

综 述

半乳糖凝集素 3 与乳腺癌的研究进展

陈雨秋综述,周国华,顾 军审校

【摘要】 半乳糖凝集素 3(Gal-3)是糖粘蛋白家族的一员,在多种肿瘤的发生、进展、侵袭和转移中起重要作用。Gal-3 的过表达增强了肿瘤细胞的活性、侵袭性,并且抑制细胞的凋亡,促进血管生成并诱导肿瘤免疫逃逸。文章主要就乳腺癌诊断、预后、治疗、转移等方面对 Gal-3 与乳腺癌相关性进行综述。

【关键词】 乳腺癌;半乳糖凝集素 3;预后;转移

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2020)05-0510-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.05.013

Research progress of galectin-3 and breast cancer

CHEN Yu-qiu¹ reviewing, ZHOU Guo-hua², GU Jun¹ checking

(1. Research Institute of General Surgery, 2. Clinical Pharmacology, Jingling Hospital, Nanjing University School of Medicine/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Galectin-3 is a member of glycobinding protein family, which plays an important role in the tumor occurrence, progression, invasion and metastasis. The overexpression of galectin-3 enhances the activity and invasiveness of cancer cells, and inhibits the apoptosis of breast cancer cells. Also, it promotes angiogenesis and induces tumor immune escape. In this paper, we discuss the relationship between galectin-3 and breast cancer in diagnosis, prognosis, treatment and metastasis of breast cancer.

【Key words】 breast cancer; galectin-3; prognosis; metastasis

0 引 言

半乳糖凝集素 3(galectin-3, Gal-3), 是糖粘蛋白家族的一员, 在肿瘤细胞、巨噬细胞、上皮细胞、成纤维细胞、激活的 T 细胞表面等表达。Gal-3 基因位于染色体 14q21~22, 由 6 个外显子、5 个内含子组成, Gal-3 可以在细胞表面表达, 也可以被分泌到细胞外。Gal-3 结构主要包括: ①含有丝氨酸磷酸化位点的 NH₂ 末端结构域; ②可被基质金属蛋白酶切割的胶原蛋白样序列; ③COOH 末端, 含有一个碳水

化合物识别结构域和 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族的 NWGR 抗死亡序列^[1]。其在胞质中由游离的核糖体合成, 能被转运到细胞核、线粒体等细胞器中, 并通过小泡分泌到细胞外。细胞外的 Gal-3 可以通过与细胞表面结合或内吞的作用再次进入细胞发挥作用。

1 Gal-3 与肿瘤

Gal-3 通过细胞内外的多种途径影响肿瘤的发生、进展和转移^[2-3]。Gal-3 在多种肿瘤中都是高表达的, 如胶质母细胞瘤、甲状腺乳头状癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌等。众多学者认为 Gal-3 在癌症的诊断和治疗方面存在很大的研究价值。

1.1 Gal-3 在肿瘤组织中定位 在肿瘤组织中, Gal-3 可以在肿瘤细胞核、细胞质、细胞外基质以及

基金项目:江苏省科技项目(BE2017726)

作者单位:210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)全军普通外科研究所(陈雨秋、顾 军),临床药理科(周国华)

通信作者:顾 军, E-mail: gujunnj@163.com

循环中被检测到,不同定位的 Gal-3 具有不同的功能^[4-5]。如在巨噬细胞中,位于 T 细胞内的 Gal-3 可以明显抑制 T 细胞的凋亡,从而增强 T 细胞的免疫功能, T 细胞外的 Gal-3 有明显的促凋亡作用。并且不同的细胞表达 Gal-3 的意义也是具有特异性的,如肿瘤细胞、巨噬细胞、单核细胞等过表达 Gal-3 所表示出的效应均是不同的^[6-8],肿瘤细胞过表达 Gal-3 通常表现为增强的细胞侵袭性和抗凋亡性,过表达 Gal-3 可以增强单核细胞衍生的纤维细胞分化。巨噬细胞大量表达的 Gal-3 可增强下游中性粒细胞的胞吞作用从而起到促炎作用,还可增强巨噬细胞的胞吞能力,清理中性粒细胞以防止过度炎症反应^[9]。巨噬细胞通常分为 M1 或 M2 类型,并且大多数肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤微环境中已显示出 M2 样表型。通常, M1 巨噬细胞被认为具有炎症和细胞毒性功能,而 M2 巨噬细胞具有抗炎和促进伤口愈合的作用, Gal-3 可以调节巨噬细胞向 M2 型分化^[10]。这意味着想要简化 Gal-3 在肿瘤中的作用是很困难的, Gal-3 在细胞定位的不同或者所处细胞种类的不同可以产生不同甚至完全相反的效应。

1.2 Gal-3 与肿瘤细胞的凋亡 Gal-3 的主要功能包括调节细胞的生长和凋亡,使得细胞在 G1 期停滞,下调细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白 A 的表达,同时上调抑制蛋白的水平,增加 G1 早期的细胞周期蛋白 D1 的表达并且激活相关激酶。不同类型的 DNA 损伤可以触发同源结构域相互作用蛋白激酶 2 (home domain interacting protein kinase 2, HIPK2) 活化并诱导 p53 介导的 Gal-3 表达抑制^[11], p53 以及 HIPK2 的异常表达就会导致 Gal-3 的活化,抑制细胞凋亡。并且 Gal-3 还可以影响许多其他信号通路,包括一些重要的癌基因如 *RAS*, *BCL2* 和 *MYC* 等^[12-13]。

1.3 Gal-3 与肿瘤组织血管生成与免疫 Gal-3 可以通过与巨噬细胞、单核细胞等表面特定受体结合,控制免疫细胞的活化、分化和存活,降低肿瘤组织中活化 T 细胞的数量与功能,并且抑制 NK 细胞的作用。并且 Gal-3 在肿瘤微环境中形成晶格,与细胞基质相互作用,捕获干扰素 γ 、白介素 12、白介素 2、白介素 10 等细胞因子,进而抑制相关趋化因子的表达,如趋化因子 CXCL9/10 等,进一步促使

肿瘤的免疫逃逸^[14-15]。Gal-3 也可以通过与其配体的结合激活下游通路或维持相关巨噬细胞促血管生成能力来调节血管生成能力。

1.4 Gal-3 在肿瘤中的相互作用蛋白 Gal-3 可以与肿瘤中多种蛋白质相互作用,包括细胞外基质中蛋白以及肿瘤细胞表面蛋白。细胞外基质中蛋白主要包括层粘连蛋白、纤维连接蛋白等, Gal-3 与细胞外基质中的蛋白相互作用增强了细胞的粘附性,有利于癌栓的形成。肿瘤细胞表面蛋白包括糖黏连蛋白 1 (mucin1, MUC1)、整合素 1、整合素 $\beta 4$ 、半乳糖凝集素 3 结合蛋白 (galectin-3 binding protein, Gal-3BP) 等。在乳腺癌细胞中, Gal-3 与 MUC1 结合可以促进人类表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 通路的激活,并进一步促进细胞外调节蛋白激酶、SP1 基因的表达,促进血管生成并增强肿瘤细胞的侵袭性^[16]。胰腺癌中胰腺星状细胞自分泌 Gal-3^[17],通过 Gal-3 与整合素 1 的相互作用,激活整联蛋白相关激酶-核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)-白介素 8 轴促进胰腺癌的原位肿瘤生长和转移^[18]。在人皮肤鳞状细胞癌中, Gal-3 与整合素 $\beta 4$ 相互作用激活磷酸肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B 通路,促进肿瘤的发生与进展^[19]。Gal-3BP 是 Gal-3 的天然配体,可以诱导肿瘤细胞的聚集增强转移性,但具体的机制尚没有明确的研究指出。

1.5 Gal-3 与肿瘤转移 Gal-3 的过表达导致了肿瘤细胞侵袭性增加,其与层粘连蛋白等的结合增加了癌栓形成的风险,增大了肿瘤转移负荷。同时细胞外晶格的形成能够调节肿瘤细胞的整联蛋白和受体酪氨酸激酶信号传导,促进肿瘤细胞迁移^[20]。大多数学者认可 Gal-3 过表达会增加转移风险,但也有少数研究表明 Gal-3 可以诱导单核细胞衍生纤维化,从而抑制肿瘤的转移^[21]。

1.6 Gal-3 在不同肿瘤中的研究 Gal-3 与多种肿瘤的发生发展有很大的相关性,如肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、胰腺癌等^[22]。许多研究表明 Gal-3 可以作为预测癌症的诊断、预后的一个指标。Gal-3 与肿瘤的相关性一直是研究的热点。Gal-3 在甲状腺癌中的表达高于甲状腺良性结节,可以用于甲状腺癌不确定细胞学检查的指标^[23],并且已经经过临床

验证,并在多个国家和地区使用^[24]。Gal-3 的高表达也是肺癌不良预后的预测因子,与癌栓形成、定植能力增强相关^[25]。Gal-3 的高表达还与 *KRAS* 基因的激活相关, Gal-3 可以作为 *KRAS* 高表达的肺癌、胰腺癌的治疗靶标^[26]。Gal-3 还可以通过激活 Notch 通路抑制骨转移癌细胞的成骨细胞分化,并且作为肿瘤骨转移的标志物^[27]。

2 乳腺癌与 Gal-3

乳腺癌是世界范围内女性最常见的恶性肿瘤, 在我国发病率也日益提升, 已经成为女性死亡率最高的肿瘤之一, 严重威胁着中国女性的生命^[28]。Gal-3 与乳腺癌的发生、转移也有着很重要的关系。在此我们着重介绍近期相关的文献, 探索 Gal-3 在乳腺癌治疗、预测方面的意义及可行性。

2.1 Gal-3 与乳腺癌诊断 多项研究均表明, 对比健康人群乳腺癌患者的肿瘤组织及血清中 Gal-3 均是过表达的, 为了证实其与乳腺癌的相关性, 有学者筛选了一组复杂的自身抗原包括 Gal-3, MUC1, 线粒体内膜自噬受体, 甘油激酶 2 和 CA153 进行建模, 并通过这组抗原对乳腺癌患者及正常人进行模型的验证, 发现该模型在早期 BC 诊断中的敏感性为 87%, 特异性为 76%^[29]。这提示 Gal-3 的检测或许可以作为乳腺癌诊断的指标之一。

2.2 Gal-3 与乳腺癌预后 三阴性乳腺癌预后较差、死亡率更高^[30-31], 研究发现 Gal-3 在三阴性乳腺癌中具有相对较高的表达水平, 并且是该疾病的潜在标志物, Gal-3 的过表达预示着预后较差, 通过 Cox 回归分析未发现 Gal-3 过表达是乳腺癌的独立预后因素, 但与化疗耐药相关^[32]。其他研究也证实了乳腺癌组织中的 Gal-3 水平较高, 且 Gal-3 的高表达水平与较短的中位生存时间和总体生存时间呈正相关, 通过 siRNA 干扰使 Gal-3 沉默显著降低了 MDA-MB-231 的细胞活力, 并增加了凋亡细胞的数量^[33]。

但也有学者提出不同的观点, 2016 年有学者发现在接受基于阿霉素化疗的 87 例淋巴结阳性乳腺癌患者队列中, 乳腺癌肿瘤组织 Gal-3 的低表达与晚期局部区域浸润和不良生存相关, Gal-3 高表达的无复发生存率、疾病特异性生存率更好, 并且发现

Gal-3 的缺失会增加乳腺癌的功能性癌症干细胞特性, 主要包括自我更新能力、乙醛脱氢酶活性以及耐药性, 上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白也会呈现低表达, 并且低表达的乳腺癌癌症干细胞在体内具有更高的致瘤性^[34]。

但是由于目前已知的临床实验例数都较少, 缺乏很好的可信度。并且这些研究缺乏深层次的分层分析, 如分子分型、年龄等, 不同的分子分型很有可能会导致产生的结果不同甚至相反。

2.3 Gal-3 与乳腺癌转移 Gal-3BP 是一种大型的超糖基化蛋白, 是 Gal-3 的天然配体, 可以诱导 Gal-3 介导的肿瘤细胞聚集, 从而在转移过程中增加血液中癌细胞的存活率, 乳腺癌患者血清 Gal-3BP 超过 11 μg/毫升提示转移和预后不良^[35]。同时 Gal-3 的过表达诱导了 EMT, 促进了癌栓的形成, 增强了乳腺癌肿瘤细胞的侵袭性, 增加乳腺癌转移的风险^[36]。Gal-3 在三阴性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中被证实可以通过 Gal-3/磷酸化小窝蛋白-1/RhoA 信号轴, 介导生长因子激活下游的整合素信号传导, 导致转移癌细胞肌动蛋白和基质重塑以及肿瘤细胞迁移^[37], 但有趣的是这个通路在最常用来研究的宫颈癌 Hela 细胞系中并不存在, 这说明 Gal-3 在不同类型的肿瘤细胞中可能起到的功能是不同的。而对于非肿瘤细胞, Gal-3 的表达起到的作用也是不一样的, 它可以增强单核细胞衍生的纤维细胞分化, 抑制乳腺癌细胞的转移^[38], 但是它与血小板糖蛋白的相互作用, 可以促进免疫受体酪氨酸激活基序信号触发血小板活化, 有利于肿瘤细胞的外渗, 促进乳腺癌以及结肠癌的转移^[39]。单纯的通过研究细胞模型来确认 Gal-3 与转移的关系可能由于细胞种类不同产生全然相反的结果, 这意味着可能在动物模型的研究或者临床实验的展开是必要的。

一项临床实验对 Gal-3 与转移进行了研究, 通过招募 52 名乳腺癌患者和 35 名年龄匹配的健康对照, ELISA 法检测血清中 Gal-3 浓度, 乳腺癌患者血清 Gal-3 水平显著高于对照组, 用于预测乳腺癌的 Gal-3 的临界值确定为 ≥ 3.17 ng/mL, 但是有和没有转移性疾病的乳腺癌患者之间的 Gal-3 水平没有显著差异。Gal-3 水平与患者淋巴结情况, 激素受体,

淋巴血管侵犯情况, E 钙黏蛋白水平, 月经情况, 病理分期, 血清凝血标志物均没有显著相关性, Gal-3 可能并不能作为转移的预测指标^[40]。但由于例数过少, 其准确性有待考证。

有学者发现重组人 ST6 唾液酸转移酶 2 (ST6GalNAc2) 的沉默可改变肿瘤细胞表面 O-聚糖 (蛋白聚糖中 O 链接的寡糖链) 的分布, 促进肿瘤细胞与 Gal-3 的结合, 增强肿瘤细胞在转移部位的保留和栓子的形成, 从而导致转移负担增加, 而这种事件可以被 Gal-3 抑制剂完全阻断, 通过监测 ST6GalNAc2 表达可以将乳腺癌患者分层, 筛选出适合 Gal-3 抑制剂治疗的患者^[41]。这意味着 Gal-3 抑制剂可以用于乳腺癌患者的治疗, 但是受益人群需要特殊的鉴别。

2.4 Gal-3 与乳腺癌治疗 乳腺癌的治疗主要包括局部治疗 (手术、放疗) 以及全身治疗 (化疗、内分泌治疗等), 目前尚没有证据表明 Gal-3 与手术以及放疗存在相关性, 但是 Gal-3 的过表达会影响乳腺癌的化疗。2019 年发表的一篇系统评价中指出 Gal-3 的高表达与乳腺癌化疗药物耐药相关, 包括顺二氨二氯铂、三氧化二砷、4 羟苯基视黄酰胺, 而有趣的是, 缺乏 Gal-3 表达的乳腺癌细胞均表现出对依托泊苷、卡铂和丝裂霉素的耐药性增加, 这有可能是与 Gal-3 对 DNA 损伤及修复的作用相关^[42]。不同化疗药物疗效与 Gal-3 表达存在特异性关系。

Gal-3 的过表达在乳腺癌中主要显示出了增强的增殖性、侵袭性以及内皮转移性。其在乳腺癌中促血管生成的作用主要是由于 Gal-3 的 N 端中可被金属基质蛋白酶 9 切割, 随后在肿瘤微环境中释放, 与肿瘤细胞表面 MUC1 结合, 增加 EGFR 同源或异源二聚体的形成, 延长了 EGFR 的激活与转导和促进了 Sp1 的激活, 同时 Gal-3 与 MUC1 的相互作用触发 β 钙黏蛋白的募集促进血管的生成, 并且促进癌细胞与血管内皮细胞的粘附增加转移^[43]。EGFR 的激活下调了 mirRNA322 的表达从而增强了 Gal-3 的转录稳定性并且促进 BCL-2、胰岛素样生长因子 1 受体的表达, 抑制肿瘤细胞的凋亡并增强了侵袭性^[44]。Gal-3 抑制剂以及 EGFR 抑制剂吉非替尼的使用可以逆转这些作用^[45]。

但是除了 EGFR 相关靶向治疗药物, 没有研究

表明 Gal-3 与其他靶向治疗的关系, 如 PI3K、人表皮生长因子受体-2、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、乳腺癌易感基因等靶向治疗的相关性, 由于 Gal-3 在其他许多肿瘤中都被证实可以激活多种信号通路 (Notch、p53、NF- κ B 等), 这些通路的异常激活就很有可能会导致靶向药物的耐药。已有研究证实 Gal-3 与 Na / K -ATPase 相互作用并诱导 P 糖蛋白磷酸化, 可能导致多种药物的敏感性下降, Gal-3 抑制剂与多种药物联合使用的效果可能会优于单一药物, 如阿霉素^[46]。目前 Gal-3 的抑制剂小分子果胶已经在国内上市, 未作为药用, 有研究证实小分子果胶对肿瘤的治疗存在一定疗效, 在卵巢癌细胞中 Gal-3 通过抑制 Toll 样受体 4 与小窝蛋白-1 相互作用从而诱导紫杉醇耐药, Gal-3 抑制剂与紫杉醇联用疗效优于紫杉醇单药并且降低紫杉醇用量^[47]。而在乳腺癌中尚没有很好的报道。

Gal-3 抑制剂或许也可以作为乳腺癌辅助治疗的辅助项目, 这或许可以成为后续研究的一大热点。

3 结 语

通过文献的检索发现, 近 5 年来 Gal-3 与乳腺癌相关的文献较少, 临床性研究通常由于其纳入样本例数太少而有一定的局限性, 但不可否认的是 Gal-3 在乳腺癌患者中是高表达的, 并且与预后存在一定的关系, 但具体是哪一部分的患者与 Gal-3 关系最密切仍旧没有一个很好的定论, 大多数基础实验都证实 Gal-3 通过各种方式 (包括抑制细胞凋亡、DNA 修复、EMT 等) 来增乳腺癌细胞的活性与侵袭性, Gal-3 的抑制剂的使用或许可以作为一种辅助治疗, 但究竟哪一部分患者适合这种辅助治疗还需要进一步的研究。

【参考文献】

- [1] Nangia-Makker P, Wang Y, Raz T, *et al.* Cleavage of galectin-3 by matrix metalloproteases induces angiogenesis in breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(11):2530-2541.
- [2] Radosavljevic G, Jovanovic I, Majstorovic I, *et al.* Deletion of Gal-3 in the host attenuates metastasis of murine melanoma by modulating tumor adhesion and NK cell activity [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2011, 28(5):451-462.
- [3] Prieto VG, Mourad-Zeidan AA, Melnikova V, *et al.* Galectin-3

- Expression Is Associated with Tumor Progression and Pattern of Sun Exposure in Melanoma [J]. *Clin Can Res*, 2006, 12 (22):6709.
- [4] Funasaka T, Raz A, Nangia-Makker P. Nuclear transport of galectin-3 and its therapeutic implications [J]. *Semi Can Biol*, 2014, 27:30-38.
- [5] Haudek KC, Spronk KJ, Voss PG, *et al.* Dynamics of galectin-3 in the nucleus and cytoplasm [J]. *Bio Biophys Acta*, 2010, 1800 (2):181-189.
- [6] Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozłowski EO, *et al.* Extracellular Galectin-3 in Tumor Progression and Metastasis [J]. *Front Oncol*, 2014, 4:138.
- [7] Xin M, Dong XW, Guo XL. Role of the interaction between galectin-3 and cell adhesion molecules in cancer metastasis [J]. *Biom Pharmacother*, 2015, 69:179-185.
- [8] Smetana K, André S, Kaltner H, *et al.* Context-dependent multifunctionality of galectin-1: a challenge for defining the lectin as therapeutic target [J]. *Exp Opin Ther Targ*, 2013, 17 (4): 379-392.
- [9] Farnworth SL, Henderson NC, Mackinnon AC, *et al.* Galectin-3 reduces the severity of pneumococcal pneumonia by augmenting neutrophil function [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(2): 395-405.
- [10] Mackinnon AC, Farnworth SL, Hodgkinson PS, *et al.* Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3 [J]. *J Immunol*, 2008, 180(4): 2650-2658.
- [11] Cecchinelli B, Lavra L, Rinaldo C, *et al.* Repression of the anti-apoptotic molecule Gal-3 by homeodomain-interacting protein kinase 2-activated p53 is required for p53-induced apoptosis [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(3): 4746-4757.
- [12] Harazono Y, Nakajima K, Raz A. Why anti-Bcl-2 clinical trials fail: a solution [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2014, 33 (1): 285-294.
- [13] Harazono Y, Kho DH, Balan V, *et al.* Galectin-3 leads to attenuation of apoptosis through Bax heterodimerization in human thyroid carcinoma cells [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20):9992-10001.
- [14] Demotte N, Wiers G, Smitsen, P, *et al.* A galectin-3 ligand corrects the impaired function of human CD4 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes and favors tumor rejection in mice [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(19):7476-7488.
- [15] Gordon-Alonso M, Hirsch T, Wildmann C, *et al.* Galectin-3 captures interferon-gamma in the tumor matrix reducing chemokine gradient production and T-cell tumor infiltration [J]. *Nature Commun*, 2017, 8(1):793.
- [16] Tanida S, Mori Y, Ishida A, *et al.* Galectin-3 binds to MUC1-N-terminal domain and triggers recruitment of β -catenin in MUC1-expressing mouse 3T3 cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(6):1790-1797.
- [17] Zhao W, Ajani JA, Sushovan G, *et al.* Galectin-3 Mediates Tumor Cell-Stroma Interactions by Activating Pancreatic Stellate Cells to Produce Cytokines via Integrin Signaling [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5):1524-1537.
- [18] Dash P, Minz AP, Senapati S. Possible Autocrine Function of Galectin-3 in Pancreatic Stellate Cells. [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3):933-934.
- [19] Kariya Y, Oyama M, Hashimoto Y, *et al.* β 4-Integrin/PI3K Signaling Promotes Tumor Progression through the Galectin-3-N-Glycan Complex [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(6):1024-1034.
- [20] Boscher C, Zheng YZ, Lakshminarayan R, *et al.* Galectin-3 protein regulates mobility of N-cadherin and GM1 ganglioside at cell-cell junctions of mammary carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(39):32940-32952.
- [21] Shirakawa K, Endo J, Kataoka M, *et al.* IL (Interleukin)-10-STAT3-Galectin-3 Axis Is Essential for Osteopontin-Producing Reparative Macrophage Polarization After Myocardial Infarction [J]. *Circulation*, 2018, 138(18):2021-2035.
- [22] Song L, Tang JW, Owusu L, *et al.* Galectin-3 in cancer [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 431(3):185-191.
- [23] Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, *et al.* Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(6): 543-549.
- [24] Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, *et al.* Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis [J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7:97.
- [25] Arnal-Estape A, Nguyen DX. Sweets for a Bitter End: Lung Cancer Cell-Surface Protein Glycosylation Mediates Metastatic Colonization [J]. *Cancer Dis*, 2015, 5(2):109-111.
- [26] Seguin L, Camargo MF, Wettersten HI, *et al.* Galectin-3, a Druggable Vulnerability for KRAS-Addicted Cancers [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12):1464-1479.
- [27] Nakajima K, Kho DH, Yanagawa T, *et al.* Galectin-3 inhibits osteoblast differentiation through notch signaling [J]. *Neoplasia*, 2014, 16(11):939-949.
- [28] 陈涛,王璇,程凯,等. CD47 在乳腺癌及癌旁组织中的表达及其意义 [J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5):501-505.
- [29] Zuo X, Chen L, Liu L, *et al.* Identification of a panel of complex autoantigens (LGALS3, PHB2, MUC1, and GK2) in combination with CA15-3 for the diagnosis of early-stage breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):1309-1317.
- [30] 周洁,陈钰,陈道桢. 三阴性乳腺癌的治疗现状与进展

- [J]. 医学研究生学报, 2018, 31(8): 853-858.
- [31] 许涛, 杨军, 韩咏, 等. 基于单细胞测序分析三阴性乳腺癌中巨噬细胞标记基因及其功能[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(7): 715-719.
- [32] Zhang H, Luo M, Liang X, *et al.* Galectin-3 as a marker and potential therapeutic target in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e103482.
- [33] Liu XH, Deng CX, Hu PC, *et al.* Functional impact of Galectin-3 and TRAIL expression in breast cancer cells. [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2017, 21(16): 3626-3633.
- [34] Ilme M, Mazurek N, Gilcrease M, *et al.* Low expression of galectin-3 is associated with poor survival in node-positive breast cancers and mesenchymal phenotype in breast cancer stem cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 97.
- [36] Piyush T, Chacko AR, Sindrewicz P, *et al.* Interaction of galectin-3 with MUC1 on cell surface promotes EGFR dimerization and activation in human epithelial cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(11): 1937-1947.
- [37] Boscher C, Zheng YZ, Lakshminarayan R, *et al.* Galectin-3 Protein Regulates Mobility of N-cadherin and GM1 Ganglioside at Cell-Cell Junctions of Mammary Carcinoma Cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(39): 32940-32952.
- [38] Lin TW, Chang HT, Chen CH, *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.
- [39] Mammadova-Bach E, Gil-Pulido J, Sarukhanyan E, *et al.* Platelet glycoprotein VI promotes metastasis through interaction with cancer cell-derived Galectin-3[J]. *Blood*, 2020, 135(14): 1146-1160.
- [40] Topcu T O, Kavgaci H, Gunaldi M, *et al.* The clinical importance of serum galectin-3 levels in breast cancer patients with and without metastasis[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14 (Supplement): S583-S586.
- [41] Murugaesu N, Iravani M, van Weverwijk A, *et al.* An in vivo functional screen identifies ST6GalNAc2 sialyltransferase as a breast cancer metastasis suppressor[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(3): 304-317.
- [42] Boutas I, Potiris A, Brenner W, *et al.* The expression of galectin-3 in breast cancer and its association with chemoresistance; a systematic review of the literature[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(5): 1113-1120.
- [43] Barrow H, Guo X, Wandall HH, *et al.* Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 7035-7046.
- [44] Rodriguez-Barrueco R, Nekritz EA, Bertucci F, *et al.* miR-424 (322)/503 is a breast cancer tumor suppressor whose loss promotes resistance to chemotherapy [J]. *Genes Dev*, 2017, 31(6): 553-566.
- [45] Piyush T, Chacko AR, Sindrewicz P, *et al.* Interaction of galectin-3 with MUC1 on cell surface promotes EGFR dimerization and activation in human epithelial cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(11): 1937-1947.
- [46] Harazono Y, Kho DH, Balan V, *et al.* Extracellular galectin-3 programs multidrug resistance through Na⁺/K⁺-ATPase and P-glycoprotein signaling [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19592-19604.
- [47] Cai GQ, Ma XD, Chen BL, *et al.* Galectin-3 induces ovarian cancer cell survival and chemoresistance via TLR4 signaling activation[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11883-11891.

(收稿日期: 2020-03-24; 修回日期: 2020-04-20)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 朱一超)