

甲状腺乳头状癌组织中 galectin-3 与 miR-375 水平表达意义及相关性研究

刘 星, 霍占江 (张家口市第一医院普通外科, 河北张家口 075000)

摘要:目的 探索甲状腺乳头状癌组织中半乳糖凝集素 (galectin) -3 与微小 RNA (micro RNA, miRNA) -375 水平表达意义及相关性。方法 选取 2014 年 5 月 ~ 2018 年 9 月于张家口市第一医院普通外科接受手术治疗的 87 例甲状腺乳头状癌患者作为研究对象, 收集其甲状腺癌组织及对应的癌旁组织标本。通过实时荧光定量反应 (real time polymerase chain reaction, RT-PCR) 检测 galectin-3 和 miR-375 在各个组织中的表达情况, 分析二者的表达关系及其与临床病理特征的相关性。此外, 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测入院时患者血清 galectin-3 水平, 采用 RT-PCR 法检测血清 miR-375 水平, 通过 Kaplan-Meier 生存曲线评估血清 galectin-3 与 miR-375 表达对甲状腺乳头状癌病人预后的影响。结果 与癌旁组织相比, galectin-3 在甲状腺乳头状癌中表达上调 (1.77 ± 0.48 vs 0.57 ± 0.16), 差异有统计学意义 ($t=22.122$, $P < 0.001$); 而 miR-375 在癌组织中的表达水平下调 (1.34 ± 0.39 vs 2.12 ± 0.62), 差异有统计学意义 ($t=9.933$, $P < 0.05$)。galectin-3 表达与肿瘤大小、包膜侵犯、血管浸润、淋巴结转移有关 ($\chi^2=9.936 \sim 20.028$, 均 $P < 0.05$); miR-375 表达与肿瘤大小、血管浸润有关 ($\chi^2=12.590, 6.403$, 均 $P < 0.05$)。血清 galectin-3 与 miR-375 表达水平呈负相关 ($r=-0.487$, $P < 0.001$)。血清 galectin-3 高表达者三年总体生存期 (overall survival, OS) 低于低表达者 (71.7% vs 93.3%), 差异有统计学意义 (Log-rank=7.493, $P=0.001$); miR-375 高表达患者的三年 OS 高于低表达者 (93.3% vs 73.9%), 差异有统计学意义 (Log-rank=7.021, $P=0.001$)。结论 galectin-3 在甲状腺乳头状癌组织中表达升高, miR-375 在甲状腺乳头状癌组织中表达降低, 二者共同参与甲状腺乳头状癌的发生发展, 对预后具有一定影响。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 半乳糖凝集素 3; 微小核糖核酸 -375

中图分类号: R736.1; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 01-049-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.010

Expression Significance and Correlation of galectin-3 and miR-375 in Papillary Thyroid Carcinoma Tissue

LIU Xing, HUO Zhan-jiang

(Department of General Surgery, the First Hospital of Zhangjiakou City, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: Objective To explore the expression significance and correlation of galectin-3 and micro RNA (miR)-375 levels in papillary thyroid carcinoma tissue. **Methods** 87 patients treated in Department of General Surgery, the First Hospital of Zhangjiakou City from May 2014 to September 2018 were selected as research subjects, and their thyroid cancer tissue and corresponding adjacent cancer tissue specimens were collected. Real-time PCR was performed to investigate the the expression levels of galectin-3 and miR-375 in 87 pairs samples of papillary thyroid carcinoma, and the relationship between galectin-3 and miR-375 expression was analyzed and their relevance to clinicopathologic characteristics of patients with papillary thyroid carcinoma was assessed. Furthermore, serum galectin-3 levels at admission were measured by the enzyme-linked immunosorbent method, and the serum miR-375 levels were measured by RT-PCR. Kaplan-Meier curves were plotted to evaluate the impact of serum galectin-3 and miR-375 expression on the prognosis of papillary thyroid carcinoma patients. **Results** Compared with adjacent normal tissues, the expression level of galectin-3 was elevated in thyroid cancer tissues (1.77 ± 0.48 vs 0.57 ± 0.16), the difference was statistically significant ($t=22.122$, $P < 0.001$), but the expression level of miR-375 was reduced (1.34 ± 0.39 vs 2.12 ± 0.62), and the difference was statistically significant ($t=9.933$, $P < 0.05$). Galectin-3 expression was associated with tumor size, capsule invasion, vascular invasion, and lymph node metastasis ($\chi^2=9.936 \sim 20.028$, all $P < 0.05$). The miR-375 expression was related with tumor size and vascular invasion ($\chi^2=12.590, 6.403$, all $P < 0.05$). There was a significant negative correlation between galectin-3 and miR-375 expression in thyroid carcinoma tissues ($r=-0.487$,

基金项目: 张家口市重点研发计划项目 (项目编号: 1921086D)。

作者简介: 刘星 (1980-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 普通外科学, E-mail: pking673@163.com。

$P < 0.001$). Three-year overall survival (overall survival, OS) was lower in the high serum galectin-3 expression than in the low expression patients (71.7% vs 93.3%), and the difference was statistically significant (Log-rank=7.493, $P=0.001$), and the 3-year OS of patients with high miR-375 expression was higher than low expression (93.3% vs 73.9%), and the difference was statistically significant (Log-rank=7.021, $P=0.001$). **Conclusion** Galectin-3 and miR-375 expression were significantly dysregulated in papillary thyroid carcinoma tissues, and they might be useful biomarkers for the clinical diagnosis and prognostic assessment of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; galectin-3; miR-375

甲状腺乳头状癌是甲状腺肿瘤中最常见的病理类型, 尽管其整体预后较好, 但仍有部分患者早期即出现肿瘤局部进展^[1]。甲状腺乳头状癌发病机制尚未明确, 临床亦缺乏有价值的分子生物学标志物, 因此, 寻找有价值的分子生物学标志物对于提高甲状腺乳头状癌诊断准确率、评估病人预后具有重要的意义。作为半乳糖凝集素家族中的重要一员, 半乳糖凝集素 (galectin) -3 被报道参与了包括肿瘤增殖、分化、侵袭、迁移及新生血管形成在内的多个肿瘤发生发展的重要环节^[2-3]。在甲状腺疾病中, 已证实 galectin-3 在鉴别良恶性甲状腺结节方面具有较高的诊断价值, 但很少有研究报道 galectin-3 表达在甲状腺乳头状癌疾病中的应用价值^[4-5]。微小核糖核酸 (miRNA) 是一类小分子非编码单链 RNA, 可参与细胞生理病理过程, 多种 miRNA 与恶性肿瘤等疾病的发生发展密切相关^[6]。miR-375 作为 miRNA 的一员, 有细胞研究发现, 过表达 miR-375 可抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 起到抗凋亡作用^[7]。鉴于此, 本研究主要通过检测 galectin-3 与 miR-375 在甲状腺乳头状癌组织及血清中的表达, 初步探索其在甲状腺乳头状癌中检测的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 5 月 ~ 2018 年 9 月期间于张家口市第一医院普通外科接受手术治疗并经组织病理学诊断为甲状腺乳头状癌的 87 例病人作为研究对象, 收集其甲状腺癌组织及对应的癌旁组织标本。所有病人的临床病理信息完整, 术前均未接受过手术、放化疗等治疗, 且不存在其他系统来源的恶性肿瘤。其中, 男性 50 例, 女性 37 例, 年龄 50.9 ± 14.4 (22 ~ 82) 岁。全组病人淋巴结转移率为 24.1% (21/87), 12 例 (13.8%) 病人出现血管侵犯, 39 例病人 (44.8%) 存在包膜浸润, 39 例病人 (44.8%) 同时存在多发病灶; 根据肿瘤 TNM 分期, I ~ II 期者为 60 例, III ~ IV 期者为 27 例。本研究的开展已获得我院伦理委员会批准并取得患者或其家属的知情同意。

1.2 仪器与试剂 Spectronic200 分光光度计 (美国 Thermo Scientific 公司), ABI 9700 型 PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司), Trizol 试剂 (日本 Takara 公司),

Mir-X miRNA First-strand synthesis kit 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司), Galectin-3 酶联免疫吸附试剂盒 (南京森贝伽生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 甲状腺乳头状癌及其癌旁组织 galectin-3, miR-375 表达水平检测: 将肿瘤组织剪碎研磨后, 加入 Trizol 试剂及氯仿提取甲状腺癌和癌旁组织的总 RNA。通过分光光度计测定 RNA 在 260nm 和 280nm 下的吸光度值 (A 值), 计算 RNA 的浓度与纯度。按照 Mir-X miRNA First-strand synthesis kit 试剂盒说明书依次完成聚腺苷酸化及逆转录反应, 以获取的组织 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。反应体系为 $10 \mu\text{l}$, 反应条件为 37°C 恒温, 60min; 85°C 5min, 随后加入去离子水稀释至 $100 \mu\text{l}$ 备用。在 $25 \mu\text{l}$ 的反应体系下, 以 95°C , 10s 预变性; 95°C , 5s 后 60°C , 20s, 共计 40 个循环作为反应条件, 进行实时荧光定量 (real time polymerase chain reaction, RT-PCR) 反应。结果以 U6 作为内源性参照, 通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 galectin-3 与 miR-375 在甲状腺乳头状癌及其癌旁组织的相对表达量。

1.3.2 患者血清 galectin-3, miR-375 检测: 患者入院后抽取 2ml 空腹静脉血, 离心后获取血清, 采用酶联免疫吸附法测定血清 galectin-3 水平。血清 miR-375 检测样本为血清中获取的 cDNA, 方法同 1.3.1。均以中位数水平划分高低表达组, \geq 中位数为高表达组, $<$ 中位数为低表达组。

1.3.3 患者随访: 对于接受手术治疗后的甲状腺乳头状癌病人, 我们通过电话及查阅病例等方式对病人进行随访, 随访间隔为每 6 个月一次, 末次随访时间截至 2019 年 5 月, 无失访病例。总体生存期 (overall survival, OS) 定义为病人自出院后至术后任何原因导致死亡的时间。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件对相关数据进行处理及统计学分析, 计数资料以百分比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, 存在理论频数 < 5 , 采用校正 χ^2 检验; 连续变量以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用配对 t 检验分别对癌与癌旁组织中 galectin-3, miR-375 的表达差异进行比较。Pearson 相关分析用以评估 galectin-3 与 miR-375 在甲状腺乳头状癌组织中表达水平的相关性; 采用 Kaplan-Meier 法绘

制生存曲线并计算病人生存率,组间预后差异采用Log-rank 检验进行比较,检验水准 $\alpha = 0.05$,均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺乳头状癌组织中 galectin-3, miR-375 表达变化 galectin-3 在癌组织中的表达水平高于癌旁组织 (1.77 ± 0.48 vs 0.57 ± 0.16),差异具有统计学意义 ($t=22.122$, $P<0.001$),而 miR-375 在

癌组织中的表达水平低于癌旁组织 (1.34 ± 0.39 vs 2.12 ± 0.62),差异具有统计学意义 ($t=9.933$, $P<0.05$)。

2.2 galectin-3, miR-375 表达与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系 见表1。galectin-3 表达与肿瘤大小、包膜侵犯、血管浸润、淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$),miR-375 表达与肿瘤大小、血管浸润有关 (均 $P < 0.05$)。

表1 galectin-3 表达与甲状腺乳头状癌病人临床病理特征的关系 [n (%)]

类 别	<i>n</i>	galectin-3 的表达水平		χ^2	<i>P</i>	miR-375 表达水平		χ^2	<i>P</i>	
		低表达 (<i>n</i> =44)	高表达 (<i>n</i> =43)			低表达 (<i>n</i> =43)	高表达 (<i>n</i> =44)			
年龄 (岁)	≤ 50	39(44.8)	19(43.2)	20(46.5)	0.097	0.755	22(51.2)	17(38.6)	1.380	0.240
	> 50	48(55.2)	25(56.8)	23(53.5)			21(48.8)	27(61.4)		
性别	男	50(57.5)	28(63.6)	22(51.2)	1.384	0.239	21(48.8)	29(65.9)	2.593	0.107
	女	37(42.5)	16(36.4)	21(48.8)			22(51.2)	15(34.1)		
肿瘤大小	≤ 1cm	60(69.0)	40(90.9)	20(46.5)	20.028	<0.001	22(51.2)	38(86.4)	12.590	<0.001
	> 1cm	27(31.0)	4(9.1)	23(53.5)			21(48.8)	6(13.6)		
肿瘤多发	否	48(55.2)	23(52.3)	25(58.1)	0.303	0.582	23(53.5)	25(56.8)	0.097	0.755
	是	39(44.8)	21(47.7)	18(41.9)			20(46.5)	19(43.2)		
包膜侵犯	否	48(55.2)	32(72.7)	16(37.2)	11.093	0.001	21(48.8)	27(61.4)	1.380	0.240
	是	39(44.8)	12(27.3)	27(62.8)			22(51.2)	17(38.6)		
血管浸润	无	75(86.2)	43(97.7)	32(74.4)	9.936	0.002	33(76.7)	42(95.5)	6.403	0.011
	有	12(13.8)	1(2.3)	11(25.6)			10(23.3)	2(4.5)		
淋巴结转移	无	66(75.9)	40(90.9)	26(60.5)	11.007	0.001	30(69.8)	36(81.8)	1.725	0.189
	有	21(24.1)	4(9.1)	17(39.5)			13(30.2)	8(18.2)		
肿瘤分期	I ~ II 期	60(69.0)	34(77.3)	26(60.5)	2.870	0.090	30(69.8)	30(68.2)	0.026	0.873
	III ~ IV 期	27(31.0)	10(22.7)	17(39.5)			13(30.2)	14(31.8)		

2.3 甲状腺乳头状癌患者血清 galectin-3, miR-375 表达水平 患者血清 galectin-3 水平为 25.56 ± 4.90 , 血清 miR-375 水平为 0.33 ± 0.08 , Pearson 相关分析显示,血清 galectin-3 与 miR-375 表达水平呈负相关 ($r=-0.487$, $P<0.001$)。

2.4 血清 galectin-3, miR-375 表达与甲状腺乳头状癌预后的关系 见图1和图2。galectin-3 高表达者三年 OS 低于低表达者 (71.7% vs 93.3%),差异具有统计学意义 (Log-rank=7.493, $P=0.001$),而 miR-375 高表达患者的三年 OS 高于低表达患者 (93.3% vs 73.9%),差异具有统计学意义 (Log-rank=7.021, $P=0.001$)。

3 讨论

在众多分子标志物中,galectin-3 作为区分良恶性甲状腺结节的重要分子标志,在甲状腺癌的

诊断中展示了较高的特异度与灵敏度。本研究 RT-PCR 结果显示,与癌旁组织相比,galectin-3 在甲状腺乳头状癌中的表达水平明显上调,与 PRASAD 等^[8]人研究在甲状腺乳头状癌与非肿瘤性甲状腺病变中的结果相似,说明 galectin-3 的表达上调与甲状腺乳头状癌的发生密切相关。本研究进一步分析 galectin-3 与甲状腺乳头状癌病人的临床病理特征后发现,galectin-3 高表达与肿瘤大小、包膜侵犯、血管浸润及淋巴结转移相关,提示 galectin-3 与甲状腺乳头状癌肿瘤细胞增殖生长、肿瘤细胞迁移转移相关,与陆伟辉等^[9]人的研究部分一致。可能原因是,galectin-3 高度保守的 β -半乳糖苷识别结构域可以通过与其特异性配体相结合,促进细胞异常增殖,影响肿瘤细胞间的黏附功能,进而导致肿瘤发生局部扩散与转移^[10]。此外,我们还发现

galectin-3 高表达病人的预后较低表达者更差,提示 galectin-3 是甲状腺乳头状癌患者预后不佳的分子标志。患者预后与甲状腺癌细胞增殖、迁移能力有关,癌细胞增殖、迁移能力越强,癌症进展越快,而 galectin-3 高表达患者癌细胞增殖能力强,肿瘤直径较大,迁移能力强,淋巴结转移率较高,故预后相对较差。

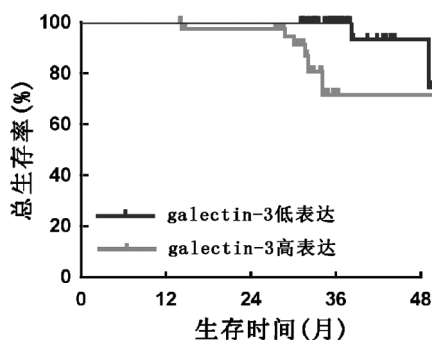


图1 galectin-3 表达与甲状腺乳头状癌预后的关系

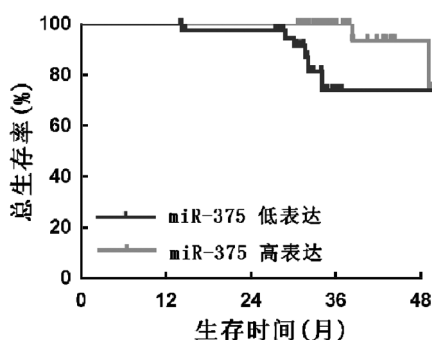


图2 miR-375 表达与甲状腺乳头状癌预后的关系

miRNAs 是一类存在于真核生物的内源性非编码小分子 RNA 序列,既往研究表明,它可以通过调控特定基因 mRNA 表达,参与恶性肿瘤发生发展过程^[11-14]。随着分子生物信息学的发展,越来越多的 miRNAs 被发现与甲状腺癌的发生相关。李桂荣等^[15] 人研究发现,甲状腺乳头状癌组中 miR-221 及 miR-222 相对表达水平明显高于健康对照组,认为 miR-221 及 miR-222 可作为甲状腺乳头状癌相对特异的分子标志物,对甲状腺乳头状癌的临床诊断及治疗有重要作用。miR-375 作为微小 RNA 的一员,WANG 等^[7] 通过细胞实验证实,外源性上调 miR-375 的表达可以显著抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移与侵袭,提示 miR-375 在甲状腺癌的发生发展中扮演着抑癌基因的角色。李建华等^[16] 报道 miR-375 上游 CPG 岛的超甲基化可能是导致 miR-375 在甲状腺癌中呈低表达的原因,进而促进了肿瘤的发生发展。但关于 miR-375 与甲状腺乳头状癌关系的临床研究较少。本研究发现 miR-375 在甲状腺乳头状癌中呈明显低表达,其表达水平与肿瘤大小、血

管浸润及不良预后显著相关,说明与已建立的分子标志物相比,miR-375 在甲状腺乳头状癌的诊断与预后评估中同样具有重要的临床价值,与预期结果一致。此外,miRNAs 在恶性肿瘤发生发展过程中的作用亦在一定程度上取决于其调控特定基因的功能。本研究通过分析 galectin-3 与 miR-375 在甲状腺乳头状癌中表达的关系,初步发现二者表达呈显著负相关。然而,miR-375 与 galectin-3 之间是否存在靶向调控关系,尚需进一步研究证实。

总之,本研究结果表明在甲状腺乳头状癌中 galectin-3 呈明显表达上调,而 miR-375 呈明显表达下调,二者表达呈负相关,并提示病人预后不佳。galectin-3 与 miR-375 可能是甲状腺乳头状癌临床诊断与预后评估潜在的分子标志物,二者是否存在相互作用,还需要进一步探索及研究。

参考文献:

- [1] ZUO Xiaoming, SUN Haiwen, FANG Hong, et al. MiR-4443 targets TRIM14 to suppress metastasis and energy metabolism of papillary thyroid carcinoma (PTC) in vitro[J]. Cell Biology International, 2021, 45(9): 1917-1925.
- [2] NANGIA-MAKKER P, HOGAN V, RAZ A. Galectin-3 and cancer stemness[J]. Glycobiology, 2018, 28(4): 172-181.
- [3] CYMBALUK-PŁOSKA A, GARGULIŃSKA P, KWIATKOWSKI S, et al. Could galectin 3 be a good prognostic factor in endometrial cancer[J]. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2020, 10(9): 635.
- [4] SHANG Peizhong, NAN Runling, WANG Jin, et al. Expression of sialyl lewis X and galectin-3 in papillary thyroid carcinoma and their relationships with invasion and metastasis[J]. Asian Case Reports in Oncology, 2017, 6(4): 33-39.
- [5] 王永斌, 邓智勇, 肖世闻, 等. 分化型甲状腺癌术后抑制状态下血清甲状腺球蛋白水平检测的临床诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 133-134, 138. WANG Yongbin, DENG Zhiyong, XIAO Shiwen, et al. Clinical value of serum non-stimulated thyroglobulin (nS-TG) in differentiated thyroid cancer (DTC) patients in after thyroidectomy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 133-134, 138.
- [6] SEMPERE L F, AZMI A S, MOORE A. MicroRNA-based diagnostic and therapeutic applications in cancer medicine[J]. Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA, 2021, 12(6): e1662.
- [7] WANG Xinzhen, HANG Yakai, LIU Jinbiao, et al. Over-expression of microRNA-375 inhibits papillary thyroid carcinoma cell proliferation and induces cell apoptosis by targeting ERBB2[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2016, 130(2): 78-84.
- [8] PRASAD P A, RAJU K. Diagnostic utility of CK19 and galectin-3 in differentiating papillary thyroid carcinoma from nonneoplastic lesions of thyroid[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2022, 18(3): 644-649.

(下转第 185 页)

- [19] MOHAMAD N V, WONG S K, WAN HASAN W N, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men [J]. *Aging Male*, 2019, 22(2): 129-140.
- [20] COLLINS A B, ZHAO Lei, ZHU Ziwen, et al. Impact of COVID-19 on male fertility [J]. *Urology*, 2022, 164: 33-39.
- [21] YASSIN A, SABSIGH R, AL-ZOUBI R M, et al. Testosterone and COVID-19: An update [J]. *Rev Med Virol*, 2022: e2395. <https://doi.org/10.1002/rmv.2395>.
- [22] ALI BR, ATIYAH S A, YSER H T, et al. The influence of SARS-CoV-2 on semen parameters of infected infertile male in comparison with those that noninfected [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(8): e24568.
- [23] JUNG A, SCHUPPE H C, SCHILL W B. Fever as etiology of temporary infertility in the man [J]. *Hautarzt*, 2001, 52(12):1090-1093.
- [24] PALLOTTI F, ESTEVES S C, FAJA F, et al. COVID-19 and its treatments: lights and shadows on testicular function [J]. *Endocrine*, 2022: 1-9. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03221-6>.
- [25] TEMIZ M Z, DINCER M M, HACIBEY I, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study[J]. *Andrologia*, 2021, 53(2):e13912.
- [26] PAN Yang, WANG Shangren, KANG Jiaqi, et al. Association between generalized anxiety symptoms and semen quality in infertile men: A multicentre study in North China [J]. *Andrologia*, 2022, 54(8):e14449.
- [27] BHONGADE M B, PRASAD S, JILOHA R C, et al. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples [J]. *Andrologia*, 2015, 47(3): 336-342.
- [28] DONDEERS G G G, BOSMANS E, REUMERS J, et al. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test[J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(2):287-296.
- [29] NETO F T, BACH P V, NAJARI B B, et al. Spermatogenesis in humans and its affecting factors [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 59:10-26.
- [30] RUAN Yajun, HU Bintao, LIU Zhuo, et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation [J]. *Andrology*, 2021, 9(1):99-106.
- [31] WANG Meng, HU Juan, HUANG Bo, et al. Investigating the impact of SARS-CoV-2 infection on basic semen parameters and in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 46.
- [32] 马俊娥, 崔湘铎, 刘芮, 等. 新型冠状病毒肺炎患者血浆 CRP、PCT 和 IL-6 水平检测的临床诊断价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5):105-109.
- MA June, CUI Xianghua, LIU Rui, et al. Diagnostic value of determination of plasma CRP, PCT and IL-6 levels in patients with COVID-19 [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(5): 105-109.
- [33] 闫美田, 郑雨桐, 孙艳美, 等. 新型冠状病毒肺炎患者血液 CRP、CREA、ALB、IL-6 水平检测对疾病预后的应用价值分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(5):106-109.
- YAN Meitian, ZHENG Yutong, SUN Yanmei, et al. Analysis of the value of detection of blood CRP, CREA, ALB and IL-6 level in patients with new coronavirus pneumonia to the prognosis of the disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(5):106-109.
- [34] GLAZER C H, EISENBERG M L, TØTTENBORG S S, et al. Male factor infertility and risk of death: a nationwide record-linkage study[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(11):2266-2273.

收稿日期: 2022-10-28

修回日期: 2022-11-20

(上接第52页)

- [9] 陆伟辉, 王聪, 李宸, 等. Galectin-3 促进甲状腺乳头状癌细胞转移机制的研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(10): 775-781.
- LU Weihui, WANG Cong, LI Chen, et al. The role of Galectin-3 in promoting metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. *China Oncology*, 2017, 27(10):775-781.
- [10] ZHENG Jiaojiao, LU Weihui, WANG Cong, et al. Galectin-3 induced by hypoxia promotes cell migration in thyroid cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101475-101488.
- [11] NIE F R, LI Q X, WEI H F, et al. MiR-326 inhibits the progression of papillary thyroid carcinoma by targeting MAPK1 and ERBB4[J]. *Neoplasia*, 2020, 67(3): 604-613.
- [12] ZOU Xuan, GAO Feng, WANG Zhiyan, et al. A three-microRNA panel in serum as novel biomarker for papillary thyroid carcinoma diagnosis[J]. *Chinese Medical Journal*, 2020, 133(21): 2543-2551.
- [13] 杨永德, 周焱琳. 浸润性乳腺癌组织中 miRNA-206 表达与临床病理及预后的关系 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(4): 45-48.
- YANG Yongde, ZHOU Yanlin. Relationship between expression of miRNA-206 and clinical pathology and prognosis in invasive breast cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(4):45-48.
- [14] YANG S I, CHOI Y S. Expressions of miRNAs in papillary thyroid carcinoma and their associations with the BRAFV600E Mutation and clinicopathological features[J]. *Kosin Medical Journal*, 2020, 35(1): 1-14.
- [15] 李桂荣, 赵清侠, 宋斌, 等. miR-221 与 miR-222 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(1):41-44.
- LI Guirong, ZHAO Qingxia, SONG Bin, et al. Expression of miR-221 and miR-222 in papillary thyroid carcinoma tissues and its clinical significance [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(1):41-44.
- [16] 李建华, 徐鹏飞, 邓真, 等. 微小 RNA-375 在甲状腺乳头状癌组织的表达及其临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(2): 309-312.
- LI Jianhua, XU Pengfei, DENG Zhen, et al. Expression of miR-375 in thyroid papillary carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2020, 37(2):309-312.

收稿日期: 2021-01-11

修回日期: 2022-09-09