

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.05.011

· 临床研究 ·

半乳糖凝集素3在膀胱癌组织中表达和临床意义及其对T24细胞恶性生物学行为的影响

罗乐^a, 李秋江^b, 龙兴霞^c, 沈成义^d, 郑在勇^b, 文爱平^e (川北医学院 a. 附属医院 医学影像四川省重点实验室; b. 临床医学系; c. 护理学系; d. 病理生理学教研室; e. 附属医院 妇产科, 四川南充 637000)

[摘要] **目的:** 探讨半乳糖凝集素3(galectin-3)在膀胱癌组织中的表达与患者临床病理特征的关系及其对膀胱癌T24细胞增殖、侵袭和凋亡的影响。**方法:** 收集2014年5月至2016年6月在川北医学院附属医院收治的、经病理切片确诊的104例膀胱癌患者的癌和癌旁组织标本,用免疫组织化学法检测膀胱癌和癌旁组织中半乳糖凝集素3蛋白的表达,分析其表达与患者临床病理特征的相关性。将siRNA-Gal3、siRNA-Control分别转染至T24细胞,用Western blotting检测细胞的半乳糖凝集素3蛋白表达水平,MTT法检测细胞的增殖,Transwell实验检测细胞的侵袭,流式细胞术检测细胞的凋亡。**结果:** 膀胱癌组织中半乳糖凝集素3阳性表达率显著高于癌旁组织(73.1% vs 9.6%, $P < 0.05$),膀胱癌组织中半乳糖凝集素3的表达与组织学分级、肿瘤的浸润深度、淋巴结转移和TNM分期均有关(均 $P < 0.05$),与性别和年龄无关($P > 0.05$)。siRNA-Gal3显著下调半乳糖凝集素3蛋白的表达水平($P < 0.05$),干扰半乳糖凝集素3表达后:T24细胞的增殖能力和侵袭能力均明显降低(均 $P < 0.05$);细胞的凋亡率明显增加($P < 0.05$)。**结论:** 半乳糖凝集素3在膀胱癌组织中呈高表达,并与膀胱癌患者临床病理特征存在密切关系。干扰半乳糖凝集素3蛋白的表达可抑制膀胱癌T24细胞的增殖与侵袭,促进细胞的凋亡。

[关键词] 半乳糖凝集素-3;膀胱癌;T24细胞;增殖;侵袭;凋亡

[中图分类号] R737.14; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)05-0503-06

Expression and clinical significance of galectin 3 in bladder cancer tissues and its effect on malignant biological behavior of T24 cells

LUO Le^a, LI Qiujiang^b, LONG Xingxia^c, SHEN Chengyi^d, ZHENG Zaiyong^b, WEN Aiping^e (a. Sichuan Key Laboratory of Medical Imaging, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; b. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College; c. Department of Nursing, North Sichuan Medical College; d. Department of Pathophysiology, North Sichuan Medical College; e. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the expression of galectin-3 in bladder cancer tissues and its correlation with clinicopathological characteristics of bladder cancer patients, as well as to explore its effect on the proliferation, invasion and apoptosis of bladder cancer T24 cells. **Methods:** A total of 104 cases of pathologically confirmed bladder cancer tissues and the corresponding adjacent tissues were collected from the patients treated at the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from May 2014 to June 2016. Immunohistochemistry staining was used to determine the galectin-3 protein expression in both cancer and adjacent tissues, and the correlations between galectin-3 expression and clinical pathological features were analyzed. siRNA-Gal3 and siRNA-Control were transfected into T24 cell, respectively. The expression of galectin-3 protein was detected by Western blotting, the proliferation of cells was detected by MTT assay; the invasion of cells was detected by Transwell assay; and the cell apoptosis was determined by Flow cytometry. **Results:** The positive rate of galectin-3 in bladder cancer tissues was significantly higher than that in adjacent tissues (73.1% vs 9.6%, $P < 0.05$). The expression of galectin-3 in bladder cancer was correlated with histological grade, depth of invasion, lymph node metastasis and TNM stage (all $P < 0.05$), but not with sex and age ($P > 0.05$). The expression of galectin-3 was down-regulated significantly by siRNA-Gal3 ($P < 0.05$). After interference with galectin-3, the proliferation and invasion of T24 cells was significantly decreased (all $P < 0.05$) but the apoptosis was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Galectin-3 is over-expressed in bladder cancer and is closely relat-

[基金项目] 中央财政支持地方高校发展专项资金(No. 2011JTD0030)。Project supported by the Special Funds from the Central Finance to Support the Development of Local Universities (No.2011JTD0030)

[作者简介] 罗乐(1985-),女,学士,主要从事实验室管理工作,E-mail:scslqj@163.com

[通信作者] 文爱平(WEN Aiping, corresponding author),硕士,主治医师,主要从事妇科肿瘤微创及表观遗传学研究,E-mail:3575553872@qq.com

ed to the clinicopathological features of bladder cancer patients. Interference of galectin-3 protein expression can inhibit proliferation and invasion and promote cell apoptosis of bladder cancer T24 cells.

[Key words] galectin-3; bladder cancer; proliferation; invasion; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(5): 503-508. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.05.011]

近年来膀胱癌的发病率呈持续增长趋势^[1]。中国膀胱癌的发病率和病死率在男性泌尿生殖系统恶性肿瘤中高居首位^[2]。半乳糖凝集素3(galectin-3)是一种 β -半乳糖苷结合蛋白^[3],在非小细胞肺癌^[4]、乳腺癌^[5]、前列腺癌^[6]等多种肿瘤中异常表达,且与肿瘤的生长、进展及预后密切相关,但对半乳糖凝集素3在膀胱癌恶性生物学行为影响的研究报道不多。半乳糖凝集素3在人结肠癌组织中高表达,尤其是晚期患者中的表达水平最高^[7];但SHIMURA等^[8]研究发现,在结肠癌组织中半乳糖凝集素3低表达,可能的原因是与结肠癌的临床病理分期和肿瘤类型有关。KO-BAYASHI等^[9]发现,沉默半乳糖凝集素3表达后,胰腺癌细胞的侵袭和迁移能力显著下降。陈启光等^[10]发现,在膀胱癌组织中半乳糖凝集素3蛋白的表达水平显著高于正常黏膜组织,其表达随着膀胱癌的病理分级和临床分期的增加而增加。因此,半乳糖凝集素3可能是潜在的治疗膀胱癌的靶点^[11]。本课题采用免疫组化法检测了104例膀胱癌组织中半乳糖凝集素3蛋白的表达,分析其表达与膀胱癌患者临床病理特征的相关性,探讨干扰半乳糖凝集素3的表达对膀胱癌T24细胞增殖、侵袭和凋亡的影响及其可能机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2014年5月至2016年6月在川北医学院附属医院收治的、经病理切片确诊的104例膀胱癌患者的癌组织以及配对的癌旁组织标本。患者术前均未接受化疗、放疗和生物治疗等。其中男性64例,女性40例;年龄33~69岁,平均(49.22±14.53)岁。病理分期:高分化42例,中分化30例,低分化32例;临床分期:I期16例,II期26例,III期39例,IV期23例。排除患有其他恶性肿瘤或者严重肝肾功能障碍性疾病患者。研究方案获得川北医学院附属医院医学伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 细胞株及主要试剂

人膀胱癌细胞株T24购自上海生命科学院细胞库。免疫组织化学SP法试剂盒、DAB显色试剂盒均购自中杉金桥生物技术有限公司,兔抗人半乳糖凝集素3单克隆抗体、 β -actin抗体均购自Abcam公司,辣根酶过氧化物(HRP)标记的二抗购自美国Santa Cruz公司,Lipofectamine™ 2000转染试剂购自美国

Invitrogen公司,小干扰RNA(si-RNA)由上海吉玛公司合成,DMEM高糖培养基、Transwell小室购自美国Corning公司,MTT试剂盒和凋亡试剂盒购自南京凯基生物有限公司。

1.3 免疫组化法检测半乳糖凝集素3在膀胱癌组织中的表达

将膀胱癌组织蜡块连续切片(4 μ m)经65 $^{\circ}$ C烤片2 h,常规脱蜡、水化,用免疫组化SP法,严格按照试剂盒说明书操作。加入一抗半乳糖凝集素3(1:500)4 $^{\circ}$ C过夜,二抗37 $^{\circ}$ C孵育1 h,DAB显色,苏木精复染。结果判定:半乳糖凝集素3阳性表达均呈棕黄色或黄色颗粒样物质,主要表达位于细胞膜。在光学显微镜下($\times 200$)随机选取6个视野,依据阳性细胞所占百分比和着色深浅进行结果判定。(1)按细胞着色深浅评分:阴性记为0分;浅黄色记为1分;棕黄色记为2分;棕褐色记为3分;(2)按阳性细胞数占总细胞数的百分比进行评分:0%~30%为1分,>30%、 $\leq 70\%$ 为2分,>70%、 $\leq 100\%$ 为3分。两项评分的乘积大于或等于3分记为阳性表达,否则为阴性表达^[12]。

1.4 细胞培养及转染小干扰RNA

将膀胱癌T24细胞置于37 $^{\circ}$ C孵箱中培养24 h,定期更换培养基,取对数生长期细胞,采用Lipofectamine™ 2000转染试剂将半乳糖凝集素3 siRNA和对照组 siRNA 分别转入T24细胞,实验分为 siRNA-Gal3组(转染半乳糖凝集素3 siRNA)、siRNA-Control组(转染空载 siRNA)和 Untreated组(未做任何处理),具体操作严格按照试剂说明书操作程序进行。

1.5 Western blotting 检测膀胱癌T24细胞中半乳糖凝集素3蛋白的表达

取转染后的各组细胞,按照RAPI裂解液说明书提取细胞中的总蛋白。采用考马斯亮蓝法定量细胞总蛋白。取60 μ g总蛋白点样,采用10% SDS-PAGE分离蛋白,电泳1.5 h后转移至PVDF膜上。5%脱脂奶粉室温封闭1 h,兔抗人半乳糖凝集素3单克隆抗体(1:1 500)4 $^{\circ}$ C孵育过夜,PBS清洗后加入二抗(1:2 000),37 $^{\circ}$ C孵育2 h,最后电化学发光显影后用凝胶成像分析系统(Bio-Rad, USA)测蛋白条带的灰度值。

1.6 MTT法检测干扰半乳糖凝集素3表达对T24细胞增殖的影响

取转染后的各组细胞,细胞密度控制在 5×10^3 个/

孔,设5个复孔,37℃、5% CO₂培养放置培养24 h后,每孔中加入15 μl MTT(5 mg/ml)继续培养4 h,加入200 μl DMSO,充分震荡,分别在培养24、48、72和96 h于酶标仪(BIO-RAD680)上检测波长490 nm处各孔的光密度(D)值。绘制细胞的生长曲线。实验重复3次。

1.7 流式细胞术检测干扰半乳糖凝集素3表达对T24细胞凋亡的影响

取转染后的各组细胞,消化后以5×10⁵个/ml均匀接种于6孔板中,每组设6个复孔,24 h细胞贴壁后,PBS清洗后,消化收集各组细胞加入500 μl 结合缓冲液重悬,后加入7-ADD/Annexin V-PE各5 μl。于1 h内在流式细胞仪(BD FACSCanto II)上检测,用Cell Quest软件检测并分析细胞凋亡和死亡情况。结果判定:7-ADD⁻/PE⁻为活细胞,7-ADD⁻/PE⁺为坏死细胞,7-ADD⁺/PE⁻为早期凋亡细胞,7-ADD⁺/PE⁺为晚期凋亡细胞。细胞凋亡率(%)=(早期凋亡细胞数+晚期凋亡细胞数)/全部细胞数×100%。实验重复3次。

1.8 Transwell实验检测干扰半乳糖凝集素3表达对T24细胞侵袭的影响

取转染后的各组细胞,用预冷不含血清的培养基1:1稀释Matrigel胶,取20 μl配好的Matrigel胶均匀铺于8 μm的小孔聚碳酸酯滤膜的培养上室内,37℃下待完全凝固后加入200 μl无血清培养基稀释的细胞(1×10⁵个/ml),下室加入有血清培养基600 μl。37℃、5% CO₂培养箱中培养24 h后,取出小室,用甲醇固定30 min。0.1%结晶紫染色10 min,用湿棉签小心擦去上室底部基质胶及未侵袭细胞。在倒置显

微镜下(×100)随机选取5个视野计数作为穿膜的平均细胞数。

1.9 统计学处理

应用SPSS21.0数据分析软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用t检验,多组间采用单因素方差分析。以P<0.05或P<0.01表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 半乳糖凝集素3蛋白在膀胱癌组织中高表达

免疫组化染色结果(图1)显示,半乳糖凝集素3蛋白表达于细胞膜,呈现棕褐色或黄色颗粒。膀胱癌组织中半乳糖凝集素3阳性表达率显著高于癌旁组织(73.1% vs 9.6%, F=17.861, P<0.05)。

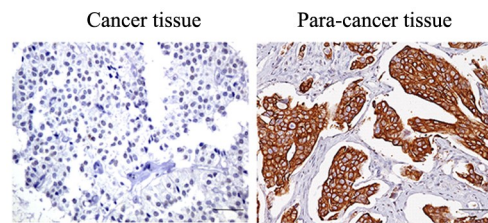


图1 半乳糖凝集素3在膀胱癌和癌旁组织中的表达(×200)

Fig. 1 Expression of galectin-3 in cancer tissue and para-cancer tissue(×200)

2.2 半乳糖凝集素3表达与膀胱癌患者临床病理特征的关系

膀胱癌组织中半乳糖凝集素3阳性表达与患者的性别和年龄无关(均P>0.05),与膀胱癌组织学分级、肿瘤的浸润深度、淋巴结转移和TNM分期均有关(P<0.05),见表1。

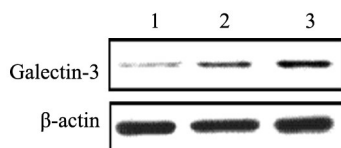
表1 膀胱癌组织中半乳糖凝集素3表达与临床病理特征的关系[n(%)]

Tab. 1 The relationship between clinicopathological features and expression of galectin-3 in bladder cancer tissue [n(%)]

Clinicopathological feature	N	Expression of galectin-3	χ^2	P
Gender				
Male	64	46(71.88)	0.142	>0.05
Female	40	26(65.00)		
Age(t/a)				
≥50	80	56(70.00)	0.473	>0.05
<50	24	16(66.67)		
Histological classification				
I	42	30(71.43)	13.287	<0.05
II	30	22(73.33)		
III	32	19(59.38)		
Infiltrating depth				
Superficial layer	38	24(63.16)	5.692	<0.05
Deep layer	66	47(71.21)		
Lymph node metastasis				
Without	58	38(65.52)	8.472	<0.05
With	46	33(71.74)		
TNM stage				
T ₀ -T ₁	42	28(66.67)	6.489	<0.05
T ₂ -T ₄	62	45(72.58)		

2.3 转染 siRNA-Gal3 后膀胱癌 T24 细胞半乳糖凝集素 3 蛋白低表达

Western blotting 检测结果(图 2)显示, siRNA-Gal3 组膀胱癌 T24 细胞的半乳糖凝集素 3 蛋白的表达水平明显低于 siRNA-Control 组与 Untreated 组 (1.08 ± 0.06 vs $2.1 \pm 0.42, 4.31 \pm 1.05$; $t=8.660, 7.110$; 均 $P < 0.05$)。



1: siRNA-Gal3; 2: siRNA-Control; 3: Untreated

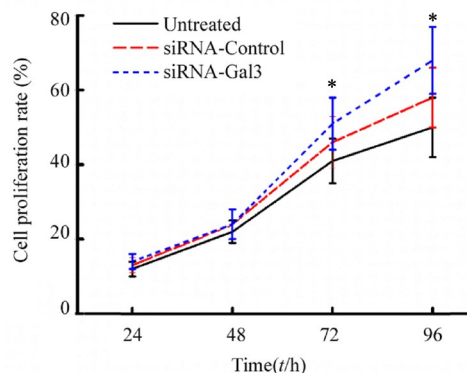
图 2 半乳糖凝集素 3 蛋白在膀胱癌 T24 细胞中的表达

Fig. 2 Expression of galectin 3 protein in bladder cancer T24 cells

2.4 干扰半乳糖凝集素 3 表达降低膀胱癌 T24 细胞的增殖能力

MTT 实验结果(图 3)显示, siRNA 转染 24、48 h 时, 3 组膀胱癌 T24 细胞的增殖能力无明显变化(均 $P > 0.05$); 在转染 72、96 h 时, siRNA-Gal3 组细胞的增殖能力显著低于 siRNA-Control 组与 Untreated 组 ($t=31.374, 61.875; 28.193, 68.382$; 均 $P < 0.05$)。结果表

明, 干扰 galectin-3 表达可降低 T24 细胞的增殖能力。



* $P > 0.05$ vs siRNA-Control or Untreated group

图 3 干扰半乳糖凝集素 3 表达后膀胱癌 T24 细胞增殖的变化
Fig. 3 Changes in proliferation of bladder cancer T24 cells after interfering galectin-3 expression

2.5 干扰半乳糖凝集素 3 表达促进膀胱癌 T24 细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图 4)显示, siRNA-Gal3 组膀胱癌 T24 细胞的凋亡率显著高于 Untreated 组与 siRNA-Control 组 [$(36.18 \pm 5.92)\%$ vs $(6.83 \pm 1.64)\%$, $(11.25 \pm 3.01)\%$; $t=4.281, 18.293$; 均 $P < 0.05$], 结果表明干扰半乳糖凝集素 3 表达促进 T24 细胞的凋亡。

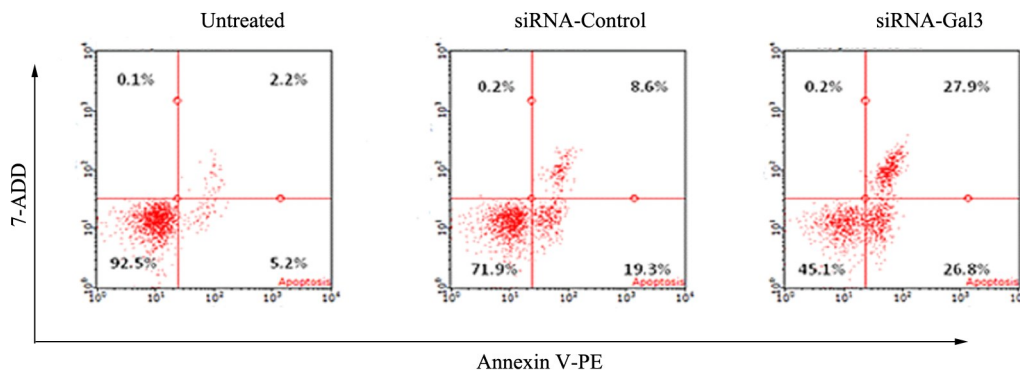


图 4 干扰半乳糖凝集素 3 表达后膀胱癌 T24 细胞凋亡的变化

Fig. 4 Changes in apoptosis of bladder cancer T24 cells after interfering galectin-3 expression

2.6 干扰半乳糖凝集素 3 表达降低膀胱癌 T24 细胞的侵袭能力

Transwell 实验结果(图 5)显示, siRNA-Gal3 组膀胱癌 T24 细胞的穿膜数显著低于 siRNA-Control 组和 Untreated 组 [(98.47 ± 16.21) vs (342.81 ± 64.72) , (407.28 ± 87.29) 个; $t=2.683, 6.291$; 均 $P < 0.05$]. 结果表明, 干扰半乳糖凝集素 3 表达后降低了 T24 细胞的侵袭能力。

3 讨论

半乳糖凝集素 3 是半乳糖凝集素家族中重要的成员之一, 可以通过与细胞表面的糖蛋白相互作用进而参与肿瘤细胞的增殖、黏附、凋亡和转移^[13]。半乳糖凝集素 3 在膀胱移行细胞癌中呈现高表达, 但其表达水平的高低与肿瘤的分化程度无关^[14]。半乳糖凝集素 3 在初发和复发膀胱癌中的表达差异无统计

学意义,但其表达与患者肿瘤的组织学分级和TNM分期有关,随着肿瘤组织分化程度降低和TNM分期增加,其在膀胱癌组织中的表达增加^[10]。本研究结果发现膀胱癌组织中半乳糖凝集素3阳性表达率显著高于癌旁组织($P<0.05$);半乳糖凝集素3的表达与膀

胱癌患者的性别和年龄无关($P>0.05$),与组织学分级、肿瘤的浸润深度、淋巴结转移和TNM分期均有关(均 $P<0.05$),该结果与国内外研究相关报道一致^[15-16]。提示半乳糖凝集素3与膀胱癌的发生发展存在一定的联系,并且可以作为膀胱癌诊断的标志物。

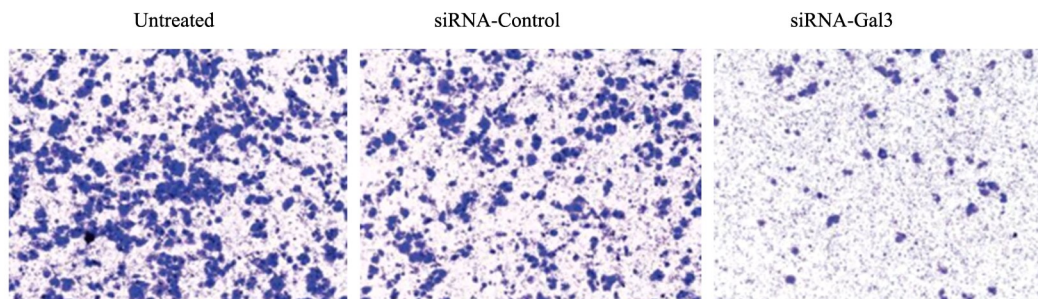


图5 干扰半乳糖凝集素3表达对膀胱癌T24细胞侵袭能力的影响(结晶紫染色,×100)

Fig. 5 Effects of interfering galectin-3 expression on invasion of bladder cancer T24 cells (Crystal violet staining, × 100)

有研究^[17]发现,肿瘤细胞外基质蛋白的水解情况决定者细胞侵袭与迁移的能力,而蛋白的水解过程则有赖于整合素的调节。整合素是一种介导细胞与胞外环境相互连接的重要受体,在多种细胞中均可发现^[18]。半乳糖凝集素3可以通过与整合素的结合或者调控整合素的表达来调节肿瘤细胞的侵袭与迁移^[19]。本研究发现,半乳糖凝集素3在膀胱癌组织中存在高表达。为了探寻可能的生物学影响机制,本研究干扰半乳糖凝集素3基因表达,观察对膀胱癌T24细胞增殖、凋亡与侵袭能力的影响,结果发现siRNA-Gal3组细胞的增殖、侵袭能力明显减弱,提示半乳糖凝集素3的表达与细胞之间的运动有一定的关系,该结果与在其他恶性肿瘤的研究报道一致^[20-21]。结果提示半乳糖凝集素3可能在蛋白的水平发挥着促进肿瘤细胞增殖的作用。因此通过干扰半乳糖凝集素3的表达来抑制肿瘤细胞的增殖或许可以成为治疗肿瘤的一种有效手段。

有研究^[22]发现,半乳糖凝集素3可以通过NF-κB通路避免肿瘤细胞发生凋亡,并且与半乳糖凝集素3的细胞膜和细胞质定位有关。相反,NF-κB可以调控半乳糖凝集素3以及凋亡的相关基因的表达^[23]。本研究中干扰膀胱癌T24细胞半乳糖凝集素3的表达发现,细胞的凋亡率明显增加,证实半乳糖凝集素3在膀胱癌中发挥着抗凋亡的作用。LIN等^[11]研究发现,半乳糖凝集素3表达的上调可以有效抑制多比柔星诱导的肿瘤细胞凋亡。在膀胱癌中也发现,半乳糖凝集素3的表达增加可以有效抑制细胞的凋亡^[24]。因此,靶向抑制半乳糖凝集素3可能成为治疗膀胱癌的一种有效手段。

总之,半乳糖凝集素3参与了膀胱癌的发生发

展,干扰半乳糖凝集素3的表达可以显著抑制膀胱癌T24细胞的增殖与侵袭能力,促进肿瘤细胞的凋亡。但是具体的作用机制还有待深入研究,因此明确半乳糖凝集素3参与膀胱癌发生发展的机制有助于膀胱癌的治疗。

[参考文献]

- [1] LEONE A R, ZARGAR-SHOSHTARI K, DIORIO G J, et al. Neoadjuvant chemotherapy in elderly patients with bladder cancer: oncologic outcomes from a single institution experience[J/OL]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017[2017-11-28]. <https://www.researchgate.net/publication/313256534>. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.01.014.
- [2] 王玮,杨晓峰,凡振伟,等. 中国人膀胱癌BIU-87细胞导向肽的体外筛选与特异性鉴定[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(5): 515-521. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.002.
- [3] KOSACKA M, PIESIAK P, KOWAL A, et al. Galectin-3 and cyclin D1 expression in non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 101[2017-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214148/>. DOI: 10.1186/1756-9966-30-101.
- [4] WU F, HU N, LI Y, et al. Galectin-3 genetic variants are associated with platinum-based chemotherapy response and prognosis in patients with NSCLC[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2012, 35(3): 175-180. DOI: 10.1007/s13402-012-0075-7.
- [5] SHETTY P, BARGALE A, PATIL B R, et al. Cell surface interaction of annexin A2 and galectin-3 modulates epidermal growth factor receptor signaling in Her-2 negative breast cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1/2): 221-233. DOI: 10.1007/s11010-015-2584-y.
- [6] DONDOO T O, FUKUMORI T, DAIZUMOTO K, et al. Galectin-3 is implicated in tumor progression and resistance to anti-androgen drug through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(1): 125-134. DOI: 10.21873/anticancer.11297.
- [7] LU W, WANG J, YANG G, et al. Posttranscriptional regulation of galectin-3 by miR-128 contributes to colorectal cancer progression

- [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15242-15251. DOI: 10.18632/oncotarget.14839.
- [8] SHIMURA T, SHIBATA M, GONDA K, et al. Association between circulating galectin-3 levels and the immunological, inflammatory and nutritional parameters in patients with colorectal cancer[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(2): 203-207. DOI: 10.3892/br.2016.696.
- [9] KOBAYASHI T, SHIMURA T, YAJIMA T, et al. Transient gene silencing of galectin-3 suppresses pancreatic cancer cell migration and invasion through degradation of beta-catenin[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(12): 2775-2786. DOI: 10.1002/ijc.25946.
- [10] 陈启光, 杨琦, 张哲, 等. Galectin-3 在膀胱癌中的表达及临床意义[J]. *中国医科大学学报*, 2010, 39(9): 755-757.
- [11] LIN T W, CHANG H T, CHEN C H, et al. Galectin-3 binding protein and galectin-1 interaction in breast cancer cell aggregation and metastasis[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(30): 9685-9693. DOI: 10.1021/jacs.5b04744.
- [12] NAKAJIMA K, KHO D H, YANAGAWA T, et al. Galectin-3 inhibits osteoblast differentiation through notch signaling[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(11): 939-949. DOI: 10.1016/j.neo.2014.09.005.
- [13] NAKAJIMA K, KHO D H, YANAGAWA T, et al. Galectin-3 cleavage alters bone remodeling: different outcomes in breast and prostate cancer skeletal metastasis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1391-1402. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1793.
- [14] CINDOLO L, BENVENUTO G, SALVATORE P, et al. galectin-1 and galectin-3 expression in human bladder transitional-cell carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 1999, 84(1): 39-43.
- [15] NAKAJIMA K, HEILBRUN L K, HOGAN V, et al. Positive associations between galectin-3 and PSA levels in prostate cancer patients: a prospective clinical study-I[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 82266-82272. DOI: 10.18632/oncotarget.12619.
- [16] 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/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 306964[2017-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584037/>. DOI: 10.1155/2015/306964.
- [17] 焦阳. 基质金属蛋白酶-2 通过分解纤连蛋白促进整合素 $\alpha\beta_3$ -介导的肿瘤细胞的黏附与迁移[D]. 东北师范大学, 2012.
- [18] 李云超, 邱虹, 阚志生, 等. Galectin-3 及整合素 $\alpha_v\beta_3$ mRNA 在脑胶质瘤细胞中的表达及其意义[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2012, 38(05): 973-976.
- [19] ZHANG L, WANG P, QIN Y, et al. RN1, a novel galectin-3 inhibitor, inhibits pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo via blocking galectin-3 associated signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2017, 36(9): 1297-1308. DOI: 10.1038/onc.2016.306.
- [20] COLOMB F, WANG W, SIMPSON D, et al. Galectin-3 interacts with the cell surface glycoprotein CD146 (MCAM, MUC18) and induces secretion of metastasis-promoting cytokines from vascular endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(20): 8381-8389. DOI: 10.1074/jbc.M117.783431.
- [21] HUANG Z, AI Z, LI N, et al. Over expression of galectin-3 associates with short-term poor prognosis in stage II colon cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(4): 445-455. DOI: 10.3233/CBM-160661.
- [22] LU H, LIU Y, WANG D, et al. Galectin-3 regulates metastatic capabilities and chemotherapy sensitivity in epithelial ovarian carcinoma via NF-kappaB pathway[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11469-11477. DOI: 10.1007/s13277-016-5004-3.
- [23] NOMA N, SIMIZU S, KAMBAYASHI Y, et al. Involvement of NF-kappaB-mediated expression of galectin-3-binding protein in TNF-alpha-induced breast cancer cell adhesion[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 2080-2084. DOI: 10.3892/or.2012.1733.
- [24] ZEINALI M, ADELINIK A, PAPIAN S, et al. Role of galectin-3 in the pathogenesis of bladder transitional cell carcinoma[J]. *Hum Immunol*, 2015, 76(10): 770-774. DOI: 10.1016/j.humimm.2015.09.036.
- [收稿日期] 2017-12-25 [修回日期] 2018-03-25
[本文编辑] 党瑞山