随访,内容主要为术后生存状况,随访开始日期为出院日期,结

束日期为 2019 年 12 月 1 日。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Z 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多元 Cox 逐步回归进行危险因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 E-cadherin、ZEB1 mRNA 表达水平比较 病例组 E-cadherin mRNA 表达水平低于对照组, ZEB1 mRNA 表达水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况比较 病例组 E-cadherin 蛋白表达评分、阳性率低于对照组 ($P < 0.05$); ZEB1 蛋白表达评分、阳性率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 不同临床病理特征对 E-cadherin、ZEB1 蛋白表

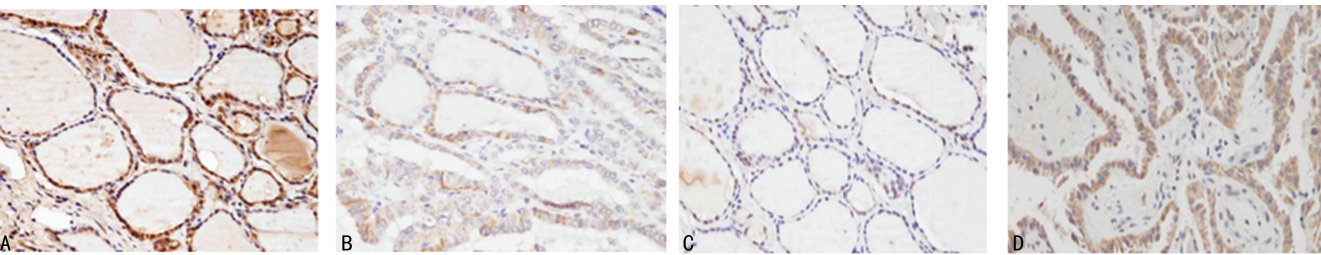
达的影响 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况在不同肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、肿瘤复发情况患者之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且当肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、肿瘤复发时, E-cadherin 蛋白表达阳性率越低, ZEB1 蛋白表达阳性率越高。而 PTC 组织 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况在 < 50 岁和 ≥ 50 岁患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 两组 ZEB1、E-cadherin mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	E-cadherin mRNA	ZEB1 mRNA
对照组	68	4.33 ± 0.36	0.99 ± 0.10
病例组	68	1.21 ± 0.31	4.36 ± 0.24
<i>t</i>		9.541	12.365
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 对照组、病例组中 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况比较

组别	<i>n</i>	E-cadherin 蛋白 表达评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	E-cadherin 蛋白表达 [$n(\%)$]		ZEB1 蛋白 表达评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	ZEB1 蛋白表达 [$n(\%)$]	
			阳性	阴性		阳性	阴性
对照组	68	2.45 ± 0.15	51(75.0)	17(25.0)	0.43 ± 0.13	3(4.4)	65(95.6)
病例组	68	0.96 ± 0.19	17(25.0)	51(75.0)	2.42 ± 0.32	53(77.9)	15(22.1)
<i>t/\chi^2</i>		14.656		118.365	24.090		151.763
<i>P</i>		<0.001		<0.001	<0.001		<0.001



注: A、B 为 E-cadherin 蛋白在对照组、病例组中的表达情况; C、D 为 ZEB1 蛋白在对照组、病例组中的表达情况。

图 1 E-cadherin、ZEB1 蛋白在对照组、病例组中的表达情况 (HE 染色, $\times 200$)

表 3 不同临床病理特征对 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达的影响 [$n(\%)$]

临床病理特征	<i>n</i>	E-cadherin 蛋白表达		χ^2	<i>P</i>	ZEB1 蛋白表达		χ^2	<i>P</i>
		阳性	阴性			阳性	阴性		
年龄(岁)									
<50	15	4(26.7)	11(73.3)	1.324	0.326	10(66.7)	5(33.3)	0.997	0.474
≥ 50	53	13(24.5)	40(75.5)			43(81.1)	10(18.9)		
肿瘤最大径(cm)									
<5	30	15(50.0)	15(50.0)	13.632	<0.001	21(70.0)	9(30.0)	12.589	<0.001
≥ 5	38	2(5.3)	36(94.7)			32(84.2)	6(15.8)		
TNM 分期									
I ~ II 期	31	15(48.4)	16(51.6)	14.524	<0.001	23(74.2)	8(25.8)	12.547	<0.001

续表 3 不同临床病理特征对 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达的影响[n(%)]

临床病理特征	n	E-cadherin 蛋白表达		χ^2	P	ZEB1 蛋白表达		χ^2	P
		阳性	阴性			阳性	阴性		
Ⅲ~Ⅳ期	37	2(5.4)	35(94.6)			30(81.1)	7(18.9)		
浸润深度(cm)									
无浸润	24	12(50.0)	12(50.0)	15.521	<0.001	15(62.5)	9(37.5)	13.987	<0.001
浸润<6	25	4(16.0)	21(84.0)			21(84.0)	4(16.0)		
浸润≥6	19	1(5.3)	18(94.7)			17(89.5)	2(10.5)		
淋巴血管间隙浸润									
无	26	15(57.7)	11(42.3)	18.654	<0.001	12(46.2)	14(53.8)	15.587	<0.001
有	42	2(4.8)	40(95.2)			41(97.6)	1(2.4)		
淋巴结转移									
无	39	14(35.9)	25(64.1)	13.547	<0.001	26(66.7)	13(33.3)	14.548	<0.001
有	29	3(10.3)	26(89.7)			27(93.1)	2(6.9)		
复发									
无	37	15(40.5)	22(59.5)	9.998	<0.001	15(40.5)	22(59.5)	14.548	<0.001
有	31	2(6.5)	29(93.5)			28(90.3)	3(9.7)		

2.4 不同 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达水平患者预后比较 与 E-cadherin 阴性组比较, E-cadherin 阳性组 3 年生存率升高及生存期延长; 与 ZEB1 阳性组比较, ZEB1 阴性组 3 年生存率升高、生存期延长, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 PTC 患者预后影响因素分析 将 PTC 患者的年龄、肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、E-cadherin 和 ZEB1 蛋白表达情

况等变量纳入多元 Cox 逐步回归分析, 结果显示年龄 ≥ 50 岁($HR=1.57, 95\%CI: 1.16\sim 2.13$)和 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期($HR=2.07, 95\%CI: 1.26\sim 3.41$)为 PTC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$), E-cadherin 蛋白阳性($HR=0.54, 95\%CI: 0.34\sim 0.86$)和 ZEB1 蛋白阴性($HR=0.61, 95\%CI: 0.46\sim 0.81$)为 PTC 患者预后的独立保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 不同 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达水平患者预后比较

组别	n	3 年生存率[n(%)]	χ^2	P	生存期[M(P_{25}, P_{75}), 月]	Z	P
E-cadherin 阳性组	17	15(88.2)	21.636	<0.001	32.7(30.8, 37.3)	17.963	<0.001
E-cadherin 阴性组	51	20(39.2)			21.8(19.5, 25.4)		
ZEB1 阳性组	53	22(41.5)	25.696	<0.001	21.3(17.6, 26.4)	18.048	<0.001
ZEB1 阴性组	15	13(86.7)			37.4(33.9, 45.8)		

表 5 PTC 患者预后影响因素 Cox 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	HR(95%CI)
年龄 ≥ 50 岁 vs. <50 岁	0.453	0.154	15.243	<0.001	1.57(1.16~2.13)
Ⅲ~Ⅳ期 vs. Ⅰ~Ⅱ期	0.730	0.253	17.256	<0.001	2.07(1.26~3.41)
E-cadherin 蛋白阳性 vs. 阴性	-0.613	0.236	18.315	<0.001	0.54(0.34~0.86)
ZEB1 蛋白阴性 vs. 阳性	-0.498	0.145	16.325	<0.001	0.61(0.46~0.81)

3 讨 论

甲状腺癌起源于滤泡上皮细胞, 由多种恶性表型组成, 包括未分化、低分化和高分化的甲状腺癌, 高分化甲状腺癌分为两类: 滤泡性甲状腺癌和 PTC^[10]。PTC 的典型治疗策略是外科手术辅以术后甲状腺激素抑制治疗和 RAI 消融治疗, 但患者如果对这种治疗

模式反应率低, 其生存率不高。因此, 寻找 PTC 临床病理特征的敏感标志物对于 PTC 治疗策略的制订意义重大。

本研究结果显示, 病例组 E-cadherin mRNA 表达、蛋白表达评分、蛋白表达阳性率低于对照组, ZEB1 mRNA 表达、蛋白表达评分、蛋白表达阳性率

高于对照组,提示 PTC 组织中 E-cadherin 表达水平降低、ZEB1 表达水平升高。E-cadherin 属于钙黏着蛋白家族,其主要成分是单链跨膜糖蛋白。E-cadherin 可能与 β -连环蛋白(β -catenin)相互作用形成 cadherin/catenin 复合物,以维持上皮细胞的结构和功能^[11-12]。同时,E-cadherin 表达的下调也参与了 EMT 过程以及肿瘤细胞的浸润和转移^[13]。

ZEB1 在多种类型上皮癌中过表达,包括肝细胞癌、前列腺癌、胰腺癌和肺癌等,其表达失调与癌症患者的不良结局有关;通过诱导 EMT 过程,ZEB1 能促进癌细胞的转移,并可能赋予癌细胞抗化学性和干性^[14]。对其他癌症的研究还表明,E-cadherin 可以通过直接抑制 ZEB1 的转录来削弱癌细胞之间的黏附特性,从而导致乳腺癌的浸润和转移^[15]。本研究结果显示,PTC 组织中 E-cadherin 表达水平降低、ZEB1 表达水平升高,与既往研究结果一致。

进一步分析不同临床病理特征对 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达的影响发现,E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况在不同肿瘤最大径、TNM 分期、浸润深度、淋巴血管间隙浸润、淋巴结转移、肿瘤复发情况患者之间差异有统计学意义($P < 0.05$),且当肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期越高、浸润深度越深、有淋巴血管间隙浸润、有淋巴结转移、肿瘤复发时,E-cadherin 蛋白阳性表达率越低,ZEB1 蛋白阳性表达率越高($P < 0.05$),提示 ZEB1 有促进 PTC 侵袭、转移的作用,而 E-cadherin 对 PTC 则具有抑制作用。多项细胞学研究结果显示,下调 ZEB1 的表达可逆转耐药性肺癌的 EMT 过程,使用 I 类组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 Mo-cetinostat 干扰 ZEB1 功能会上调 miR-203 的水平,诱导癌细胞对化疗敏感^[16-17]。同时,由沙利霉素引起的 ZEB1 表达下调降低了套细胞淋巴瘤细胞对吉西他滨、阿糖胞苷和阿霉素的细胞毒性作用的抵抗力^[18]。这些证据表明 ZEB1 具有促癌作用。E-cadherin 调节癌细胞的侵袭和转移,并已被确定为多种类型肿瘤的非侵袭性生物标志物^[19]。在肺癌患者中测得 E-cadherin 水平明显降低,E-cadherin 的失调可能对肺癌的诊断很有价值^[20]。此外,E-cadherin 能促进肝癌细胞的生长和迁移,较高水平的 E-cadherin 与肝癌的侵袭性有关。既往研究表明,E-cadherin 能靶向作用于某些致癌基因或肿瘤抑制因子,例如 E-cadherin 通过调节激活转录因子 2 抑制肺癌的发展,通过调节雌激素受体 α 和自噬增加乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性,与本研究结果一致^[21-22]。PTC 患者预后因素分析显示,E-cadherin 阳性组、ZEB1 阴性组 3 年生存率升高、生存期延长,说明 E-cadherin 蛋白表达阳性,ZEB1 蛋白表达阴性的 PTC 患者能获得较好的预后。

综上所述,PTC 组织中 E-cadherin 表达水平降低、ZEB1 表达水平升高;PTC 的临床病理特征会影响 E-cadherin、ZEB1 蛋白表达情况;E-cadherin 蛋白

表达阳性、ZEB1 蛋白表达阴性的 PTC 患者能获得较好的预后。

参考文献

- [1] ZHANG J, FU C, CUI K, et al. Papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion: a case report [J]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98(38): e17033.
- [2] VUONG H G, ODATE T, DUONG U N P, et al. Prognostic importance of solid variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Head Neck*, 2018, 40(7): 1588-1597.
- [3] YAN B, HOU Y, CHEN D, et al. Risk factors for contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2018, 59: 90-98.
- [4] FILETTI S, DURANTE C, HARTL D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up⁺ [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856-1883.
- [5] 王艳, 郑末, 王硕莹, 等. 非小细胞肺癌组织中上皮钙黏着蛋白, 黏蛋白 1, PINCH mRNA 的表达变化及其临床意义 [J]. *山东医药*, 2020, 60(6): 61-64.
- [6] 魏伟, 杨明州, 王海波, 等. 膀胱出口梗阻缺氧诱导因子诱导上皮钙粘蛋白胶原转化与逼尿肌功能相关性的研究 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(6): 976-978.
- [7] LEE J Y, LEE K M, LEE D H, et al. Association of low-dose exposure to persistent organic pollutants with E-cadherin promoter methylation in healthy Koreans [J]. *Biomarkers*, 2018, 23(3): 293-298.
- [8] YE C, HU Y, WANG J. MicroRNA-377 targets zinc finger E-box-binding homeobox 2 to inhibit cell proliferation and invasion of cervical cancer [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 183-192.
- [9] JAHAN F, LANDRY N, RATTAN S, et al. The functional role of zinc finger E box-binding homeobox 2 (ZEB2) in promoting cardiac fibroblast activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 417-419.
- [10] WEEKS K S, KAHL A R, LYNCH C F, et al. Racial/ethnic differences in thyroid cancer incidence in the United States, 2007-2014 [J]. *Cancer*, 2018, 124(7): 1483-1491.
- [11] SUN T, JIAO L, WANG Y, et al. SIRT1 induces epithelial-mesenchymal transition by promoting autophagic degradation of E-cadherin in melanoma cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 136.
- [12] JAVAD Y, ALI G M, ELAHE J H, et al. The role of e-cadherin as a prognostic biomarker in head and neck squamous carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(5): 523-535.
- [13] CHEN P, LIU H, HOU A, et al. Prognostic significance of zinc finger E-box-binding homeobox family in glioblastoma [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1145-1151.
- [14] JIANG Y, YAN L, XIA L, et al. Zinc (下转第 2790 页)

- al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [8] EHLENBACH W J, SONNEN J A, MONTINE T J, et al. Association between sepsis and microvascular brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(11):1531-1538.
- [9] SONNEVILLE R, DE MONTMOLLIN E, POUJADE J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(8):1075-1084.
- [10] SHULYATNIKOVA T, VERKHRATSKY A. Astroglia in sepsis associated encephalopathy [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(1): 83-99.
- [11] BHANDARI B, CUNNINGHAM J. The role of brain natriuretic peptide as a prognostic marker for sepsis[J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e8954.
- [12] HUGHES C G, PANDHARIPANDE P P, THOMPSON J L, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier injury as risk factors for delirium in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(2): e809-e817.
- [13] CUSTODERO C, WU Q, GHITA G L, et al. Prognostic value of NT-proBNP levels in the acute phase of sepsis on lower long-term physical function and muscle strength in sepsis survivors[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 230.
- [14] WU L, FENG Q, AI M L, et al. The dynamic change of serum S100 β levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7718.
- [15] MICHETTI F, D'AMBROSI N, TOESCA A, et al. The S100 β story: from biomarker to active factor in neural injury[J]. *J Neurochem*, 2019, 148(2): 168-187.
- [16] YANG R, CHEN W, LU Y, et al. Dioscin relieves endotoxemia induced acute neuro-inflammation and protect neurogenesis via improving 5-HT metabolism [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 40035.
- [17] ERIKSON K, ALA-KOKKO T I, KOSKENKARI J, et al. Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(1): 69-73.
- [18] TROCHÉ G, HENRY-LAGARRIGUE M, SOPPELSA F, et al. Tryptophan pathway catabolites (serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, kynurenine) and enzymes (monoamine oxidase and indole amine 2,3 dioxygenase) in patients with septic shock: a prospective observational study versus healthy controls[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(19): e19906.
- [19] ZHANG J, BI J, LIU S, et al. 5-HT drives mortality in sepsis induced by cecal ligation and puncture in mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 20(17): 6374283.
- [20] KAELEBERER M M, BUCHANAN K L, KLEIN M E, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction[J]. *Science*, 2018, 361(8): 5236.
- [21] BELLONO N W, BAYRER J R, LEITCH D B, et al. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways[J]. *Cell*, 2017, 170(1): 185-198.
- [22] 杜转环, 马莉, 甄玲玲, 等. 5-羟色胺在脓毒症中作用机制的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(5): 662-664.

(收稿日期: 2021-02-28 修回日期: 2021-07-03)

(上接第 2785 页)

- finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1) is required for neural differentiation of human embryonic stem cells[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(50): 19317-19329.
- [15] WANG Y, LI Y. MiR-146 promotes HBV replication and expression by targeting ZEB2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 576-582.
- [16] SAHANA J, NASSEF M Z, WEHLAND M, et al. Decreased E-cadherin in MCF7 human breast cancer cells forming multicellular spheroids exposed to simulated microgravity. [J]. *Proteomics*, 2018, 18(13): e1800015.
- [17] ZENG J, CAI X, HAO X, et al. lncRNA FUNDC2P4 down-regulation promotes epithelial-mesenchymal transition by reducing E-cadherin expression in residual hepatocellular carcinoma after insufficient radiofrequency ablation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(6): 802-811.
- [18] ZHAO L, LIU Y, ZHANG J, et al. lncRNA SNHG14/miR-5590-3p/ZEB1 positive feedback loop promoted diffuse large B cell lymphoma progression and immune evasion through regulating PD-1/PD-L1 checkpoint[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 731.
- [19] MENDONSA A M, NA T Y, GUMBINER B M. E-cadherin in contact inhibition and cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(35): 4769-4780.
- [20] SHU J, WANG L, HAN F, et al. BTBD7 downregulates E-cadherin and promotes epithelial-mesenchymal transition in lung cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5937635.
- [21] MANSHOURI R, COYAUD E, KUNDU S T, et al. ZEB1/NuRD complex suppresses TBC1D2b to stimulate E-cadherin internalization and promote metastasis in lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5125.
- [22] PADMANABAN V, KROL I, SUHAIL Y, et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer[J]. *Nature*, 2019, 573(7774): 439-444.

(收稿日期: 2021-02-12 修回日期: 2021-07-12)