

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.040

## 上皮性卵巢癌组织 TBL1XR1、PPA1 的表达及其与临床病理参数和预后的关系研究\*

许明浩<sup>1</sup> 周士源<sup>2</sup> 周明<sup>3</sup> 初学<sup>1</sup> 高星<sup>1</sup>

(1 苏州大学附属第二医院肿瘤科 江苏 苏州 215000; 2 苏州大学附属第一医院血液科 江苏 苏州 215000;

3 江苏省肿瘤医院检验科 江苏 南京 210009)

**摘要 目的:**探讨上皮性卵巢癌组织中转导素 $\beta$ 1X 连锁受体蛋白 1 (TBL1XR1)和无机焦磷酸酶(PPA1)的表达及二者与临床病理参数和患者预后的关系。**方法:**收集 2011 年 2 月至 2015 年 4 月入住我院的并进行手术切除的 88 例上皮性卵巢癌患者的组织样本,采用免疫组化的方法检测 88 例组织样本和相对应的癌旁组织中 TBL1XR1 和 PPA1 的表达情况,同时分析 TBL1XR1 和 PPA1 表达情况与上皮性卵巢癌患者临床病理参数之间的关系;随访至 2019 年 9 月,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析 TBL1XR1 和 PPA1 表达与上皮性卵巢癌患者预后的关系。**结果:**上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1 高表达率为 48.86%(43/88),TBL1XR1 的表达与 FIGO 分期、病理分级和淋巴结转移相关( $P<0.05$ );Kaplan-Meier 分析结果显示上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1 高表达的患者具有相对较差的预后。PPA1 在上皮性卵巢癌组织中高表达率为 40.91%(36/88),同样的 PPA1 的表达与病理分级、淋巴结转移和 FIGO 分期相关( $P<0.05$ );Kaplan-Meier 结果分析表明 PPA1 高表达的患者具有相对较短的预后生存期。**结论:**上皮性卵巢癌组织样本中 TBL1XR1 和 PPA1 均存在表达,并且二者的表达情况与上皮性卵巢癌患者的预后生存紧密相关,TBL1XR1 和 PPA1 的过表达可能是上皮性卵巢癌患者的不利预后因素,或可作为上皮性卵巢癌患者潜在的预后生物标志物。

**关键词:**上皮性卵巢癌;TBL1XR1;PPA1;临床病理参数;预后

**中图分类号:**R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)10-1988-04

## Expression of TBL1XR1, PPA1 in Epithelial Ovarian Cancer and Its Relationship with Clinicopathological Parameters and Prognosis\*

XU Ming-hao<sup>1</sup>, ZHOU Shi-yuan<sup>2</sup>, ZHOU Ming<sup>3</sup>, CHU Xue<sup>1</sup>, GAO Xing<sup>1</sup>

(1 Department of Medical Oncology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China;

2 Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China;

3 Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210009, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression of transducin  $\beta$ -like 1 X-linked receptor 1 (TBL1XR1) and inorganic pyrophosphatase (PPA1) in epithelial ovarian cancer tissues and its relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods:** The tissue samples of 88 patients with epithelial ovarian cancer who were admitted to our hospital from February 2011 to April 2015 were collected. Immunohistochemical method was used to detect the expression of TBL1XR1 and PPA1 in 88 tissue samples and corresponding paracancerous tissues, and the relationship between the expression of TBL1XR1 and PPA1 and the clinicopathological parameters of patients with epithelial ovarian cancer were analyzed. The patients were followed up until September 2019, and Kaplan-Meier survival curve was plotted to analyze the relationship between TBL1XR1 and PPA1 expression and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. **Results:** The high expression rate of TBL1XR1 in epithelial ovarian cancer was 48.86% (43/88). The expression of TBL1XR1 were correlated with FIGO stage, pathological grade and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). Kaplan-Meier analysis showed that patients with epithelial ovarian cancer with high expression of TBL1XR1 in the tissue had a relatively poor prognosis. The high expression rate of PPA1 in epithelial ovarian cancer tissues was 40.91% (36/88). The same expression of PPA1 were associated with pathological grade, lymph node metastasis and FIGO stage ( $P<0.05$ ). Kaplan-Meier analysis showed that patients with epithelial ovarian cancer with high expression of PPA1 had a relatively short prognostic survival. **Conclusion:** Both TBL1XR1 and PPA1 are expressed in epithelial ovarian cancer tissue samples, and their expression are closely related to the prognostic survival of patients with epithelial ovarian cancer. The overexpression of TBL1XR1 and PPA1 may be an adverse prognosis factors for patients with epithelial ovarian cancer, or may serve as potential prognostic biomarkers for patients with epithelial ovarian cancer.

**Key words:** Epithelial ovarian cancer; TBL1XR1; PPA1; Clinicopathological parameters; Prognosis

**Chinese Library Classification(CLC):** R737.31 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)10-1988-04

\* 基金项目:江苏省卫生厅基金资助项目(H201413)

作者简介:许明浩(1991-),男,硕士,住院医师,研究方向:恶性肿瘤,E-mail: minghaoxu91@163.com

(收稿日期:2021-01-04 接受日期:2021-01-27)

## 前言

上皮性卵巢癌是目前比较常见的第二大妇科恶性肿瘤,进行手术治疗是唯一的治疗方法<sup>[1,2]</sup>;超过一半的女性患者死因是由于上皮性卵巢癌在早期的诊断困难和术后的高复发率<sup>[3]</sup>。由于没有特异性的症状和缺乏有效的筛查方法,上皮性卵巢癌经常扩散到腔周围,并在诊断时已经是晚期<sup>[4]</sup>。尽管目前在手术和辅助化疗方面取得了进展,但上皮性卵巢癌患者的临床结果仍较差,因此,为上皮性卵巢癌的早期诊断、早期预测或治疗寻找新的生物标志物是目前研究的重中之重。TBL1XR1 是维甲酸和甲状腺激素受体的沉默介质(SMRT)和核受体辅助抑制因子(N-CoR)复合物的组成部分,其在调节 SMRT/N-CoR 的激活过程中发挥至关重要的作用<sup>[5]</sup>。TBL1XR1 在不同肿瘤中具有不同的功能,有研究表明在前列腺癌中,TBL1XR1 作为肿瘤抑制因子,可能通过调节雄激素受体(AR)相关信号通路进而抑制肿瘤生长<sup>[6,7]</sup>。PPA1 是一种能将焦磷酸水解为磷酸盐的酶,因此,它除了 ATP 之外,还起着额外能量来源的作用<sup>[8,9]</sup>。蛋白质组学研究表明,与正常组织相比,PPA1 在许多恶性肿瘤中的表达上调<sup>[10-12]</sup>。有研究表明,在胃癌中,PPA1 参与癌症相关的代谢改变,并被定义为一个负的预后指标<sup>[13]</sup>。本文旨在研究 TBL1XR1 和 PPA1 在上皮性卵巢癌组织中的表达变化与临床病理参数和预后之间的关系,以初步明确二者是否具有作为上皮性卵巢癌患者预后生物标志物的潜力。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2011 年 2 月至 2015 年 4 月入住我院的并进行手术切除的上皮性卵巢癌患者 88 例。本研究通过我院医学伦理委员会审核。纳入标准:(1)患者均为原发上皮性卵巢癌;(2)临床病理和随访数据完整;(3)术前行任何其它抗肿瘤治疗;(4)术后病理诊断为上皮性卵巢癌。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)全身感染性疾病;(3)随访资料不完整。本研究中,患者年龄: $<60$  岁 62 例, $\geq 60$  岁 26 例;FIGO 分期:I+II 期 31 例,II-I+IV 期 57 例;病理分级:G3 等级 24 例,G1+G2 等级 64 例;淋巴结无转移 40 例,淋巴结发生转移 48 例;肿瘤分布:单边 59

例,双边 29 例。

### 1.2 免疫组化方法检测组织中 TBL1XR1 和 PPA1 表达

首先,将石蜡切片用二甲苯和梯度乙醇进行脱蜡和脱水,然后将切片浸泡在柠檬酸缓冲液(pH6.0)中进行抗原修复,之后用 3%过氧化氢阻断内源过氧化物酶活性 30 min。其次,用 5%牛血清白蛋白进行封闭阻断非特异性抗体结合,然后一抗 TBL1XR1 (1:100) 和 PPA1 (1:100) 在 4 °C 过夜孵育,抗 TBL1XR1 和 PPA1 鼠抗人抗体均购自美国 Cell Signaling Technolog 公司。孵育后,用 PBS 洗涤三次,然后用二抗孵育 1 h。DAB 显色、复染和封片等处理。

### 1.3 结果判定

切片采用双盲法进行阅片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。阳性染色呈棕褐色、棕黄色、浅黄色,并综合考虑染色范围及染色强度。阳性染色范围分为 5 个等级:0 分 ( $<10\%$ ),1 分 ( $10\% \sim 25\%$ ),2 分 ( $26\% \sim 50\%$ ),3 分 ( $51\% \sim 75\%$ ) 和 4 分 ( $>76\%$ );染色强度分为 4 个等级:棕褐色为 3 分,棕黄色为 2 分,浅黄色为 1 分,0 分为阴性。最终评分 4~7 分为高表达,0~3 分为低表达。

### 1.4 患者随访

随访方式包括电话问询、门诊复查等,随访时间为出院后开始计算,直至患者死亡或者随访时间截止(截止时间为 2019 年 9 月)。

### 1.5 统计学分析

使用 SPSS23.0 进行研究资料分析。计数资料以例数及率描述,比较为卡方检验或校正卡方检验。生存等时间队列资料建立 Kaplan-Meier 乘积限生存曲线模型,组间生存率比较为 Logrank 检验。统计推断的检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1 和 PPA1 表达情况

免疫组化实验对上皮性卵巢癌患者组织中的 TBL1XR1 和 PPA1 进行表达检测,染色的结果表明 TBL1XR1 和 PPA1 均在上皮性卵巢癌患者的组织中存在阳性表达,上皮性卵巢癌患者组织中 TBL1XR1 和 PPA1 高表达率分别为 48.86% (43/88)和 40.91%(36/88),见图 1。

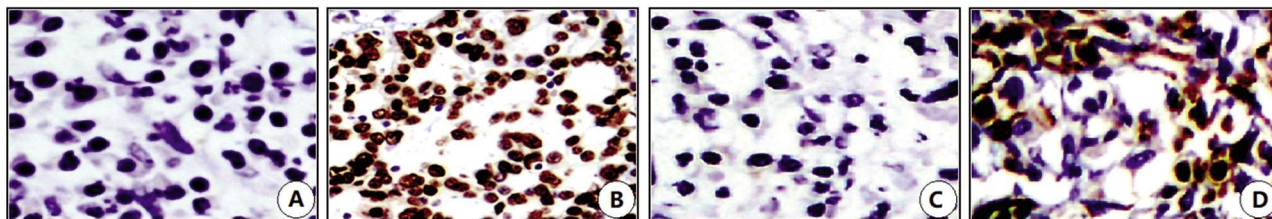


图 1 上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1 和 PPA1 表达情况( $\times 400$ )

Fig.1 Expression of TBL1XR1 and PPA1 in epithelial ovarian cancer ( $\times 400$ )

A: Low expression of TBL1XR1;B: High expression of TBL1XR1;C: Low expression of PPA1;D:High expression of PPA1

### 2.2 上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1 和 PPA1 的表达与患者临床病理参数之间的关系

上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1 表达与 FIGO 分期、病理分级和淋巴结转移相关( $P<0.05$ ),而与患者年龄、肿瘤分布无

关( $P>0.05$ );上皮性卵巢癌组织中 PPA1 表达水平与病理分级、淋巴结转移、FIGO 分期有关( $P<0.05$ ),而与患者年龄、肿瘤分布无关( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1、PPA1 的表达与患者临床病理参数之间的关系

Table 1 The relationship between the expression of TBL1XR1, PPA1 and clinicopathological parameters in epithelial ovarian cancer

Clinical parameters	Number of cases	TBL1XR1		$\chi^2$	P	PPA1		$\chi^2$	P
		High expression	Low expression			High expression	Low expression		
Age (years)		43	45			36	52		
<60	62	32	30	0.635	0.426	22	40	2.555	0.110
≥ 60	26	11	15			14	12		
Tumor distribution									
Unilateral	59	30	29	0.282	0.595	21	38	2.093	0.148
Bilateral	29	13	16			15	14		
Pathological grading									
G1+G2	64	24	40	12.127	0.000	21	43	6.364	0.012
G3	24	19	5			15	9		
Lymph node metastasis									
No	40	25	15	5.457	0.019	24	16	9.656	0.002
Yes	48	18	30			12	36		
FIGO stage									
Stage I+II	31	24	7	11.056	0.001	20	11	11.033	0.001
Stage III+IV	57	19	38			16	41		

### 2.3 Kaplan-Meier 曲线分析 TBL1XR1 和 PPA1 的表达与上皮性卵巢癌患者预后的关系

截止随访日期,上皮性卵巢癌患者组织中 TBL1XR1 分为高表达组(n=43 例)和低表达组(n=45 例),TBL1XR1 高表达组与低表达组术后生存率分别为 25.58% (11/43)、48.89% (22/45),术后生存时间高表达组为(55.35± 4.14)个月,低表达组为(69.80± 4.24)个月。通过 Kaplan-Meier 生存分析结果显示,上皮性卵巢癌患者 TBL1XR1 呈现高表达的患者具有较差的预后生存期,差异有统计学意义(Log Rank  $\chi^2=16.074, P=0.000$ ),见图 2A。同时将上皮性卵巢癌患者组织中 PPA1 分为高表达组(n=36 例)和低表达组(n=52 例),PPA1 高表达组与低表达组术后生存率分别为 19.44%(7/36)、50.00%(26/52),术后生存时间高表达组为(52.61± 4.26)个月,低表达组为(75.35± 3.65)个月。通过 Kaplan-Meier 生存分析结果显示,上皮性卵巢癌患者 PPA1 呈现高表达的患者具有较差的预后生存期,差异有统计学意义(Log Rank  $\chi^2=11.175, P=0.000$ ),见图 2B。

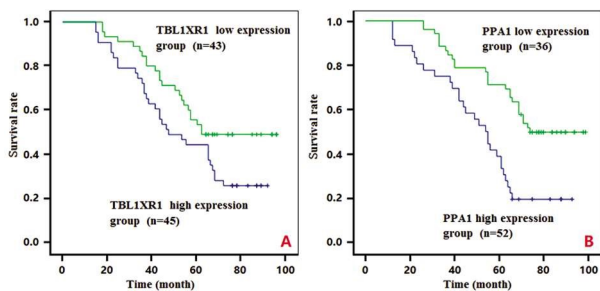


图 2 上皮性卵巢癌组织中 TBL1XR1 和 PPA1 表达水平对患者预后的影响

Fig.2 The influence of TBL1XR1 and PPA1 expression levels on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer

### 3 讨论

上皮性卵巢癌是妇科肿瘤中常见的第二大恶性肿瘤,上皮性卵巢癌发病率占卵巢癌的 80%-90%,是我国女性恶性肿瘤中死亡的主要原因之一<sup>[14,15]</sup>。由于上皮性卵巢癌在诊断的初期没有明显的临床特征,同时没有有效的手段进行早期诊断,因此导致大约 70%的患者在被确诊是已经处于癌症晚期<sup>[16]</sup>。有研究表明上皮性卵巢癌以及其他恶性肿瘤被认为是由遗传改变的积累引起的,因此,了解上皮性卵巢癌的发病机理和寻找早期诊断的生物标志物是目前研究工作亟待解决的问题<sup>[17-19]</sup>。有研究表明,卵巢癌细胞系中 TBL1XR1 在介导雌激素受体信号过程中发挥重要作用,我们认为 TBL1XR1 是调节卵巢癌细胞致癌性的一种雌激素受体辅阻遏物<sup>[20]</sup>。TBL1XR1 在多种肿瘤中表现为异常表达,和肿瘤的发生和发展密切相关,如有报道发现 TBL1XR1 在宫颈癌中异常高表达,同时在乳腺癌、肝癌、鼻咽癌等众多癌症中表达上调<sup>[21-23]</sup>。PPA1 在 20 世纪 50 年代首次由 Kunitz 等从酵母中纯化得到,在大肠杆菌和啤酒酵母菌中广泛研究<sup>[24]</sup>。PPA1 在生物代谢过程中发挥重要作用,是一种能将焦磷酸水解为磷酸盐的酶<sup>[25]</sup>。有研究表明,PPA1 在许多实体肿瘤癌细胞中表现为异常高表达,其中包括非小细胞肺癌<sup>[11]</sup>、乳腺癌<sup>[26]</sup>、喉鳞状细胞癌<sup>[12]</sup>,揭示 PPA1 在实体瘤的发生和发展过程中起着至关重要的作用。

本研究结果显示上皮性卵巢癌组织样本中检测到 TBL1XR1 存在表达,同时通过分析与临床病理参数的关系,发现 TBL1XR1 在上皮性卵巢癌组织中的表达与肿瘤的 FIGO 分期、病理分级和淋巴结转移相关,而与患者年龄、肿瘤分布无关;随着上皮性卵巢癌肿瘤病理分级逐渐增高,TBL1XR1 的表达程度逐渐增强,且随着临床分期 FIGO 的增加,TBL1XR1 的

表达也逐渐上调,同时 TBL1XR1 高表达的患者更容易出现淋巴结的转移,以上结果表明 TBL1XR1 在上皮性卵巢癌的发生和发展过程发挥重要的作用,本文提示其主要发挥促癌基因的功能;另外,Kaplan-Meier 生存曲线结果分析表明,上皮性卵巢癌 TBL1XR1 呈现高表达的患者具有较差的预后生存期。目前,有研究报道称血管内皮生长因子 C (vascular endothelial growth factor, VEGF-c) 参与包括卵巢癌在内的许多实体肿瘤的淋巴结转移,随后有学者提出 VEGF-c 的 mRNA 的表达水平和肿瘤组织中的 TBL1XR1 的 mRNA 的表达水平呈正相关的关系,并且研究者通过实验证明在上皮性卵巢癌细胞系中 VEGF-c 的表达水平受 TBL1XR1 的调控,这也就是说在上皮性卵巢癌中,VEGF-c 很可能作为 TBL1XR1 的下游效应因子发挥功能,虽然只是初步证明还没有具体机制研究,但是足以证明 TBL1XR1 有很大的可能性是通过 VEGF-c 通路进而促进肿瘤的进展和癌细胞的淋巴结转移<sup>[27,28]</sup>。同时通过免疫组化结果显示,上皮性卵巢癌组织样本中 PPA1 也存在表达,PPA1 在上皮性卵巢癌组织中的表达与肿瘤的 FIGO 分期、病理分级和淋巴结转移相关,而与患者年龄、肿瘤分布无关;结果还显示上皮性卵巢癌组织中有淋巴结转移,病理分期较高以及具有较高 FIGO 分期的患者 PPA1 高表达率更高,表明 PPA1 与肿瘤的恶性程度密切相关。

另外,Kaplan-Meier 生存分析显示,PPA1 表现为高表达的 PPA1 患者表现出较差的预后生存期,低表达的上皮性卵巢癌患者具有较高的预后生存期。同样的,有文章对 PPA1 在肿瘤中的作用机制进行了研究,他们发现 PPA1 可能参与上皮间充质 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的转换过程<sup>[29]</sup>;  $\beta$ -catenin 是一种在恶性肿瘤中被广泛研究的重要的转录因子,有学者通过实验证明  $\beta$ -catenin 这个蛋白质的表达水平受 PPA1 表达水平的正向调控<sup>[30]</sup>,虽然 PPA1 和  $\beta$ -catenin 之间的信号通路只是初步的进行研究,但结果却表明为 PPA1 有望成为上皮性卵巢癌未来治疗的潜在标志物。

综上所述,TBL1XR1 和 PPA1 均在上皮性卵巢癌组织中存在表达,提示二者在上皮性卵巢癌的发生和发展过程中发挥重要作用。TBL1XR1 和 PPA1 与肿瘤的 FIGO 分期、病理分级和淋巴结转移密切相关,同时 TBL1XR1 和 PPA1 的表达与上皮性卵巢癌患者的预后相关,提示 TBL1XR1 和 PPA1 有望成为上皮性卵巢癌患者预后评估的潜在生物指标。

#### 参考文献(References)

- [1] Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10177): 1240-1253
- [2] Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(11): 1994-2004
- [3] 贾敏利, 宋晓彤. 上皮性卵巢癌 P53、Livin 和 PARP 表达检测及其对卵巢癌化疗耐药、临床预后的影响研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(4): 452-454
- [4] Dumont S, Jan Z, Heremans R, et al. Organoids of epithelial ovarian cancer as an emerging preclinical in vitro tool: a review [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 105
- [5] Perissi V, Scafoglio C, Zhang J, et al. TBL1 and TBLR1 phosphorylation on regulated gene promoters overcomes dual CtBP and NCoR/SMRT transcriptional repression checkpoints [J]. *Mol Cell*, 2008, 29(6): 755-766
- [6] Daniels G, Li Y, Gellert LL, et al. TBLR1 as an androgen receptor (AR) coactivator selectively activates AR target genes to inhibit prostate cancer growth [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(1): 127-142
- [7] Daniels G, Zhang X, Zhong X, et al. Cytoplasmic, full length and novel cleaved variant, TBLR1 reduces apoptosis in prostate cancer under androgen deprivation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39556-39571
- [8] Niu H, Zhou W, Xu Y, et al. Silencing PPA1 inhibits human epithelial ovarian cancer metastasis by suppressing the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 76266-76278
- [9] Li H, Xiao N, Li Z, et al. Expression of Inorganic Pyrophosphatase (PPA1) Correlates with Poor Prognosis of Epithelial Ovarian Cancer [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 241(2): 165-173
- [10] Luo D, Wang G, Shen W, et al. Clinical significance and functional validation of PPA1 in various tumors [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(10): 2800-2812
- [11] Luo D, Liu D, Shi W, et al. PPA1 promotes NSCLC progression via a JNK- and TP53-dependent manner [J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(10): 53
- [12] Bodnar M, Luczak M, Bednarek K, et al. Proteomic profiling identifies the inorganic pyrophosphatase (PPA1) protein as a potential biomarker of metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Amino Acids*, 2016, 48(6): 1469-1476
- [13] Yang Y, Cai J, Yin J, et al. Inorganic pyrophosphatase (PPA1) is a negative prognostic marker for human gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 12482-12490
- [14] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- [15] Jessmon P, Boulanger T, Zhou W, et al. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(5): 427-437
- [16] 王笋, 王蓁, 韩毅, 等. WT-1、Smac 蛋白在上皮性卵巢癌中的表达和临床意义研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(11): 2136-2140
- [17] Buechel M, Herzog TJ, Westin SN, et al. Treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer for whom platinum is still an option [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 721-732
- [18] Wang X, Ivan M, Hawkins SM. The role of MicroRNA molecules and MicroRNA-regulating machinery in the pathogenesis and progression of epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 481-487
- [19] Lyu N, Wang Y, Wang J, et al. Study on early diagnosis of epithelial ovarian cancer by analysis of plasma septin-9 and clusterin level [J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(Supplement): S444-S449
- [20] Wu X, Zhan Y, Li X, et al. Nuclear TBLR1 as an ER corepressor promotes cell proliferation, migration and invasion in breast and ovarian cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(10): 2351-2360
- [21] Wang J, Ou J, Guo Y, et al. TBLR1 is a novel prognostic marker and promotes epithelial-mesenchymal transition in cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(1): 112-124
- [22] Li X, Liang W, Liu J, et al. Transducin ( $\beta$ )-like 1 X-linked receptor 1 promotes proliferation and tumorigenicity in human breast cancer via activation of beta-catenin signaling [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(5): 465

- ablation for symptomatic benign solid thyroid nodules: our experience for 2-year follow up[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 147
- [21] Lv Z, Bai X, Sheng Q, et al. A case report of a giant mature teratoma of the thyroid gland in a young girl [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(9): e14703
- [22] Peng Q, Niu C. Mummified Thyroid Nodules: Conventional and Contrast-Enhanced Ultrasound Features [J]. J Ultrasound in Med, 2019, 38(2): 441-452
- [23] Zhao Z, Ye C. Cascade and Fusion of Multitask Convolutional Neural Networks for Detection of Thyroid Nodules in Contrast-Enhanced CT[J]. Medical Image Analysis, 2019, 2019: 7401235
- [24] Zhou J, Chen E, Xu H, et al. Feasibility and Diagnostic Performance of Voxelwise Computed Diffusion-Weighted Imaging in Breast Cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2019, 49(6): 1610-1616
- [25] 王海燕, 朱林林, 周如海, 等. 超声造影定量分析诊断乳头状甲状腺癌患者颈部淋巴结转移的效能分析 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(12): 2079-208
- [26] Zhou J, Zhang Y, Chang KT, et al. Diagnosis of Benign and Malignant Breast Lesions on DCE-MRI by Using Radiomics and Deep Learning With Consideration of Peritumor Tissue[J]. Chinese J Medical Imaging Technology, 2020, 51(3): 798-809
- [27] Zhou W, Chen Y, Zhang L, et al. Percutaneous Microwave Ablation of Metastatic Lymph Nodes from Papillary Thyroid Carcinoma: Preliminary Results[J]. World J Surg, 2019, 43(4): 1029-1037
- [28] Peng Q, Niu C, Zhang M, et al. Sonographic Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma with Coexistent Hashimoto's Thyroiditis: Conventional Ultrasound, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(2): 471-480
- [29] 蒙秋凤. 甲状腺癌超声造影参数与病灶内增殖、侵袭、自噬基因表达的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(15): 1459-1462
- [30] Puhf-Westerheide D, Cyran CC, Sargsyan-Bergmann J, et al. The added diagnostic value of complementary gadoteric acid-enhanced MRI to F-DOPA-PET/CT for liver staging in medullary thyroid carcinoma[J]. Cancer Imaging, 2019, 19(1): E73
- [31] Wang H, Liu K, Ren J, et al. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma for the Prediction of Cervical Central Compartment Lymph Node Metastasis [J]. J Comput Assist Tomogr, 2019, 43(6): 963-969
- [32] Wang L, Xu D, Yang Y, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous thermal ablation in treating low-risk papillary thyroid microcarcinoma: A pilot and feasibility study [J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(7): 1522-1529
- [33] Xu Y, Qi X, Zhao X, et al. Clinical diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for benign and malignant thyroid tumors: One comparative cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(4): e14051
- [34] Zhang Q, Zhang M, Chen S, et al. Predicting cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer (PTC) - Why contrast-enhanced ultrasound (CEUS) was performed before thyroidectomy [J]. J Ultrasound Med, 2019, 72(1): 61-73
- [35] 于凤辉. 探究超声造影和超声弹性成像对甲状腺良恶性结节的鉴别诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(7): 72-73

(上接第 1991 页)

- [23] Chen SP, Yang Q, Wang CJ, et al. Transducin  $\beta$ -like 1 X-linked receptor 1 suppresses cisplatin sensitivity in nasopharyngeal carcinoma via activation of NF- $\kappa$ B pathway[J]. Mol Cancer, 2014, 13(1): 195
- [24] KUNITZ M. Crystalline inorganic pyrophosphatase isolated from baker's yeast[J]. J Gen Physiol, 1952, 35(3): 423-450
- [25] 张宁, 司怀军, 柳娜, 等. 马铃薯无机焦磷酸酶基因 cDNA 在大肠杆菌中的表达及蛋白质特征分析 [J]. 分子植物育种, 2008, 6(6): 1107-1110
- [26] Mishra DR, Chaudhary S, Krishna BM, et al. Identification of Critical Elements for Regulation of Inorganic Pyrophosphatase (PPA1) in MCF7 Breast Cancer Cells[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0124864
- [27] Ma M, Yu N. Over-Expression of TBL1XR1 Indicates Poor Prognosis of Serous Epithelial Ovarian Cancer[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 241(3): 239-247
- [28] Liu L, Lin C, Liang W, et al. TBL1XR1 promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gut, 2015, 64(1): 26-36
- [29] Wang P, Zhou Y, Mei Q, et al. PPA1 regulates tumor malignant potential and clinical outcome of colon adenocarcinoma through JNK pathways[J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 58611-58624
- [30] Rosenbluh J, Wang X, Hahn WC. Genomic insights into WNT/ $\beta$ -catenin signaling [J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(2): 103-109