

- circulating tumor cells[J]. Cell Oncol (Dordr), 2014, 37(4):235-243.
- [31] MANDAIR D, VESELY C, ENSELL L. A comparison of Cell Collector with Cell Search in patients with neuroendocrine tumours[J]. Endocr Relat Cancer, 2016, 23(1): 29-32.
- [32] LUSTBERG M B, BALASUBRAMANIAN P, MILLER B, et al. Heterogeneous atypical cell populations are present in blood of metastatic breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(2):R23.
- [33] MYUNG J H, PARK S J, WANG A Z. Integration of biomimicry and nanotechnology for significantly improved detection of circulating tumor cells (CTCs) [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018(1):36-47.
- [34] WANG S, ZHANG C, WANG G, et al. Aptamer-mediated transparent-biocompatible nanostructured surfaces for hepatocellular circulating tumor cells enrichment[J]. Theranostics, 2016, 6(11):1877-1886.
- [35] XU W, CAO L, CHEN L. Isolation of circulating tumor cells in patients with hepatocellular carcinoma using a novel cell separation strategy[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(11):3783-3793.
- [36] KALINICH M, BHAN I, KWAN T T. An RNA-based signature enables high specificity detection of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(5):1123-1128.
- [37] LIU Z, GUO W, ZHANG D. Circulating tumor cell detection in hepatocellular carcinoma based on karyoplasmic ratios using imaging flow cytometry[J]. Sci Rep, 2016, 6: 39808.
- [38] OKAJIMA W, KOMATSU S, ICHIKAWA D, et al. Liquid biopsy in patients with hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and cell-free nucleic acids[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(31):5650-5668.
- [39] STEBBING J, HARDING V, URCH C E. The prognostic role of circulating tumor cells in heavily pretreated individuals with a low life expectancy[J]. FUTURE ONCOLOGY, 2014, 10(16):2555-2560.
- [40] SUN Y F, XU Y, YANG X R. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. Hepatology, 2013, 57(4):1458-1468.
- [41] SCHULZE K, GASCH C, STAUFER K, et al. Presence of EpCAM-positive circulating tumor cells as biomarker for systemic disease strongly correlates to survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2013, 133(9):2165-2171.
- [42] LI J, SHI L, ZHANG X, et al. pERK/pAkt phenotyping in circulating tumor cells as a biomarker for sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(3):2646-2659.
- [43] ZHANG Y, ZHANG X, ZHANG J, et al. Microfluidic chip for isolation of viable circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma for their culture and drug sensitivity assay[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(11):1177-1187.
- [44] GKOUNTELA S, CASTRO-GINER F, MARIA SZCZERBA B. Circulating tumor cell clustering shapes DNA methylation to enable metastasis seeding[J]. Cell, 2019, 176(1/2):98-112.
- [45] LI Y M, XU S C, LI J, et al. Epithelial-mesenchymal transition markers expressed in circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma patients with different stages of disease[J]. Cell Death & Disease, 2013, 4:e831.
- [46] CHEN J, CAO S, CAI Z. Epithelial-mesenchymal transition phenotypes of circulating tumor cells correlate with the clinical stages and cancer metastasis in hepatocellular carcinoma patients[J]. Cancer Biomarkers, 2017, 20(3): 487-498.

(收稿日期:2019-10-19 修回日期:2020-01-29)

• 综 述 •

甲状腺癌分子标志物研究进展*

罗 莎¹, 唐万燕², 李 伟², 刘 虹², 刘一秀², 张 娜², 易 琳²综述, 林昌海^{2△}审校

(1. 陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038; 2. 重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院/重庆市肿瘤研究所, 重庆 400030)

摘 要:近年来检出的甲状腺结节患者越来越多,多数甲状腺结节是良性的,可以采取保守治疗,但有5%~10%的甲状腺结节是恶性的,需要早期手术治疗,才能获得良好的预后。但是一般良、恶性结节的症状和体征无明显区别,极易误诊。目前甲状腺细针穿刺抽吸检查在一定程度上可以提高甲状腺癌诊断的准确性,但仍有部分不能明确诊断,存在一定的局限性。近年的研究发现大部分甲状腺癌存在一种或几种基因上的异常,而这些基因异常可作为潜在的标志物应用于甲状腺的诊断,也可以对患者的预后进行预测,还可以当作治疗靶点,对临床具有重要意义。本文主要对甲状腺癌新的潜在分子标志物研究进展展开综述。

* 基金项目:重庆市科委科研院所绩效激励引导专项(cstc2017jxjl130026、cstc2017jxjl130047);重庆市教委科学技术研究项目(KJQN201800111)。

△ 通信作者, E-mail: 303161477@qq.com。

本文引用格式:罗莎,唐万燕,李伟,等. 甲状腺癌分子标志物研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9):1122-1126.

关键词: 甲状腺癌; 分子标志物; 诊断; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.024

文章编号: 1673-4130(2020)09-1122-05

中图法分类号: R736.1; R34

文献标识码: A

Progress in molecular markers of thyroid cancer*

LUO Sha¹, TANG Wanyan², LI Wei², LIU Hong², LIU Yixiu², ZHANG Na², YI Lin², LIN Changhai^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical

University, Chongqing 400038, China; 2. Chongqing University Cancer Hospital/Chongqing Cancer Hospital/Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: In recent years, more and more patients with thyroid nodules have been detected. Most of them are benign and can be treated conservatively. However, 5%—10% of them are malignant and need early surgical treatment to get a good prognosis. However, there is no obvious difference between the symptoms and signs of benign and malignant nodules, which is easy to be misdiagnosed. At present, thyroid fine needle aspiration can improve the accuracy of thyroid cancer diagnosis to a certain extent, but there are still some parts can not be clearly diagnosed, there are certain limitations. In recent years, it has been found that most thyroid cancer has one or several gene abnormalities, and these gene abnormalities can be used as potential markers in thyroid diagnosis, prognosis prediction and treatment target, which is of great significance to clinical. In this paper, the new potential molecular markers of thyroid cancer are reviewed.

Key words: thyroid cancer; molecular markers; diagnosis; review

甲状腺癌是常见的头颈部恶性肿瘤,占全身恶性肿瘤的 1.0%~1.5%,病理类型主要包括甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌、甲状腺髓样癌、甲状腺未分化癌。这 4 种类型中,以甲状腺乳头状癌最为多见。

目前,通过临床触诊、超声、核素显像及细针穿刺细胞活检等方法综合评价,在一定程度上可以提高甲状腺癌诊断的准确性,但仍有 10%~30% 不能明确诊断。国内外甲状腺癌指南均建议,甲状腺结节经甲状腺结节细针穿刺细胞学活检(FNAB)检测尚不能确诊的,可利用分子标志物检测以提高诊断准确性^[1]。如 BRAF、RAS、RET/PTC、PAX8/PPAR γ 等突变检测已经是常规分子检测项目,作为 FNAB 的重要补充,为甲状腺癌的诊断和预后判断提供了重要的帮助。近年来,随着分子生物学的发展,一些新的潜在甲状腺癌分子标志物被发现,本文将对这些新的潜在分子标志物作一综述。

1 潜在分子标志物

1.1 端粒酶反转录酶(TERT) 端粒和端粒酶在保护染色体完整性和基因组稳定性中有着非常重要的作用,当端粒缩短到一定长度时,其正常结构无法继续维持,从而导致细胞衰老死亡或癌变。大量研究表明,端粒长度主要靠端粒酶来维持。而 TERT 是端粒酶的核心结构,拥有催化功能,因此,端粒酶的活性主要取决于 TERT^[2]。TERT 基因的表达受到高度调控,在正常体细胞中不表达或低表达。当 TERT 启动子存在突变时,端粒酶高表达,导致细胞复制不受限制,最终引起癌症的发生。研究发现端粒酶在绝大部分的恶性肿瘤组织中呈高表达,而在良性肿瘤或者癌

旁组织中不表达或低表达。有学者认为,端粒酶活性可以作为恶性肿瘤的标志和预测预后的指标^[3]。随着甲状腺癌恶性程度的增高,TERT 启动子突变的发生率也随着增加,其对于良恶性甲状腺肿瘤的鉴别诊断有重要的作用,因此,TERT 可作为甲状腺癌潜在的生物标志物。此外,TERT 启动子的突变还能够与其他基因突变共存,如 BRAF 或 RAS 突变。目前,临床上已将 BRAF 和 TERT 启动子突变联合表达作为甲状腺癌预后差的生物学指标^[4]。

1.2 Dicer Dicer 基因编码一种核糖核酸内切酶,在小干扰 RNA(siRNA)及微小 RNA(miRNA)的形成中扮演着重要的角色。Dicer 能够抑制 RNA 转录,导致 mRNA 退化,进而引起特异性沉默基因表达。同时在细胞质中,Dicer 能将 miRNA 前体剪切成具有成熟双链的 miRNA,在细胞增殖、分化、衰老和凋亡的调控中起重要作用^[5]。既往研究发现,在多数肿瘤中,Dicer 基因表达上调,而其 mRNA 转录水平表达升高会直接导致基因组不稳定,引起肿瘤的出现和发展^[6]。研究发现,Dicer 蛋白在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率为 76%,而其在癌旁组织中的阳性表达率仅为 8%,且 Dicer 蛋白的表达高低与甲状腺癌的分期、分级及是否有淋巴结转移有着密切的关系^[7],提示 Dicer mRNA 或其蛋白表达情况的检测可用于筛查、诊断甲状腺乳头状癌及判断其预后。

1.3 FOXQ1 基因 FOX 基因家族编码一系列 FOX 家族的转录因子,这些转录因子在细胞内的多个信号通路中发挥重要功能,因此,在多种生物学过程中,特别是在肿瘤的发生、发展和转移过程中,FOX 家族蛋

白有着重要作用。在大部分肿瘤中,常常存在 FOX 基因突变和表达异常,同时 FOX 基因也是潜在的肿瘤治疗靶点。FOXQ1 是 FOX 基因家族的最重要转录因子之一,它可以调控细胞的分化^[8]。既往研究报道显示,FOXQ1 在多种肿瘤组织中存在异常表达,在甲状腺乳头状癌中,FOXQ1 mRNA 及蛋白水平与肿瘤分期和淋巴结转移密切相关^[9]。体外实验结果显示,使用 siRNA 沉默 FOXQ1 的表达后,可以有效降低甲状腺乳头状癌细胞的侵袭、迁徙能力,这表明 FOXQ1 基因有可能成为甲状腺乳头状癌患者治疗及预后判断的一个潜在靶点^[10]。

1.4 p53 p53 基因是一种抑癌基因,其产生的 p53 蛋白可阻止异常 DNA 复制,使异常细胞的增殖停止,阻止异常细胞的产生。而 p53 基因突变后,p53 蛋白也失去了 DNA 修复功能,易导致异常细胞的产生,成为肿瘤发生的促进因子。因此,p53 基因突变与肿瘤的发生、浸润、转移有密切的关系。有研究结果显示,甲状腺良性结节患者 p53 的表达率明显低于恶性结节,与患者肿瘤负荷、分化程度等因素无关;而且在甲状腺恶性肿瘤患者中,不伴淋巴结转移的患者 p53 表达率也明显低于伴淋巴结转移患者,说明 p53 基因突变可促进甲状腺恶性肿瘤的发生和淋巴结转移^[11]。也有文献报道,甲状腺未分化癌和甲状腺乳头状癌患者 p53 的突变率也有明显差别,未分化癌中 p53 基因突变率显著高于乳头状癌^[12]。这些研究结果提示,p53 基因突变检测可用于甲状腺癌的筛查、诊断及预后判断。

1.5 X 线修复交叉互补基因 1(XRCC1) XRCC1 能够利用碱基切除功能参与 DNA 的修复。它与聚合酶 β 、DNA 连接酶 III 等组成复合物,参与修复由电离辐射或顺铂等引起的 DNA 损伤。既往研究显示,XRCC1 基因的突变可以显著增加患分化型甲状腺癌的风险^[13]。而且在分化型甲状腺癌组织中,XRCC1 基因的表达显著高于癌旁的正常甲状腺组织,且其表达高低与是否有淋巴结转移等相关^[14]。提示 XRCC1 与分化型甲状腺癌的发生和转移相关,这对于分化型甲状腺癌患者的治疗及预后判断有一定的指导意义。

1.6 PTEN PTEN 是最早发现的具有磷酸酶活性的抑癌基因。它能够分解三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3),而 PIP3 是细胞膜的重要组成部分,被认为与肿瘤的发生有关。PTEN 的低表达或缺失与肿瘤的进展及预后不良有关。有研究表明,PTEN 不仅与甲状腺癌发生的分子机制有关,而且与甲状腺癌的肿瘤分期、淋巴结转移呈负相关^[15]。同时,PTEN 蛋白表达与 BRAF 突变之间无相关性,两者可能是甲状腺乳头状癌生物侵袭高的独立危险因素,可以作为评估甲状腺乳头状癌预后不良的潜在肿瘤标记物^[16]。

1.7 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K-AKT)

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶由 AKT 基因编码,它可被细胞外信号激活,而激活过程依赖于 PI3K,活化后的 AKT1 重新定位到细胞质、细胞核或细胞内其他部位,通过磷酸化其下游因子,如酶、激酶和转录因子等,进而调节细胞的功能。研究表明,PI3K-AKT 信号通路对甲状腺癌的发生起重要作用。在动物模型中,PI3K-AKT 信号通路基因表达上调后,可明显增加甲状腺肿瘤的发生率^[17]。有研究通过 siRNA 干扰技术,使甲状腺癌细胞中的 AKT 转录(mRNA 水平)显著下降,磷酸化的 AKT 也显著下降。在此基础上加入索拉非尼,可以更加有效地促进肿瘤细胞凋亡。提示抑制 AKT 通路可以促进甲状腺癌细胞凋亡,同时有助于索拉非尼发挥作用^[18]。

1.8 STRN-ALK ALK 基因融合突变是非小细胞肺癌常见的一种驱动基因,除 EML4-ALK 这一融合形式外,它还可形成 PTPN3-ALK、STRN-ALK 等融合形式。既往研究表明,携带 STRN-ALK 融合突变的肿瘤的肿瘤均显示出相似的侵袭性特点,如细胞外扩张和淋巴结转移^[19]。也有研究认为,STRN-ALK 融合基因的产生与电离辐射引起的成人型甲状腺乳头状癌有关,而克唑替尼治疗 ALK 基因重排阳性的甲状腺未分化癌伴肺转移患者取得重大进展,也为甲状腺癌患者提供了新的治疗选择^[20]。

1.9 neu neu 癌基因编码的跨膜糖蛋白具有酪氨酸激酶活性,类似表皮生长因子受体的作用。neu 蛋白可以传递有效的生长刺激信号,促进肿瘤细胞的生长。有研究显示,甲状腺乳头状癌中 neu 癌基因 p185 癌蛋白表达阳性率为 65.3%,而其他类型的肿瘤和健康组织则未见表达,说明 p185 表达增高是甲状腺乳头状癌的一个特征性变化^[21]。且甲状腺癌乳头状癌淋巴结转移灶内的 neu mRNA 与其他类型甲状腺肿瘤和健康甲状腺组织相比,其表达水平也明显增高,提示甲状腺癌 neu mRNA 高表达与淋巴结转移之间有密切联系^[22]。

1.10 钙粘连相关蛋白 β 1 基因(CTNNB1)/ β -catenin β -catenin 蛋白是由 CTNNB1 基因编码的,具有介导细胞黏附和信号转导的功能,它与钙黏蛋白、 α -catenin 共同组成黏附连接复合体,通过调控细胞生长及细胞间的黏附,对上皮细胞层的构建与维持起着重要作用。 β -catenin 是 Wnt/ β -catenin 信号通路中的关键效应因子。Wnt/ β -catenin 信号通路,不仅对细胞的生长、增殖具有调控作用,而且对于干细胞的分化也有调控作用。在许多肿瘤中,Wnt/ β -catenin 信号通路常常处于激活状态^[23]。在甲状腺癌细胞中,CTNNB1 基因突变后可以激活 Wnt/ β -catenin 信号通路。与分化型甲状腺癌相比,未分化型甲状腺癌中的 β -catenin 表达显著提高,提示其可能与甲状腺肿瘤的侵袭性相关。 β -catenin 缺失不仅与甲状腺癌患者的

淋巴结受累、远端转移和肿瘤去分化有关,也与复发概率相关^[24]。

1.11 上皮细胞黏附分子(EpCAM) EpCAM 是一种糖蛋白,在人类部分健康上皮细胞有所表达,常常高表达于大多数恶性上皮肿瘤细胞。它的生物学功能为参与调节细胞间黏附、迁移、增殖及信号传导。EpCAM 的过表达可导致 Wnt/ β -catenin 信号通路激活,诱导细胞的增殖^[25]。研究显示,EpCAM 在未分化的甲状腺癌组织中的阳性表达率为 64.9%,而在其他类型的甲状腺癌中的阳性表达率只有 2.6%^[26]。说明 EpCAM 与甲状腺癌的恶性程度密切相关,对甲状腺癌的发生发展具有促进作用。

1.12 错配修复基因(MMR) MMR 通过修复 DNA 的错配,维持基因组稳定。MMR 基因包括 MLH1、MLH3、MSH2、MSH3、MSH6、PMS1、PMS2 等。MMR 表达缺失可引起 DNA 复制过程中错配的累积,导致微卫星不稳定(MSI)的发生,据报道约 63%的甲状腺癌是经由 MSI 途径引发的^[27]。在甲状腺乳头状癌中,MLH1 甲基化发生率约为 23%,而健康的甲状腺组织中,则未检测到 MLH1 的甲基化或突变^[28]。

2 结 论

近年来甲状腺癌的发病率较以往有了明显的增长,其中大部分为良性结节,小部分为恶性结节,因此,鉴别其良恶性对临床医生和患者来说有着重要意义。目前,通过临床触诊、超声、核素显像及 FNAB 等方法综合评价,在一定程度上可以提高诊断的准确性,但仍有一部分不能明确诊断。近年来,甲状腺癌分子遗传学的研究已取得重要进展,为甲状腺癌的精确诊断及预后判断提供了大量的理论依据。一些分子标志物的应用显著提高了对甲状腺结节性质的诊断准确性,避免了诊断性甲状腺手术的发生,并对预后的判断也有一定的意义。与单一基因检测相比,联合检测多个基因具有更高的灵敏度和更强的特异度,因而具有更高的诊断价值,正成为目前的研究热点。

参考文献

- [1] 林岩松,张彬,梁智勇,等.复发转移性分化型甲状腺癌诊治共识[J].中国癌症杂志,2015,25(7):481-496.
- [2] 郭雪花,刘宁.端粒酶逆转录酶的新生物学功能[J].中国生物化学与分子生报,2018,34(9):927-934.
- [3] LIU R,XING M. TERT promoter mutations in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer,2016,23(3):R143-R155.
- [4] MOON S,SONG Y S,KIM Y A,et al. Effects of coexistent BRAF (V600E) and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer;a meta-Analysis[J]. Thyroid,2017,27(5):651-660.
- [5] SONG J S,TAYLOR S M,TRITES J,et al. Tumor-to-tumor metastases: papillary thyroid carcinoma into a clear cell renal cell carcinoma[J]. J Otolaryngol Head Neck

- Surg,2017,46(1):17-21.
- [6] CHANG Y W,KIM H S,JUNG S P,et al. Significance of micrometastases in the calculation of the lymph node ratio for papillary thyroid cancer [J]. Ann Surg Treat Res, 2017,92(3):117-122.
- [7] 路旭,孙松,李玉峰,等. Dicer 基因的表达与甲状腺乳头状癌的分期及转移的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(3):265-268.
- [8] 伍慧慧,沈沁彦,李益波,等. FOXQ1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 中国细胞生物学学报,2017,39(4):419-425.
- [9] 钟烨,杨光华,肖童,等. FOXQ1-siRNA 对甲状腺乳头癌 TPC-1 细胞侵袭迁移的影响及其机制[J]. 山东医药, 2018,58(13):9-12.
- [10] LI Y,WANG H Q,WANG A C,et al. Over expression of Fork head box Q1 correlates with poor prognosis in papillary thyroid carcinoma [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019,90(2):334-342.
- [11] PERDAS E,STAWSKI R,NOWAK D,et al. Potential of liquid biopsy in papillary thyroid carcinoma in context of miRNA,BRAF and p53 mutation[J]. Curr Drug Targets, 2018,19(14):1721-1729.
- [12] ALI K M,AWNY S,IBRAHIM A,et al. Role of P53,E-cadherin and BRAF as predictors of regional nodal recurrence for papillary thyroid cancer[J]. Ann Diagn Pathol, 2019,16(40):59-65.
- [13] BASHIR K,SARWAR R,FATIMA S,et al. Haplotype analysis of XRCC1 gene polymorphisms and the risk of thyroid carcinoma[J]. J BUON,2018,23(1):234-243.
- [14] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO). 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识(2017 版)[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(1):7-13.
- [15] COSTA H A,LEITNER M G,SOS M L,et al. Discovery and functional characterization of a neomorphic PTEN mutation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2015,112(45):13976-13981.
- [16] ZHANG H,HU N. Telomerase reverse transcriptase induced thyroid carcinoma cell proliferation through PTEN/AKT signaling pathway[J]. Mol Med Rep,2018, 18(2):1345-1352.
- [17] CAMPOS M,KOOL M M J,DAMINET S,et al. Upregulation of the PI3K/Akt pathway in the tumorigenesis of canine thyroid carcinoma[J]. J Vet Intern Med,2014,28 (6):1814-1823.
- [18] YI H Q,YE X E,LONG B,et al. Inhibition of the AKT/mTOR pathway augments the anticancer effects of sorafenib in thyroid cancer[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2017,32(5):176-183.
- [19] HAMATANI K,MUKAI M,TAKAHASHI K,et al. Rearranged anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene in Adult-Onset papillary thyroid cancer amongst atomic bomb survivors[J]. Thyroid,2012,22(11):1153-1159.
- [20] GODBERT Y,DE FIGUEIREDO B H,BONICHON F,

et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(20): e84-e87.

[21] 崔文, 高继发, 王旭, 等. neu 癌基因在人类甲状腺癌中表达的研究[J]. 济宁医学院学报, 2003, 26(1): 1-3.

[22] CIOBANU APOSTOL D, CĂRUNTU I D, LOZNEANU L, et al. HER-2 ÷ neu expression in different histological subtypes of papillary thyroid carcinoma[J]. Rom J Morphol Embryol, 2017, 58(2): 439-444.

[23] WISEMAN S M, GRIFFITH O L, GOWN A, et al. Immunophenotyping of thyroid tumors identifies molecular markers altered during transformation of differentiated into anaplastic carcinoma[J]. Am J Surg, 2011, 201(5): 580-586.

[24] ZIARI K, SANJARI M, SAFAVI M. Immunohistochemical evaluation of β -catenin marker in papillary thyroid cancer: clinicopathologic significance[J]. Iran J Pathol, 2018, 13(2): 151-156.

[25] 成股, 孟云霄, 梁智勇, 等. EPCAM 及 E-cadherin 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(3): 189-194.

[26] 张振华, 阚云珍, 刘秋雨, 等. 上皮细胞黏附分子和紧密连接蛋白在甲状腺癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(4): 584-586.

[27] POZDEYEV N, GAY L M, SOKOL E S, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13): 3059-3068.

[28] FERRARI S M, FALLAHI P, RUFFILLI I, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas[J]. Gland Surg, 2018, 7(Suppl 1): S19-S29.

(收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2020-01-06)

• 综 述 •

系统性红斑狼疮致病基因研究进展*

朱 盈¹, 翟建昭¹, 罗 娟², 孟妍明¹ 综述, 李益洲^{3△}, 武永康^{1&} 审校

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 四川大学化学学院, 四川成都 610061;

3. 四川大学网络空间安全学院, 四川成都 610061)

摘 要: 系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多脏器的自身免疫性疾病, 多发于育龄女性, 其发病与遗传、内分泌及感染等多种因素相关。其中, 遗传因素近年来被众多学者所关注, SLE 是一种多基因遗传性疾病这个观点获得了学者们的认可。随着基因检测技术的不断进步, 目前已确定多种 SLE 强关联基因, 此外, 许多目前作用未知的相关基因也逐渐被发现。本文通过对固有免疫应答和适应性免疫应答中的不同信号通路分子进行研究, 综述目前 SLE 相关致病基因的研究进展, 以期为 SLE 多效基因综合致病因素研究提供依据。

关键词: 系统性红斑狼疮; 易感性; 遗传学; 致病基因

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 09. 025

中图法分类号: R593. 24; R394

文章编号: 1673-4130(2020)09-1126-06

文献标识码: A

Research progress of pathogenic genes in systemic lupus erythematosus*

ZHU Ying¹, ZHAI Jianzhao¹, LUO Juan², MENG Yanming¹, LI Yizhou^{3△}, WU Yongkang^{1&}

(1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan

University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu,

Sichuan 610061, China; 3. College of Cyberspace Security, Sichuan University,

Chengdu, Sichuan 610061, China)

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease involving multiple organs, which occurs in women of childbearing age. Its pathogenesis is related to many factors such as heredity, endocrine and infection. Among them, genetic factors have attracted many scholars' attention in recent years, and the view that SLE is a polygenic genetic disease has been recognized by scholars. With the development of gene detection technology, a variety of strong SLE related genes have been identified. In addition, many unknown genes have been found. In this paper, through the study of different signaling pathway molecules in innate immune response and adaptive immune response, the current research progress of SLE related pathogenic genes

* 基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心资助项目(Z2018C03); 四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程项目(ZYJC18042)。

△ 通信作者, E-mail: liyizhou@scu.edu.cn。 & 共同通信作者, E-mail: vipwyk@163.com。

本文引用格式: 朱盈, 翟建昭, 罗娟, 等. 系统性红斑狼疮致病基因研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1126-1131.