

Ck19、Galectin-3 及 HBME-1 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义

张开玲^{1,2}, 张文伟², 臧传善², 葛瑞峰², 邱杰², 孙彦²

(1. 潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000)

摘要: [目的] 探讨细胞角蛋白 19(CK19)、半乳糖凝集素(Galectin-3)、间皮瘤抗原-1 (HBME-1)在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义。[方法] 采用免疫组织化学方法检测 60 例甲状腺良恶性病变 (甲状腺乳头状癌 40 例, 癌旁甲状腺组织 40 例, 结节性甲状腺肿 20 例)中 CK19、Galectin-3 和 HBME-1 的表达。[结果] CK19 在甲状腺乳头状癌组织、癌旁甲状腺组织及结节性甲状腺肿组织中表达的阳性率分别为 95.0%(38/40)、32.5%(13/40) 和 15.0%(3/20), Galectin-3 表达的阳性率分别为 92.5%(37/40)、5.0%(2/40)和 20.0%(4/20), HBME-1 的表达的阳性率分别为 92.5%(37/40)、0 和 5.0%(1/20); 三种抗体在甲状腺乳头状癌和癌旁甲状腺组织、结节性甲状腺肿组织的阳性表达率差异均具有统计学意义 ($\chi^2=45.115, P<0.001$; $\chi^2=66.646, P<0.001$; $\chi^2=84.048, P<0.001$)。[结论] CK19、Galectin-3 和 HBME-1 在甲状腺乳头状癌组织中的表达明显高于癌旁组织和良性病变组织, 三种标志物联合检测将进一步提高甲状腺乳头状癌的诊断准确性。

关键词: CK19; Galectin-3; HBME-1; 甲状腺肿瘤; 乳头状癌; 免疫组织化学

中图分类号: R736.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)04-0262-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B002

Expressions of CK19, Gal-3 and HBME-1 in Thyroid Papillary Carcinoma

ZHANG Kai-ling^{1,2}, ZHANG Wen-wei², ZANG Chuan-shan², et al.

(1. Weifang Medical College, Weifang 261053, China; 2. The Affiliated Hospital of Qindao University, Qingdao 266000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expressions of cytokeratin 19 (CK19), Galectin-3 (Gal-3) and HBME-1 in papillary thyroid carcinoma. [Methods] The expressions of CK19, Gal-3 and HBME-1 in 40 cases of thyroid papillary carcinoma and corresponding adjacent thyroid tissue, and 20 cases of nodular goiter were detected by immunohistochemistry. [Results] The positive rate of CK19 expression in papillary thyroid carcinoma, pericancerous thyroid tissues and nodular goiter was 95.0%(38/40), 32.5%(13/40) and 15.0%(3/20) respectively. The positive rates of Gal-3 and HBME-1 expression were 92.5%(37/40), 5.0%(2/40), 20.0%(4/20) and 92.5%(37/40), 0%(0/40), 5.0%(1/20), respectively. The positive expression rates of these three proteins in papillary thyroid carcinoma, thyroid cancer adjacent tissues and nodular goiter were significantly different ($\chi^2=45.115, P<0.001$; $\chi^2=66.646, P<0.001$; $\chi^2=84.048, P<0.001$, respectively). [Conclusion] The expression rates of CK19, Gal-3 and HBME-1 in papillary thyroid carcinoma are significantly higher than those in paracancerous tissues and benign lesions.

Subject words: CK19; Galectin-3; HBME-1; thyroid neoplasms; papillary carcinoma; immunohistochemistry

甲状腺癌是一种常见的内分泌恶性肿瘤, 近年来, 我国甲状腺癌的发病率呈逐年上升趋势^[1], 在发

达国家, 甲状腺癌占有所有恶性肿瘤的 21%, 而甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)又为甲状腺恶性肿瘤的主要类型^[2]。大部分甲状腺乳头状癌, 通过形态学结构如纤维血管轴心、乳头水肿、纤维化的间质、钙化和空泡状核、核沟与核内包涵体等

通讯作者: 邱杰, 副主任医师, 硕士生导师, 博士; 青岛大学附属医院耳鼻咽喉科, 山东省青岛市江苏路 16 号 (266000); E-mail: wfqpeter2000@aliyun.com

收稿日期: 2016-12-02; **修回日期:** 2017-01-07

特征可以准确诊断^[3]。但在实际工作中经常会遇到不典型的病例,如有些良性病变:结节性甲状腺肿等常伴有乳头状增生或毛玻璃样核变。由于甲状腺乳头状癌的病因不明确,加上近几年来分子生物学的发展较为迅速,因此对甲状腺乳头状癌相关分子的研究成为本领域的热点^[4]。甲状腺乳头状癌特异性肿瘤标志物的确立,以及可靠、可行的检测手段的建立,对临床提高确诊率,改善甲状腺乳头状癌的治疗具有重要意义^[5]。

本研究采用免疫组化 Envision 法检测 CK19、HBME-1 及 Galectin-3 在甲状腺乳头状癌和甲状腺良性病变中的表达情况,通过比较表达的差异性,旨在探讨上述标志物在甲状腺乳头状癌中的诊断与鉴别诊断的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 10 月至 2016 年 6 月就诊于青岛大学附属医院耳鼻喉科,经手术切除的甲状腺组织共 60 例。其中甲状腺乳头状癌 40 例,男性 13 例,女性 27 例,年龄 32~81 岁,平均年龄 50 岁; <45 岁 12 例, ≥45 岁 28 例; ≤1cm 的 16 例, >1cm 的 24 例; 伴淋巴结转移 22 例, 不伴淋巴结转移 18 例; I+II 期 24 例, III+IV 期 16 例。癌旁甲状腺组织取自上述甲状腺乳头状癌离癌缘 ≥0.8cm 处肉眼观察无异常,后经病理学检测未发现癌细胞共 40 例; 结节性甲状腺肿组织 20 例, 其中男性 5 例, 女性 15 例, 年龄 26~75 岁, 平均年龄 50.5 岁, 其中 <45 岁 7 例, ≥45 岁 13 例。

1.2 免疫组化试剂

鼠抗人 CK19 单克隆抗体、鼠抗人 Galectin-3 单克隆抗体、兔抗人 HBME-1 多克隆抗体、EDTA 修复液、二氨基联苯胺(DAB)显色剂及配套 EnVision 试剂盒均购于北京中杉金桥生物技术有限公司。用 PBS 缓冲溶液代替一抗作阴性对照。

1.3 实验方法

所有标本均经 10% 中性福尔马林溶液固定,常规组织处理,石蜡包埋,4μm 厚连续切片,常规 HE 染色。采用 EnVision 法进行 CK19、Galectin-3 和 HBME-1 免疫标记,具体操作步骤按试剂说明书进

行,抗原修复采用高压锅高温修复,DAB 显色,苏木素对比染色,中性树胶封片,镜下观察。用 PBS 缓冲溶液代替一抗作阴性对照,用已知阳性切片作为参考来对照实验切片染色情况。

1.4 判断标准

切片结果有两位病理科医生采用双盲法独立阅片观察 10 个有代表性的高倍视野(×40),记数 1000 个细胞,对免疫组化染色中细胞内出现棕黄色颗粒进行半定量评估,两者结果不一致时,经商讨达成一致。CK19、Galectin-3 阳性信号均为细胞质内出现棕黄色颗粒;HBME-1 阳性信号主要为细胞膜内出现棕黄色颗粒,也有少数可见腺腔边缘着色。根据着色强度和染色细胞百分比综合判断结果^[6],按照着色强度计分(按阳性细胞着色特征):基本不着色记为 0 分,着色淡(淡黄色)记为 1 分,着色适中(棕黄色)记为 2 分,着色深(棕褐色)记为 3 分。依据染色细胞百分比计分(按视野内阳性细胞所占总细胞数的比例):<5%为阴性,记为 0 分,5%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,50%~75%为 3 分,>75%为 4 分;将上述两项计分结果相乘,0 分为阴性(-),1~2 分为弱阳性(+),3~6 分为中等阳性(++),>6 分记为强阳性(+++); +~+++ 记为阳性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件建立数据库,计数资料采用 χ^2 检验进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。敏感性=真阳性/(真阳性+假阴性),特异性=真阴性/(真阴性+假阳性),准确度=(真阳性+真阴性)/(所有阳性+所有阴性)。

2 结果

2.1 CK19 的表达情况

CK19 阳性信号为细胞质内出现棕黄色颗粒,40 例甲状腺乳头状癌标本中 38 例呈阳性表达,阳性率为 95.0%,其中 7 例为弱阳性表达,10 例为阳性表达,21 例为强阳性表达 (Figure 1a);40 例癌旁甲状腺组织中 13 例呈阳性表达,阳性率为 32.5%,其中 8 例为弱阳性表达,4 例为阳性表达 (Figure 1b),1 例为强阳性表达;20 例结节性甲状腺肿中阳性表达的例数为 3 例,阳性表达率仅为 15.0%,其中 2 例为弱阳性表达,1 例为阳性表达 (Figure 1c)。CK19 在甲

状腺乳头状癌中阳性率高于癌旁甲状腺组和结节性甲状腺组,差异有统计学意义($\chi^2=45.115, P<0.001$), 见 Table 1。CK19 诊断甲状腺乳头状癌的敏感性为 95.0%,特异性为 73.3%,准确度为 82.0%。见 Table 2。

2.2 Galectin-3 的表达情况

Galectin-3 阳性信号为细胞质内出现棕黄色颗粒,40 例甲状腺乳头状癌标本中 37 例呈阳性表达, 阳性率为 92.5%,其中 1 例为弱阳性表达,6 例为阳性表达,30 例为强阳性表达 (Figure 2a);40 例癌旁甲状腺组织中 2 例呈阳性表达, 阳性表达率为 5.0%,其中 2 例均为弱阳性表达(Figure 2b);20 例结节性甲状腺肿组织中 4 例呈阳性表达, 阳性率为 20.0%,其中 3 例为弱阳性表达,1 例为阳性表达,阴性表达见 Figure 2c。Galectin-3 在甲状腺乳头状癌中阳性率显著高于癌旁甲状腺组和结节性甲状腺组, 差异有统计学意义($\chi^2=66.646, P<0.001$),见 Table 1。Galectin-3 诊断甲状腺乳头状癌的敏感性为 92.5%,特异性为 90.0%,准确度为 91.0%。见 Table 2。

2.3 HBME-1 的表达情况

HBME-1 阳性信号为细胞膜内出现棕黄色颗粒,40 例甲状腺乳头状癌标本中 37 例呈阳性表达, 阳性率为 92.5%, 其中 1 例为弱阳性表达,14 例为阳性表达,22 例为强阳性表达 (Figure 3a);40 例癌旁甲状腺组织均为阴性表达(Figure 3b);20 例结节性甲状腺肿仅 1 例为弱阳性表达, 阳性表达率为 5.0%,阴性表达见 Figure 3c。HBME-1 在甲状腺乳头状癌中阳性率显著高于癌旁甲状腺组和结节性甲状腺组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=84.048, P<0.001$), 见 Table 1。HBME-1 诊断甲状腺乳头状癌的敏感性为 92.5%,特异性为 98.3%,准确度为 96.0%。见 Table 2。

2.4 甲状腺乳头状癌中 CK19、Galectin-3、HBME-1 表达与临床病理特征的关系

有 30 例甲状腺乳头状癌中 CK19、Galectin-3 和 HBME-1 同时呈阳性表达。甲状腺乳头状癌中有颈部淋巴结转移者的 Galectin-3 阳性表达率高于无淋巴结转移,差异有统计学意义($P=0.046$),Galectin-3

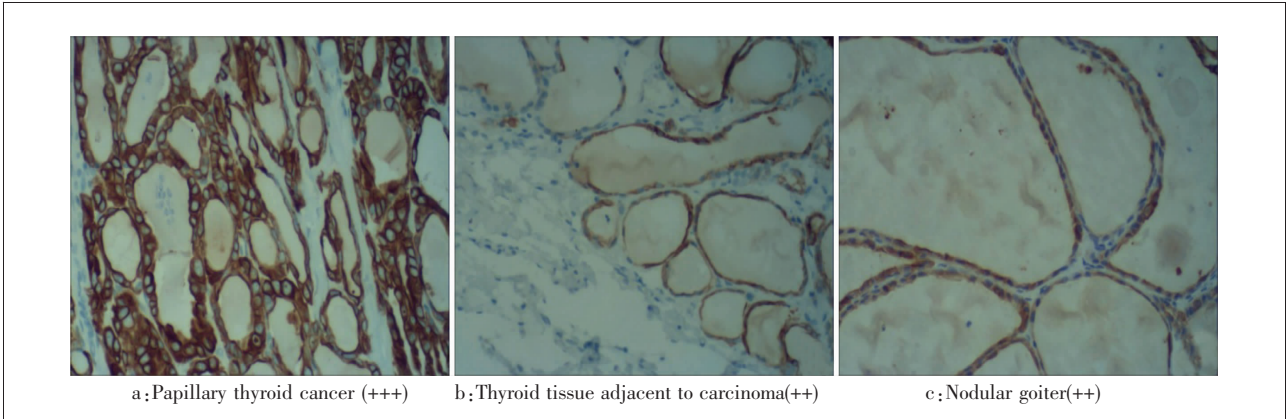


Figure 1 Positive expression of CK-19 in different thyroid tissues(EnVision,×200)

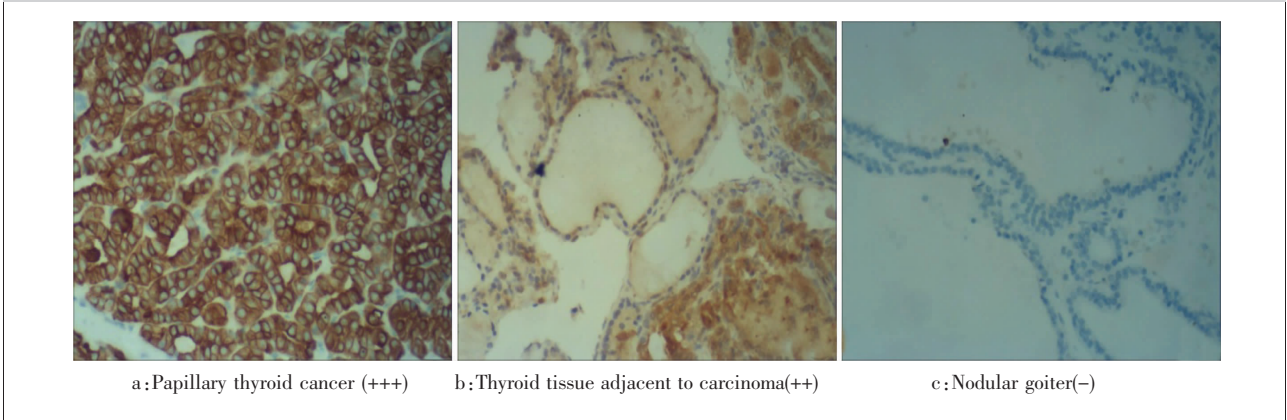
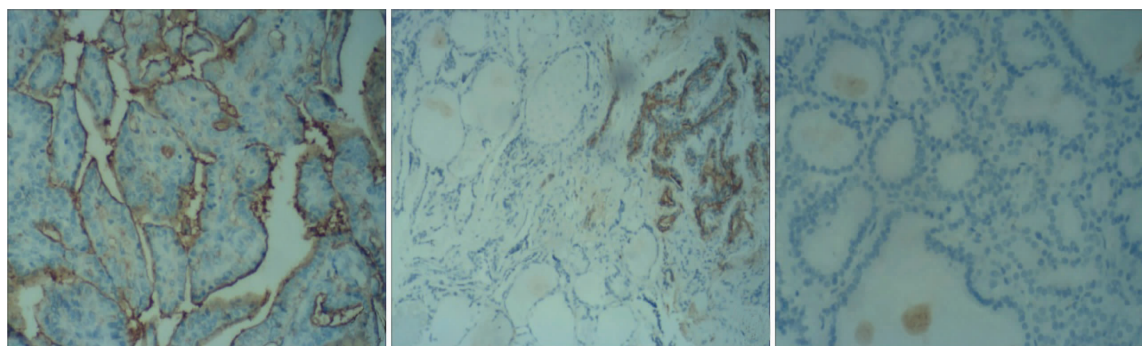


Figure 2 The expression of Galectin-3 in different thyroid tissues(EnVision,×200)



a: Papillary thyroid cancer (+++) b: Thyroid tissue adjacent to carcinoma(-) c: Nodular goiter(-)

Figure 3 The expression of HBME-1 in different thyroid tissues(EnVision, ×200)

Table 1 The expressions of CK19, Galectin-3 and HBME-1 in various thyroid tissues

Group	n	CK19				Positive (%)	Galectin-3				Positive (%)	HBME-1				Positive (%)
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++	
Papillary thyroid cancer	40	2	7	10	21	95.0	3	1	6	30	92.5	3	1	14	22	92.5
Cancer adjacent tissue	40	27	8	4	1	32.5	38	2	0	0	5.0	40	0	0	0	0.0
Nodular goiter	20	17	2	1	0	15.0	16	3	1	0	20.0	19	1	0	0	5.0

Table 2 The comparison of sensitivity, specificity and accuracy in the PTC on CK19, Galectin-3 and HBME-1

Protein markers	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Accuracy(%)
CK19	95.0	73.3	82.0
Galectin-3	92.5	90.0	91.0
HBME-1	92.5	98.3	96.0

表达与患者性别、年龄、肿瘤直径及 TNM 分期等均无关 ($P>0.05$); CK19 和 HBME-1 表达与甲状腺乳头状癌患者的性别、年龄、肿瘤直径、颈淋巴结转移及 TNM 分期均无明显相关性, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见 Table 3。

Table 3 The relationship of expression CK19, Galectin 3 and HBME-1 with clinicopathological features of thyroid papillary carcinoma

Index	n	CK19			Galectin-3			HBME-1		
		Positive case	χ^2	P	Positive case	χ^2	P	Positive case	χ^2	P
Gender										
Male	13	13	1.014	0.314	12	0.001	0.974	12	0.001	0.974
Female	27	25			25			25		
Age(years)										
<45	12	12	0.902	0.342	11	0.017	0.896	11	0.017	0.896
≥45	28	26			26			26		
Diameter of tumor(cm)										
≤1.0	16	14	3.158	0.076	15	0.060	0.806	15	0.060	0.806
>1.0	24	24			22			22		
Lymphatic metastasis										
Yes	22	21	0.021	0.884	22	3.964	0.046	21	0.615	0.433
No	18	17			15			16		
Clinical stages										
I + II	24	23	0.088	0.767	21	2.162	0.141	21	2.162	0.141
III + IV	16	15			16			16		

3 讨论

甲状腺乳头状癌(PTC)作为甲状腺癌中最常见的类型,其主要特征是含有乳头状结构、特征性的细胞核,其临床特征常不明显。结节性甲状腺肿伴乳头状增生、慢性淋巴细胞性甲状腺炎伴乳头状增生等疾病均可出现形态多样的乳头样结构,诊断过程中仅仅依靠形态学具有一定困难,此时免疫组织化学可作为有效的补充^[7]。故很多学者都在尝试通过几种有价值的抗体联合检测,以提高甲状腺乳头状癌诊断的准确性^[8]。其中CK19、Galectin-3和HBME-1抗体的同时表达作为甲状腺乳头状癌诊断标准,在鉴别甲状腺良恶性病变时的准确性最高。

CK19是最常见的细胞角蛋白类型之一,近年来,有学者认为CK19阳性表达并非恶性肿瘤的特异性染色,在一些良性结节和癌周正常组织也可以出现阳性表达^[9]。本研究选取60例甲状腺病变组织进行CK19的免疫组织化学染色,结果显示CK19在40例PTC中阳性率为95.0%,且多为强阳性,而在对照组40例癌旁甲状腺组织中阳性率为32.5%,且多为弱阳性,在20例结节性甲状腺肿中阳性率为15.0%。提示单独使用CK19对于鉴别良恶性结节并不是一个很好的指标。但有学者认为当CK19呈广泛阳性表达时应该倾向于恶性诊断,因为良性病变中CK19多呈弱阳性表达,而CK19在大多数甲状腺癌呈中强阳性表达^[10],本研究结果也支持这一观点,认为CK19强阳性有助于PTC的判断。本实验CK19较Galectin-3、HBME-1特异性低,但敏感性较高。

Galectin-3是一种内源性凝集素,广泛表达于上皮细胞和免疫细胞,存在于细胞质、细胞核或细胞外,其在调节细胞生长、免疫调节、黏附、凋亡和炎症反应等过程中发挥重要作用。Makki等^[11]采用酶联免疫吸附试验测量甲状腺癌和良性肿瘤血清中Galectin-3的水平,发现Galectin-3在甲状腺癌中的水平明显高于良性肿瘤,提示Galectin-3是甲状腺癌与良性病变潜在的血清生物标志物。近期研究发现,Galectin-3过度表达与多种恶性肿瘤的发生发展以及转移密切相关。曾有报道Galectin-3在鉴别甲状腺良恶性病变时其敏感性和特异性分别为99%、98%^[12]。本研究PTC中Galectin-3阳性表达率(92.5%)明显高于良性病变组织,说明Galectin-3在

PTC的发生发展中可能扮演着重要的角色,可以用作PTC与良性病变的鉴别诊断。本组Galectin-3诊断PTC的敏感性为92.5%,特异性为90.0%,准确度为91.0%。

HBME-1为酸性氨基酸多聚糖蛋白,是间皮细胞表面微绒毛的一种抗原成分。文献中早有报道其在甲状腺癌中呈阳性表达,在PTC中的表达更高,很多文献建议将其用于甲状腺良恶性肿瘤的鉴别诊断中^[13,14]。古丽那尔·阿布拉江等^[15]研究发现,在甲状腺乳头癌患者中普遍存在HBME-1阳性表达,而在甲状腺良性病变中的阳性表达极低。Prasad等^[16]的研究结果发现HBME-1在甲状腺恶性肿瘤中的表达率为72%,良性病变中为6%。本研究与大部分文献报道相符,HBME-1在PTC中的阳性表达率为92.5%,在良性病变中仅1例呈弱阳性表达,其余均为阴性,良恶性组间差异明显。且其诊断PTC的敏感性、特异度和准确度均较高,可作为PTC诊断和鉴别诊断的依据。

Galectin-3、CK19、HBME-1在甲状腺乳头状癌和乳头状增生中的诊断是最有价值的组合^[17]。本研究也可以看出这三种抗体在甲状腺乳头状癌组织中的表达明显高于良性病变组织,与PTC的发生、发展密切相关,但与甲状腺乳头状癌的性别、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移及临床分期均无明显相关性,考虑可能与样本量小及多数肿瘤分期较早,且伴有淋巴结转移的临床病例数较少有关。虽然某一抗体在良性病变中也有一些阳性表达,但多为局灶的弱阳性。陈帅等^[6]等采用串联法联合检测三种分子标记(Gal-3、CK19与HBME-1)特异度可达100%,灵敏度为76%,准确率88%。Paunovic等^[18]的研究也证实多个抗体的联合应用能够提高抗体在鉴别诊断中的有效性。本研究显示PTC组CK19、HBME-1和Galectin-3有32例同时呈阳性表达,特异性高达100%。因此联合检测这三种抗体,能进一步提高PTC的诊断准确性,比使用单一指标更具有诊断价值,此外对于甲状腺乳头状癌与良性病变的鉴别诊断有重要参考意义。

参考文献:

- [1] Fang HF, Sheng MP, Xu YF, et al. The expression of TGF- β 1, CD31 in thyroid papillary carcinoma and the rela-

- tionship between tumor metastasis [J]. Journal of Nanjing Medical University, 2007, 27(5): 472-475. [方海飞, 沈美萍, 徐银峰. 甲状腺乳头状癌 TGF- β 1、CD31 表达与肿瘤转移的关系[J]. 南京医科大学学报, 2007, 27(5): 472-475.]
- [2] Gao J, Gao M, Yu Y, et al. Thyroid papillary carcinoma, follicular subtype analysis of clinical features [J]. The Chinese Journal General Surgery, 2014, 29(3): 199-202. [高键, 高明, 于洋, 等. 甲状腺乳头状癌滤泡亚型临床病理特征分析[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(3): 199-202.]
 - [3] Wang WN, Zhao CL, Liang YM, et al. Primary mucinous carcinoma of the thyroid: a clinicopathological feature analysis and literature review [J]. Cancer Research and Clinic, 2015, 27(9): 632-634. [王维娜, 赵春兰, 梁月勉, 等. 原发性甲状腺黏液癌一例临床病理特征分析并文献复习[J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(9): 632-634.]
 - [4] Liu FX, Xia QS, Qiu J, et al. The expression and clinical significance of C-myc and p53 in thyroid papillary carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21(4): 320-324. [刘福学, 夏青生, 邱杰, 等. C-myc 和 p53 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(4): 320-324.]
 - [5] Zhang YH, Bao JC, Qiu FP, et al. The expression and clinical significance of C-Met, alpha HIF-1 in thyroid papillary carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2013, 19(1): 55-59. [张彦惠, 鲍建昌, 邱法鹏, 等. c-Met、HIF-1 α 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(1): 55-59.]
 - [6] Chen S, Ren JQ. The value of GAL-3, CK19, HBME-1 in the diagnosis of thyroid papillary carcinoma. [J]. Practical Medical Journal, 2012, 28(22): 3692-3694. [陈帅, 任建强. GAL-3、CK19、HBME-1 在甲状腺乳头状癌诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(22): 3692-3694.]
 - [7] Li XF, Lyu YT, Zhang HY, et al. The correlation between combined detection of CD56, TPO, p63 and CK19 and clinicopathologic parameter in papillary thyroid carcinoma [J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2014, 44(3): 205-208. [郇秀芳, 吕艳婷, 张海勇, 等. CD56、TPO、p63 及 CK19 联合检测与甲状腺乳头状癌临床病理的相关性[J]. 温州医科大学学报, 2014, 44(3): 205-208.]
 - [8] Dematos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F, et al. Usefulness of hbme-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy [J]. Histopathology, 2005, 47(4): 391-401.
 - [9] Xiao H, Duan SB, Zhang J, et al. The expression and application value of Galectin 3, CK19 in thyroid tissue [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2006, 29(11): 1059-1061. [肖红, 段绍斌, 张建勇, 等. 甲状腺癌组织中 galectin-3、CK19 的表达及应用价值[J]. 新疆医科大学学报, 2006, 29(11): 1059-1061.]
 - [10] Türküz HK, OKsüz H, Yurdakul Z, et al. Galectin-3 expression in tumor progression and metastasis of papillary thyroid carcinoma [J]. Endocr Pathol, 2008, 19(2): 92-96.
 - [11] Makki FM, Taylor SM, Shahnavaz A. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013, 42: 16.
 - [12] Park YJ, Kwak SH, Kim DC, et al. Diagnostic value of galectin-3, hbme-1, cytokeratin 19, high molecular weight cytokeratin, cyclin d1 and p27 in the differential diagnosis of thyroid nodules [J]. J Korean Med Sci, 2007, 22: 621-628.
 - [13] Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, et al. Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: The promising role of combined immunostaining using hbme-1 and cd56 [J]. Pathol Res Pract, 2013, 209: 585-592.
 - [14] Lenggenhager D, Masgio EM, Moch H, et al. Hbme-1 expression in hyalinizing trabecular tumours of the thyroid gland [J]. Histopathology, 2013, 62: 1092-1097.
 - [15] Gulinar ABLJ, Sang W, Liu X, et al. The expression and significance of CK19, Gal-3 and HBME-1 in benign and malignant thyroid nodules [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2014, 37(2): 147-150. [古丽那尔·阿布拉江, 桑伟, 刘霞, 等. CK19、Gal-3 和 HBME-1 在甲状腺良恶性结节中的表达及其意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(2): 147-150.]
 - [16] Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, et al. Galectin-3, fibronectin-1, cited-1, hbme-1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors [J]. Mod Pathol, 2005, 18(1): 48-57.
 - [17] Li N, Du JR. The expression of HBME-1, CK19, Gal-3, Ki67 in thyroid papillary lesions [J]. Journal of Harbin Medical University, 2010, 44(6): 575-578. [李楠, 杜金荣. HBME-1、CK19、Gal-3、Ki67 在甲状腺乳头状病变中的表达[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2010, 44(6): 575-578.]
 - [18] Paunovic I, Isic T, Havelka M, et al. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, ck19 and hbme-1 in differential diagnosis of thyroid tumors [J]. AP-MIS, 2012, 120(5): 368-379.