

半乳糖凝集素-3与 β -Catenin在上皮性卵巢癌中的表达和临床指标及预后关系

卢淮武, 王东雁, 刘昀昀, 徐国才, 谢玲玲, 林仲秋*
(中山大学孙逸仙纪念医院妇瘤科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨半乳糖凝集素-3(Galectin-3 Gal-3)和 β -Catenin在上皮性卵巢癌组织中的表达情况及临床意义。【方法】采用免疫组织化学方法,检测77例上皮性卵巢癌患者肿瘤组织中Gal-3和 β -Catenin蛋白表达的情况,并分析其与患者临床病理特征、治疗效果及预后的关系。【结果】在77例卵巢癌组织中,Gal-3阳性表达率为(70/77)90.9%。 β -catenin阳性表达率为(65/77)84.4%。正常卵巢上皮不表达Gal-3和 β -Catenin蛋白。Gal-3和 β -Catenin的表达常表现为正相关关系,相关系数 $r = 0.437, P = 0.000$ 。将弱阳性与强阳性合并为阳性后进行统计分析,Gal-3与病理类型相关, β -Catenin与病理类型、是否复发相关, $P < 0.05$ 。单因素(Cox回归)分析显示,临床分期($P = 0.019$)、复发($P = 0.007$)、铂耐药($P = 0.000$)及Gal-3表达($P = 0.007$)为影响上皮性卵巢癌患者术后总体生存(OS)的因素。多因素分析显示,铂类耐药($HR = 0.233, P = 0.001$)与Gal-3表达($HR = 2.325, P = 0.036$)与预后明显相关。【结论】Gal-3和 β -Catenin可能与上皮性卵巢癌的发生发展有关,并可作为上皮性卵巢癌预后不良的预测指标,Gal-3可能通过 β -Catenin激活经典的Wnt通路,在上皮性卵巢癌中,发生、发展中起重要作用。

关键词: 上皮性卵巢癌;半乳糖凝集素-3; β -Catenin/Wnt信号通路;预后

中图分类号:R73

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2015)06-0883-06

Expression of Galectin-3 and β -catenin in Epithelial Ovarian Cancer and Their Clinical Significance

LU Huai-wu, WANG Dong-yan, LIU Yun-yun, XU Guo-cai, XIE Ling-ling, LIN Zhong-qiu*

(Department of Gynecologic Neoplasms, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: LIN Zhong-qiu; E-mail:lin-zhongqiu@163.com

Abstract: 【Objective】 To evaluate the expression of galectin-3 and β -catenin in epithelial ovarian cancer tissues and their correlation with clinicopathological and survival variables. 【Method】 Seventy-seven patients with epithelial ovarian cancers (EOC) were selected, and their tumor tissues were collected. The expression of galectin-3 and β -catenin were tested by immunohistochemical analysis. Then the correlation of the expression of Gal-3 and β -catenin with the clinicopathological parameters, treatment outcomes and survival of these patients were evaluated. 【Result】 Galectin-3 protein, which was mainly cytoplasmic in location, was observed in a majority (70/77, 90.9%) of the EOC but not in normal ovarian tissues ($P < 0.05$). β -Catenin protein, which was mainly cytoplasmic and membranous in location, was observed in a majority (65/77, 84.4%) of the EOC but not in normal ovarian tissues ($P < 0.05$). Combine weak staining with strong staining, Gal-3 expression in EOC correlated with histology, while β -Catenin expression correlated with histology and recurrence. Spearman bivariate correlation test show a positive correlation between the expression of Gal-3 and β -Catenin in EOC, $r = 0.437, P = 0.000$. Univariate analysis revealed that stage ($P = 0.019$), recurrence ($P = 0.007$), platinum resistance ($P = 0.000$) and high Gal-3 expression ($P = 0.007$) predicted overall survival (OS). Further multivariate analysis showed platinum resistance ($HR = 0.233, P = 0.001$) and Gal-3 expression ($HR = 2.325, P = 0.036$) was independent prognostic factor for OS for these patients. 【Conclusions】 Gal-3 may activate Wnt pathway by mediate β -Catenin in the cytoplasm in EOC. Gal-3 may become a prognosis factor of recurrence, platinum resistance and poor outcome. New drugs which targeting Gal-3 are expected to become effective therapies for platinum-resistant EOC.

Key words: epithelial ovarian cancer; galectin-3; β -Catenin/Wnt pathway; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(6): 883-888]

收稿日期:2015-04-17

基金项目:广东省自然科学基金重点项目(S2012020010913)

作者简介:卢淮武,在职博士,主治医师,研究方向:妇科肿瘤,E-mail:luhuaiwu@163.com; *林仲秋,通信作者,E-mail:lin-zhongqiu@163.com

上皮性卵巢癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤,其发生是一个多步骤、多因素参与的复杂过程。半乳糖凝集素-3(Galectin-3, Gal-3)是半乳糖凝集素(galectin)家族具有保守的氨基酸序列,能专一性识别 β -半乳糖苷^[1-2],近年来发现, Gal-3 的过表达可能促进上皮性卵巢癌的发生、发展,但是涉及的具体机制尚未完全清楚。依赖 β -Catenin 的经典 Wnt 信号通路参与了包括上皮性卵巢癌在内的多种肿瘤发生、发展的过程^[3-4]。有研究发现 Gal-3 与经典 Wnt 信号通路关键蛋白 β -Catenin 有可结合的序列,因此推测 Gal-3 的促癌机制可能与经典 Wnt 信号通路相关,并在结肠癌^[5]、舌鳞癌^[6]等肿瘤细胞中得到初步的验证。然而, Gal-3 是否通过经典 Wnt 信号通路促进上皮性卵巢癌的发生和发展,目前并无相关性的研究报道。本研究通过免疫组织化学法(IHC)检测 Gal-3 和 β -Catenin 在上皮性卵巢癌中的表达情况并分析其与临床病理参数之间的关系,初步探讨 Gal-3 和依赖 β -Catenin 的经典 Wnt 信号通路在上皮性卵巢癌中的意义。

1 材料和方法

1.1 病例及标本选择

收集 2008 年 1 月份至 2010 年 1 月期间,在中山大学孙逸仙纪念医院妇科接受手术治疗的上皮性卵巢癌患者,共 138 例。纳入标准:①在中山大学孙逸仙纪念医院住院手术经病理确诊为上皮性卵巢癌患者;②术后化疗为铂类为基础的方案;③无其他癌症病史;④相关病例资料登记详细、完整;⑤随访资料完整;其中有 61 例因相关病例资料不全被剔除研究,因此纳入本研究的病例数为 77 例。

对照组随机选择同期因子宫良性病变在中山大学孙逸仙纪念医院妇科住院接受全子宫双附件切除的患者,共 20 例。良性病变包括子宫肌瘤、子宫内膜息肉、子宫腺肌症、功能失调性子宫出血、CIN3 等,术后病理证实卵巢未存在任何病变。

77 例入选患者平均年龄为 (51.8 ± 11.1) 岁(范围 24~80 岁),中位年龄为 51 岁。其中年龄 > 50 岁者 40 例,年龄 ≤ 50 岁者 37 例。正常对照组平均年龄为 (50.0 ± 8.2) 岁(范围 35~63 岁),两组差别无统计学差异, $P > 0.05$ 。术前 CA125 平均水

平为 (1387 ± 2110) U/L(范围 8.3 ~ 12499.0 U/L)。病理类型包括浆液性腺癌 60 例,黏液性腺癌 5 例,透明细胞癌 7 例,子宫内膜样腺癌 5 例。分期包括 I 期患者 16 例, II 期患者 8 例, III 期患者 43 例, IV 期患者 10 例。病理分级包括低级别患者 17 例,高级别患者 60 例。

收集所有患者术后组织石蜡标本,切片厚度为 5 μm ,用于免疫组织化学检测。

1.2 免疫组织化学检测

实验试剂:一抗:鼠抗人 Galectin-3 单克隆抗体(购自英国 Abcam 公司),兔抗人 β -Catenin 单克隆抗体(购自美国 CST 公司);二抗试剂盒:鼠/兔通用型 Streptavidin-HRP 试剂盒(购自北京康为世纪公司, CW2069);DAB 显示液(购自丹麦 Dako 公司);检测方法:组织经常规脱蜡水化, EDTA(pH = 8.0)微波炉高温修复;3%过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶;一抗 4℃过夜, Gal-3 浓度 1 : 150, β -Catenin 浓度为 1 : 100;二抗孵育后 DAB 显色 3 min;苏木精染核。以结肠癌组织切片作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判断

Gal-3 评分标准:高倍镜(200×)观察。根据染色深浅记分(0~3):0=未染色,1=淡黄色,2=棕黄色,3=棕褐色。根据染色的范围记分(1~4):1=10%以下,2=11%~50%染色,3=51%~80%染色,4=80%以上染色。两者的乘积作为评价总体染色强弱的依据:0 为阴性, ≤ 4 为弱阳性, > 4 为强阳性。

β -Catenin 根据 Maruyama 等^[1]的方法,分别从细胞膜、细胞浆和细胞核 3 个方面判断。膜阳性率 > 70% 为正常表达, $\leq 70\%$ 为表达减弱或缺失;细胞核或细胞浆阳性细胞率 > 10% 为异位表达,膜表达减弱或缺失及异位表达统称为异常表达,再按照着色的深浅,分为弱阳性表达跟强阳性表达。

1.4 生存期评估

对所有患者进行随访,总生存期(OS)为从病理诊断明确到死于卵巢癌相关疾病或最后随访的时间差。截止随访日期为 2015 年 2 月。所有患者平均生存时间为 41.7 个月,最短的随访时间为 7 月,最长的随访时间为 77 月。

1.5 统计学方法

SPSS 19.0 分析数据。蛋白组间表达差异比较采用卡方检验;预后的单因素分析采用 Kaplan-

Meier 曲线, 各组间比较采用 Log-rank 检验; 预后的多因素分析采用 Cox 比例风险模型; 相关分析采用 Spearman 等级相关分析方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Gal-3 在上皮性卵巢癌和正常卵巢上皮中的表达

Gal-3 蛋白的 IHC 阳性反应产物表现为棕黄色颗粒, 主要在胞浆表达(图 1)。在 77 例卵巢上皮性肿瘤患者中, Gal-3 阴性表达仅 7 例, 表达率为 9.1%。阳性表达有 70 例, 表达率为 90.9%。其中弱阳性表达有 47 例, 占 61.0 %, 强阳性表达有 23 例, 占 29.9%。正常卵巢上皮不表达 Gal-3 蛋白(表 1)。

2.2 β -Catenin 在上皮性卵巢癌和正常卵巢上皮中的表达

β -Catenin 的 IHC 阳性反应产物表现为棕黄色颗粒, 主要在细胞膜及细胞浆表达(图 2)。本研究未发现胞核表达的病例。在 77 例卵巢上皮性肿瘤患者中, β -Catenin 阴性表达仅 12 例, 表达

表 1 免疫组化 Gal-3 与 β -Catenin 在正常卵巢上皮、上皮性卵巢癌中的表达情况

Table 1 Expression of Gal-3 and β -Catenin in normal ovary tissue and epithelial ovarian cancer

Groups	n	Gal-3			β -catenin		
		(-)	(+)	(++)	(-)	(+)	(++)
Normal ovary tissue	20	20	0	0	20	0	0
Epithelial ovarian cancer	77	7	47	23	12	37	28

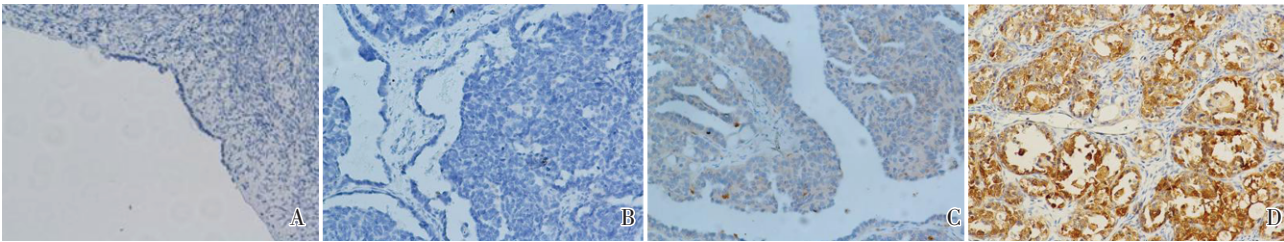
率为 15.6%。阳性表达有 65 例, 表达率为 84.4%。其中弱阳性表达有 37 例, 占 48.0 %, 强阳性表达有 28 例, 占 36.4%。正常卵巢上皮不表达 β -Catenin 蛋白(表 1)。

2.3 Gal-3 和 β -Catenin 在上皮性卵巢癌中的表达关系

经 spearman 相关性检验, 在上皮性卵巢癌中, Gal-3 和 β -Catenin 的表达常表现为正相关关系, 相关系数 $r = 0.437, P = 0.000$ 。

2.4 上皮性卵巢癌患者 Gal-3 和 β -Catenin 与各临床相关因素的分析

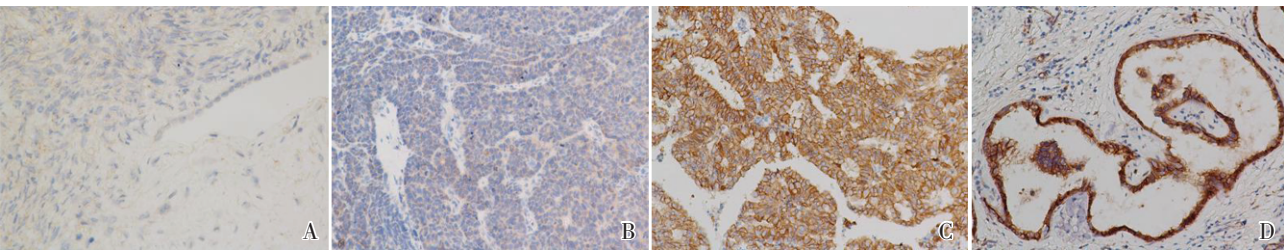
将 Gal-3 蛋白表达的情况与临床病理指标进行了分析按阴性、弱阳性和强阳性进行统计学分



A: Normal ovary tissue; B: Epithelial ovarian cancer(Gal-3 negative); C: Epithelial ovarian cancer(Gal-3 weak staining); D: Epithelial ovarian cancer(Gal-3 strong staining). $\times 200$

图 1 Gal-3 在正常卵巢上皮和上皮性卵巢癌的表达情况

Fig.1 The expression of Gal-3 in normal ovary tissue and epithelial ovarian cancer



A: Normal ovary tissue; B: Epithelial ovarian cancer(β -Catenin negative); C: Epithelial ovarian cancer(β -Catenin weak staining); D: Epithelial ovarian cancer(β -Catenin strong staining). $\times 200$

图 2 β -Catenin 在正常卵巢上皮和上皮性卵巢癌的表达情况

Fig.2 The expression of β -Catenin in normal ovary tissue and epithelial ovarian cancer

表 2 Gal-3 和 β -Catenin 与各临床病理资料的关系
Table 2 The relation of Gal-3 and β -Catenin with clinicopathology in epithelial ovarian cancer

	<i>n</i>	Gal-3 expression				β -Catenin expression			
		(-)	(+)	(++)	<i>P</i>	(-)	(+)	(++)	<i>P</i>
Age/years									
>50	40	4	24	12	1.000	6	18	16	0.823
≤50	37	3	23	11	1.000 ¹⁾	6	19	12	0.883 ¹⁾
Histology									
Serous	60	7	38	15		11	28	21	
Mucous	5	0	3	2	0.301	1	3	1	0.807
Clear cell	7	0	5	2	0.014 ¹⁾	0	3	4	0.008 ¹⁾
Endometrioid	5	0	1	4		0	3	2	
Stage									
I	16	1	12	3		5	6	5	
II	8	0	5	3	0.750	1	5	2	0.607
III	43	4	25	14	0.384 ¹⁾	5	20	18	0.125 ¹⁾
IV	10	2	5	3		1	6	3	
Grade									
Low	17	0	9	8	0.150	2	8	7	0.840
High	60	7	38	15	0.337 ¹⁾	10	29	21	1.000 ¹⁾
Recurrence									
Yes	40	4	20	16	0.091	3	21	16	0.126
No	37	3	27	7	1.000 ¹⁾	9	16	12	0.042 ¹⁾
Platinumresistance									
Yes	17	1	9	7	0.576	2	10	5	0.600
No	60	6	38	16	1.000 ¹⁾	10	27	23	1.000 ¹⁾

1)The statistical analysis was make after combining week staining and strong staining as positive (The Fisher’s exact tests were used when there is “0” in the column or more than 20% of the column were less than “5”).

析,Gal-3 和 β -Catenin 与各临床病理指标的关系不具有统计学差异。将弱阳性与强阳性合并为阳性后再进行统计分析,结果显示 Gal-3 与患者的病理类型相关, β -Catenin 与患者的病理类型、复发相关 ($P<0.05$,表 2)。

2.5 上皮性卵巢癌患者预后各相关因素分析

将 77 例患者的临床病理资料与预后进行研究,使用单变量变化因素(Cox 回归)分析,临床分期、复发、铂类耐药及 Gal 表达为影响上皮性卵巢癌患者术后总体生存的因素($P<0.05$)。而年龄、病理类型、病理级别与上皮性卵巢癌患者术后总体生存率无明显相关性($P>0.05$)。进一步多因素分析显示,铂类耐药(HR:0.233, $P=0.001$)与 Gal-3 表达(HR:2.325, $P=0.036$)与预后明显相关(表3)。

2.6 Gal-3 的 IHC 阳性表达与生存率关系的生

存曲线

绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,描述 Gal-3 蛋白与患者生存时间的关系(图 3),Gal-3 强阳性组生存率明显低于 Gal-3 弱阳性组和 Gal-3 阴性组(Log-rank, $P=0.021$)。

3 讨 论

研究发现,Gal-3 的表达与临床病理学资料的关系目前还存在一定争论。Lee 等^[7]研究表明 Gal-3 的表达与病理类型相关,阳性率从高至低依次为透明细胞癌(92.3%)、黏液性腺癌(67.3%)、浆液性腺癌(66.7%)和子宫内膜癌(54.5%)。Brustmann 等^[8]研究表明 Gal-的表达与 FIGO 分期、病理级别无明显相关性,但是在卵巢浆液性囊腺癌、交界性浆

表 3 单因素分析与多因素分析 (Cox 回归) 各临床病理资料与患者预后的关系

Table 3 Univariate and multivariate analyses of overall survival in epithelial ovarian cancer

	Univariate analyses				Multivariate analyses			
	χ^2	HR	95% CI	P	χ^2	HR	95% CI	P
Age	2.144	0.538	0.234–1.234	0.143				
Histology	0.009	0.979	0.630–1.521	0.924				
Stage	5.467	1.824	1.102–3.019	0.019	0.132	0.893	0.484–1.646	0.096
Grade	0.994	0.637	0.263–1.545	0.319				
Reccurence	7.190	0.010	0.000–0.287	0.007	0.016	0.000	0.000–3.816	0.897
Platinum resistance	27.862	0.102	0.044–0.239	0.000	10.125	0.233	0.095–0.572	0.001
CA125	0.071	0.894	0.400–2.000	0.786				
Gal-3	7.272	2.762	1.320–5.779	0.007	4.407	2.325	1.058–5.109	0.036
β -Catenin	1.278	1.436	0.767–2.688	0.258				

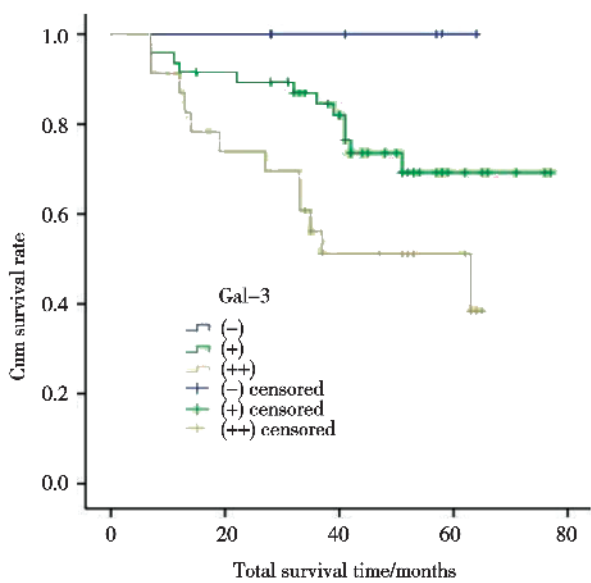


图 3 上皮性卵巢癌患者 Gal-3 表达情况与预后的生存函数

Fig.3 The relation of Gal-3 expression and survival prognosis

液性囊腺瘤及浆液性囊腺瘤逐渐降低,单纯细胞浆表达与预后不良相关。

本研究发现 Gal-3 在正常卵巢上皮无表达,而在上皮性卵巢癌组织中表达率高达 90.9%,主要为胞浆染色。对 Gal-3 与患者的临床病理资料进行相关性分析,结果显示 Gal-3 在透明细胞癌、黏液性腺瘤的表达率高于浆液性腺瘤,差别具有统计学差异,而在病理级别表达率的差异无统计学差异,这与 Brustmann^[8]的报道相符合。

Jiang 等^[9]的研究中单因素和多因素分析都提示 Gal-3 是预后的危险因素,而 Kim 等^[10]的研究中单因素分析提示 Gal-3 是预后的一个独立因素,差别具有统计学差异,而多因素分析中 Gal-3 却因为 $P > 0.05$ 而不能认为是预后的因素。而我们的结果显示临床分期 ($P = 0.019$)、复发 ($P = 0.007$)、铂类耐药 ($P = 0.000$) 及 Gal-3 表达 ($P = 0.007$) 是预后的独立危险因素。进一步多因素 (Cox 回归) 分析提示铂类耐药 ($P = 0.001$) 和 Gal3 表达 ($P = 0.036$) 是预后的危险因素。由图 3 可以看出, Gal-3 强阳性患者的总生存率显著低于弱阳性和阴性患者。本研究 Gal-3 阴性患者 7 例,包括 1 例 I 期、2 例 IV 期和 4 例 III 期患者,至随访结束,所有患者至今仍存活,其中有 2 例复发。因此,我们推测 Gal-3 可能参与了卵巢癌发生发展的过程,并可以作为卵巢癌预后的一个有效指标。

近年来的研究提示, β -Catenin 在胞浆与胞核内积聚是恶性肿瘤中常见的事件之一。本研究 β -Catenin 总体阳性率为 84.4%, 主要为胞膜与胞浆表达,胞核无表达。统计学分析表明,复发患者 β -Catenin 表达阳性率高于未复发患者,差别具有统计学差异,提示 β -Catenin 可能是预测卵巢癌复发的指标之一。文献报道^[11], 卵巢子宫内膜样腺瘤经常存在 β -Catenin 基因突变, 因此 Wnt 信号异常激活在卵巢子宫内膜样腺瘤中是十分常见的,在免疫组化上常表现为 β -Catenin 的异常表达。虽然本研究发现 β -Catenin 表达在各病理类型的差别不具有统计学意义,但是子宫内膜样腺瘤的阳性率为 100%,与文献报道相符。而其他病理类型卵

巢癌都有不同程度异常 β -Catenin 表达,提示 Wnt 信号通路在上皮性卵巢癌中异常激活。

Wang 等^[6]研究发现 Gal-3 可能通过经典 Wnt 信号通路调节舌鳞癌的进展。Song 等^[5]发现在结肠癌中, Gal-3 能通过 GSK-3 β 调节 β -Catenin 在细胞核内的积聚。Weinberger 等^[12]发现在高分化甲状腺腺癌中, Gal-3 表达与 β -Catenin 和 Cyclin D1 表达成正相关,提示在高分化甲状腺腺癌中, Gal-3 可能与经典 Wnt 信号通路激活有关。然而迄今为止,在上皮性卵巢癌中未有相关报道。

本研究首次在上皮性卵巢中对 Gal-3 与经典 Wnt 通路的关系进行研究。我们的研究发现,当 β -Catenin 弱阳性时, Gal-3 阴性 3 例,弱阳性有 28 例,强阳性有 6 例,而 β -Catenin 强阳性时, Gal-3 均为阳性,其中弱阳性 13 例,强阳性 15 例。 β -Catenin 与 Gal-3 均为强阳性的 15 患者中,12 例复发,9 例死亡,而 β -Catenin 与 Gal-3 均为阴性的 5 例患者中,仅有 1 例复发,所有患者至随访结束都存活,由此可见 β -Catenin 和 Gal-3 强阳性表达是复发和预后不良的预测因素。我们将 β -Catenin 和 Gal-3 进行了双变量 Spearman 相关性分析,结果相关系数 $r = 0.437, P = 0.000$,差别具有统计学意义。即 Gal-3 与 β -Catenin 的表达呈正相关;而当 Gal-3 表达为弱阳性或者阴性时, β -Catenin 的表达也相应减弱或为阴性,由此推测 Gal-3 能使胞浆内 β -Catenin 积聚,从而激活上皮性卵巢癌的 Wnt 信号通路。

综上所述, Gal-3 表达增强可能与卵巢癌的发生发展及预后相关。 β -Catenin 作为经典 Wnt 通路的关键因子,在上皮性卵巢癌细胞质中广泛表达,提示经典 Wnt 通路在上皮性卵巢癌中异常激活。Gal-3 在上皮性卵巢癌中广泛表达,与 β -Catenin 表达成显著正相关,提示 Gal-3 可能调控 β -Catenin 而导致 Wnt 信号通路异常激活。针对 Gal-3 的靶向治疗可能成为上皮性卵巢上皮性肿瘤一个潜在有效的新手段。

参考文献

- [1] Mirandola L, Nguyen DD, Rahman RL, et al. Anti-galectin-3 therapy: a new chance for multiple myeloma and ovarian cancer? [J]. *Int Rev Immunol*, 2014, 33(5):417-427.
- [2] Dumic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(4): 616-635.
- [3] Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, et al. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(6):1130-1134.
- [4] Mirandola L, Yu Y, Cannon MJ, et al. Galectin-3 inhibition suppresses drug resistance, motility, invasion and angiogenic potential in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(3):573-579.
- [5] Song S, Mazurek N, Liu C, et al. Galectin-3 mediates nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signaling in human colon cancer cells by regulation of glycogen synthase kinase-3beta activity[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4):1343-1349.
- [6] Wang LP, Chen SW, Zhuang SM, et al. Galectin-3 accelerates the progression of oral tongue squamous cell carcinoma via a Wnt/beta-catenin-dependent pathway [J]. *PatholOncol Res*, 2013, 19(3):461-474.
- [7] Lee JH, Zhang X, Shin BK, et al. Mac-2 binding protein and galectin-3 expression in mucinous tumours of the ovary: an annealing control primer system and immunohistochemical study [J]. *Pathology*, 2009, 41(3):229-233.
- [8] Brustmann H. Epidermal growth factor receptor expression in serous ovarian carcinoma: an immunohistochemical study with galectin-3 and cyclin D1 and outcome[J]. *Int J GynecolPathol*, 2008, 27(3): 380-389.
- [9] Jiang SS, Weng DS, Wang QJ, et al. Galectin-3 is associated with a poor prognosis in primary hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 273.
- [10] Kim MK, Sung CO, Do IG, et al. Overexpression of Galectin-3 and its clinical significance in ovarian carcinoma[J]. *Int J ClinOncol*, 2011, 16(4):352-358.
- [11] Arend RC, Londono-Joshi AI, Straughn JM Jr, et al. The Wnt/beta-catenin pathway in ovarian cancer: a review[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(3):772-779.
- [12] Weinberger PM, Adam BL, Gourin CG, et al. Association of nuclear, cytoplasmic expression of galectin-3 with beta-catenin/Wnt-pathway activation in thyroid carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(5):503-510.

(编辑 刘清海)