

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.004

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.004

CD90, Tenascin-C 在甲状腺癌中的表达水平及临床病理学特征的关系

刘琬琳^{1,2}, 文铎^{1,2}, 曹一鸣^{1,2}, 魏文俊^{1,2}, 朱永学^{1,2}

(复旦大学 1. 附属肿瘤医院头颈外科; 2. 上海医学院肿瘤学系, 上海 200032)

[摘要] 目的: 研究CD90, Tenascin-C在甲状腺乳头状癌组织中的表达水平及其与临床病理特征的关系。方法: 选取2016年1月至2018年12月复旦大学附属肿瘤医院病理科保存的甲状腺乳头状癌组织标本及对应癌旁组织70对, 采用免疫组织化学和免疫荧光方法, 检测癌与癌旁组织中CD90, Tenascin-C蛋白的表达情况并分析其与临床特征之间的关系。结果: 癌组织CD90, Tenascin-C阳性表达率分别为60.30%和62.55%, 高于癌旁组织的6.62%和6.87% ($P < 0.05$)。CD90及Tenascin-C的表达与甲状腺乳头状癌患者的年龄、性别、肿瘤大小差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但与有无淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)。CD90+Tenascin-C双阳性与肿瘤多灶性, 腺外侵犯及有无淋巴结转移有关 ($P < 0.05$), 免疫荧光实验证实Tenascin-C蛋白与肿瘤相关成纤维细胞标志分子CD90的共存关系。结论: 甲状腺乳头状癌组织中CD90, Tenascin-C呈高表达, 与患者临床病理特征有一定关系。

[关键词] CD90; Tenascin-C; 肿瘤相关成纤维细胞; 甲状腺乳头状癌; 临床病理特征

Expressions of CD90 and Tenascin-C in thyroid papillary carcinoma and their relation with clinicopathological features

LIU Wanlin^{1,2}, WEN Duo^{1,2}, CAO Yiming^{1,2}, WEI Wenjun^{1,2}, ZHU Yongxue^{1,2}

(1. Department of Head and Neck Surgery, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200030; 2. Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200030, China)

Abstract **Objective:** To study the expression levels of CD90 and Tenascin-C in papillary thyroid carcinoma and their relationship with clinicopathological features. **Methods:** A total of 70 cases of papillary thyroid carcinoma tissues were collected from the Department of Pathology of our hospital from Jan 2016 to December 2018. At the same time, 70 normal thyroid tissues were selected as controls. Immunohistochemistry and immunofluorescence were used to detect CD90 and Tenascin-C in cancer and adjacent tissues. The expression level of CD90 and Tenascin-C protein were analyzed with their relationship with clinical features. **Results:** The positive expression rates of CD90 and Tenascin-C in cancer tissues were 60.30% and 62.55%, respectively, which were higher than 6.62%

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-27

通信作者 (Corresponding author): 朱永学, Email: jq_hai@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81772854); 上海市自然科学基金 (19ZR1410900)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81772854) and Shanghai Natural Science Foundation (19ZR1410900), China.

and 6.87% in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expressions of CD90, Tenascin-C were not significantly associated with age, gender, and tumor size in patients with papillary thyroid carcinoma ($P > 0.05$), but were associated with lymph node metastasis ($P < 0.05$). CD90 + Tenascin-C double positive was associated with tumor multifocal, extra-glandular invasion and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Immunofluorescence confirmed the coexistence of Tenascin-C protein and tumor-associated fibroblast marker CD90. **Conclusion:** CD90 and Tenascin-C were highly expressed in papillary thyroid carcinoma, which was related to the clinicopathological features of patients.

Keywords CD90; tenascin-C; tumor-associated fibroblast; papillary thyroid carcinoma; clinicopathological features.

甲状腺肿瘤是人类内分泌肿瘤中的常见病和多发病,近年来其发病率成倍增长。其中来源于甲状腺上皮细胞的甲状腺乳头状癌是最常见的甲状腺肿瘤,占甲状腺癌的60%~70%。但目前对其发生发展的机制知之甚少^[1]。因此研究甲状腺乳头状癌的发病机制及其调控机制,探索高效、特异的诊断及防治方法具有重要的临床应用意义。

细胞微环境在正常生理状态下是一个相对稳定且受到严密调控的系统,正常细胞在其中可以平稳地完成细胞周期,或在有害条件下主动中止活性^[2]。但在肿瘤背景中,它也可以帮助细胞应对多种外源性刺激,维持异常的增殖和侵袭能力。目前已有研究^[3-4]发现细胞微环境成分的改变与甲状腺癌的分化、免疫逃逸、远处转移相关,但是参与其调控的具体模式和机制并未得到足够的阐释。Tenascin-C被发现可能通过调整细胞外基质结构、调节心肌/血管平滑肌细胞功能、抑制炎症反应等机制,促进组织纤维化,从而实现心肌修复,防止动脉夹层发生^[5]。而在恶性肿瘤领域,最新研究^[6-8]显示: Tenascin-C与肿瘤硬度的改变密切相关,后者则取决于成纤维细胞分泌的胶原蛋白。已有来自多种其他恶性肿瘤的证据^[9-11]显示肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblast, TAF)对肿瘤细胞的侵袭性亦具有重要作用。有研究^[12]报道:恶性黑色素瘤细胞可通过独特的黑素体传递特定蛋白改变皮肤深处或远方正常成纤维细胞的表型,促进其向肿瘤相关成纤维细胞转化,最终导致肿瘤进展。但目前甲状腺乳头状癌中Tenascin-C和肿瘤相关成纤维细胞的相关性研究相对较少。故此,本研究探讨甲状腺乳头状癌组织中Tenascin-C与肿瘤相关成纤维细胞标志物CD90的表达水平及意义。

1 对象与方法

1.1 对象

将2016年1月至2018年12月复旦大学附属肿瘤医院头颈外科接诊的70例甲状腺乳头状癌患者纳入本研究,其中男24例,女46例,年龄33~75(49.34±7.77)岁。根据患者临床分期分为I~II期36例和III~IV期34例。排除标准:临床病理资料不完整。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

选择70例甲状腺乳头状癌标本的石蜡块,分别切取肿瘤组织和癌旁组织,进行HE染色及免疫组织化学染色确诊。同时对70例甲状腺乳头状癌的病理特征进行统计。本研究经复旦大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准。

1.2.2 试剂

兔抗人单克隆抗体Tenascin-C、鼠抗人单克隆抗体CD90和荧光二抗均购自美国Abcam公司。免疫组织化学研究法检测Tenascin-C, CD90表达情况,具体操作严格按照说明书进行。已知阳性反应片为阳性对照,PBS代替一抗为阴性对照。

1.2.3 免疫组织化学

石蜡包埋组织切片厚度为3~4 μm。烤片:将待做切片置于切片架上,于60℃恒温烤箱中至少烤1 h。脱蜡:将切片放入盛有二甲苯的容器中脱蜡3次(即二甲苯I, II, III),每次10 min。水化:切片分别经过无水乙醇5 min, 95%乙醇2次(每次2 min), 85%乙醇2 min, 75%乙醇2 min浸泡,后进行自来水冲洗,双蒸水洗2次(每次2 min)。抗原修复:根据抗体说明书推荐方法进行抗原修复,采用高压、微波(温度达到98℃~100℃)或酶消化修

复法, 室温自然冷却, 自来水冲洗, 双蒸水洗2次(每次2 min), TBS洗涤(2×2 min)。封闭: 滴加试剂B, 37 °C湿盒孵育30 min。加一抗: 滴加即用型一抗, 37 °C湿盒孵育2 h或4 °C过夜。洗涤: TBS-T洗涤3次(每次5 min)。封闭: 滴加试剂B, 37 °C湿盒孵育10 min。加二抗: 滴加用抗体稀释液稀释的生物素化二抗, 37 °C湿盒中孵育30 min。洗涤: TBS-T洗涤3次(每次5 min); 滴加试剂Tween-20, 37 °C湿盒孵育封闭20 min。加HRP-SA: 滴加用抗体稀释液稀释的试剂E (1:50~1:200, 终浓度5~20 nmol/L), 37 °C湿盒中孵育30 min。洗涤: TBS-T洗涤(3×5 min), TBS洗涤(2×5 min)。显色: 应用DAB溶液显色。复染: 自来水充分冲洗, 复染, 脱水, 透明。封片: 待组织标本风干后, 用试剂缓冲甘油封固剂封片。采用试剂盒提供的阳性、阴性对照样本进行质控^[13]。

1.2.4 组织免疫荧光

将湿纸巾铺于载玻片盒底部做成加湿盒, 由冰冻切片仪中取出载有切片的载玻片, 放入玻片盒中(每边放6片), 或加湿盒中(载玻片勿相互接触)。待载玻片达室湿且未干时, 铺加PBS于切片上(勿溢出玻片)。稀释的第一抗体于4 °C用微量离心机以13 500 r/min离心2 min(每一载玻片上加40~50 μL抗体, 应能盖住切片)。用与泵相连的巴斯德吸管, 在切片的一端吸去玻片上的PBS, 并从另一端加上抗体, 盖上加湿盒, 室温温育1 h。以PBS洗玻片3次(5 min/次), 从切片一端加入新的PBS缓冲液, 由另一端吸去旧的缓冲液。稀释的第二抗体于4 °C用微量离心机以13 500 r/min离心2 min(每载玻片可加40~50 μL抗体)。将第二抗体加于切片上, 置于湿盒中室温温育1 h, 以PBS洗玻片3次(5 min/次)。将盖玻片放于纸巾上, 滴加1滴Gelvatol于盖玻片中央。翻过载玻片放于盖玻片上(勿施压), 将玻片置工作台上, 用铝箔覆盖避光放置30 min, 使Gelvatol凝结。激光显微镜下观察结果^[13]。

1.3 结果判断

CD90, Tenascin-C均以细胞胞质出现棕黄色颗粒为阳性表达。每张切片随机选取5个高倍视野, 根据染色强度和着色细胞比例进行评分。1) 染色强度: 不着色为0分, 浅黄色为1分, 棕

黄色为2分, 棕褐色为3分; 2) 着色细胞比例: 无着色细胞为0分, 着色细胞比例<25%为1分, 25%~50%为2分, >50%为3分。将染色强度和着色细胞比例得分相乘, 最终得分≤3为阴性, >3分为阳性^[13]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行分析。计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺乳头状癌组织和癌旁组织CD90, Tenascin-C表达

甲状腺乳头状癌组织CD90, Tenascin-C阳性表达率明显高于癌旁组织(图1)。癌组织中CD90及Tenascin-C阳性表达率分别为60.30%和59.55%, 高于癌旁组织的6.62%和6.87%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 CD90, Tenascin-C表达与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系

年龄、性别、肿瘤大小、TNM分期及有无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌标本中的Tenascin-C及CD90阳性表达率详见表1, 表2。CD90及Tenascin-C的表达与甲状腺乳头状癌患者的年龄、性别、肿瘤大小差异无统计学意义($P>0.05$), 但与有无淋巴结转移有关($P<0.05$)。CD90+Tenascin-C双阳性与肿瘤多灶性, 腺外侵犯及有无淋巴结转移有关($P<0.05$, 表3)。

2.3 甲状腺乳头状癌组织CD90, Tenascin-C相关性

在激光共聚焦显微镜下, 甲状腺乳头状癌组织中Tenascin-C(红色)和特异性CD90(绿色)的荧光强度明显强于癌旁组织, 且重合度更高; PTC肿瘤内含多个这样的共染色部位, 并且这些共染色部位多位于肿瘤包膜附近(图2)。

2.4 甲状腺乳头状癌组织CD90, Tenascin-C相关性

CD90及Tenascin-C共同表达率达72.86%, 两者呈正相关($P=0.08$, 表4)。

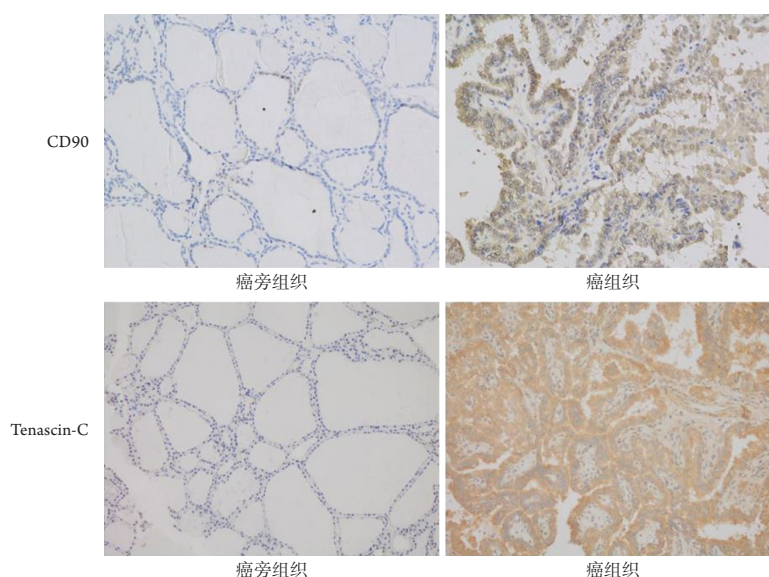


图1 免疫组织化学结果显示甲状腺乳头状癌与癌旁组中CD90与Tenascin-C蛋白表达($\times 200$)

Figure 1 Immunohistochemistry showed CD90 and Tenascin-C protein expression in papillary thyroid carcinoma and adjacent tissues ($\times 200$)

表1 CD90表达与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系

Table 1 Relationship between CD90 expression and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma

临床病理特征	CD90蛋白表达		χ^2	P
	阴性	阳性		
年龄/岁			0.483	0.487
<55	12	19		
≥ 55	12	27		
性别			0.088	0.767
男	4	9		
女	20	37		
肿瘤直径/cm			0.021	0.884
≤ 1	14	26		
> 1	10	20		
肿瘤多灶性			1.393	0.238
多灶	10	26		
单灶	14	20		
双侧性			0.27	0.603
双侧	12	26		
单侧	12	20		
腺外侵犯			3.054	0.081
有	1	9		
无	23	37		
淋巴结转移			4.865	0.027*
有	14	38		
无	10	8		
TNM分期			1.393	0.238
I+II	10	26		
III+IV	14	20		

*P值由Pearson χ^2 检验所得。

*The P value was calculated by Pearson χ^2 -test.

表2 Tenascin-C表达与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between Tenascin-C expression and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma

临床病理特征	Tenascin-C蛋白表达		χ^2	P
	阴性	阳性		
年龄/岁			0.371	0.543
<55	10	21		
≥ 55	10	29		
性别			0.236	0.627
男	3	10		
女	17	40		
肿瘤直径/cm			0.583	0.445
≤ 1	10	30		
> 1	10	20		
肿瘤多灶性			1.464	0.226
多灶	8	28		
单灶	12	22		
双侧性			0.973	0.324
双侧	9	29		
单侧	11	21		
腺外侵犯			1.972	0.16
有	1	9		
无	19	41		
淋巴结转移			8.645	0.003*
有	10	42		
无	10	8		
TNM分期			0.023	0.88
I+II	10	26		
III+IV	10	24		

*P值由Pearson χ^2 检验所得。*The P value was calculated by Pearson χ^2 -test.

表3 CD90与Tenascin-C共表达与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系

Table 3 Relationship between CD90 + Tenascin-C expression and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma

临床病理特征	CD90+Tenascin-C蛋白表达		χ^2	P
	阴性	阳性		
年龄/岁			0.209	0.647
<55	7	22		
≥ 55	7	29		
性别			0.104	0.747
男	3	9		
女	11	42		
肿瘤直径/cm			0	0.985
≤ 1	6	22		
> 1	8	29		

续表3

临床病理特征	CD90+Tenascin-C蛋白表达		χ^2	P
	阴性	阳性		
肿瘤多灶性			4.03	0.045*
多灶	4	30		
单灶	10	21		
双侧性			1.618	0.203
双侧	5	28		
单侧	9	23		
腺外侵犯			4.208	0.040*
有	1	18		
无	13	33		
淋巴结转移			7.729	0.005*
有	6	41		
无	8	10		
TNM分期			0.022	0.881
I+II	8	28		
III+IV	6	23		

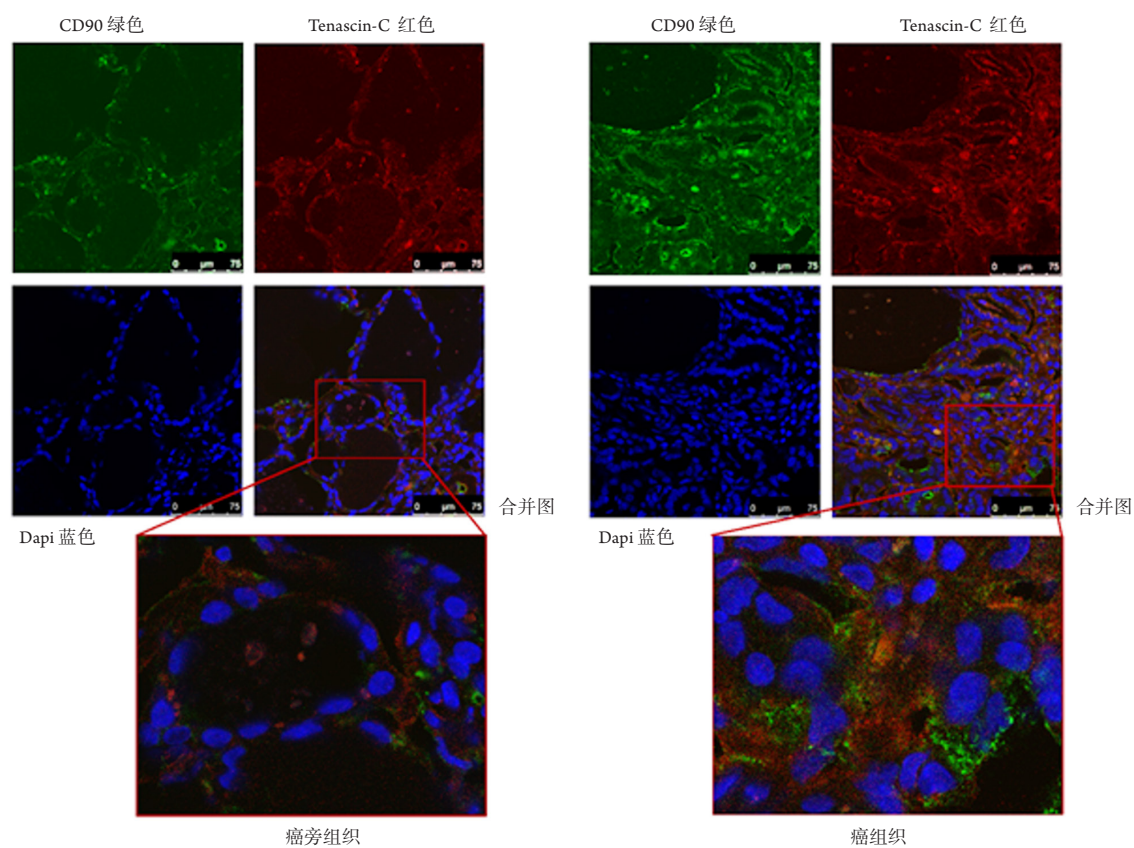
*P值由Pearson χ^2 检验所得。*The P value was calculated by Pearson χ^2 -test.图2 免疫荧光检测甲状腺乳头状癌癌旁与癌组织中CD90和Tenascin-C蛋白共表达情况($\times 200$)Figure 2 Co-expression of CD90 and Tenascin-C protein in thyroid papillary carcinoma by immunofluorescence ($\times 200$)

表4 甲状腺乳头状癌组织CD90与Tenascin-C表达相关性
Table 4 Correlation between CD90 and Tenascin-C expression in papillary thyroid carcinoma

CD90	Tenascin-C		r_n
	阳性	阴性	
阳性	51	1	0.808
阴性	4	14	0.080

3 讨论

肿瘤细胞从原发灶播散至继发脏器并最终形成临床可见的转移灶是一个多基因参与、连续多环节的动态变化过程, 涉及肿瘤细胞的黏附、侵袭、细胞外基质的降解和重塑、新生肿瘤血管的发生以及机体免疫微环境的形成等诸多环节^[14]。Tenascin-C是一类细胞外基质糖蛋白, 在细胞增殖、细胞迁移和上皮-间充质转化过程中均有重要作用。在人体正常的成熟组织中Tenascin-C的分布极少, 但是我们可以在炎症、组织修复以及肿瘤等某些特定的病理改变发生时观察到Tenascin-C的再表达现象^[15]。目前已有研究^[6,16]证实: Tenascin-C与多种肿瘤的恶性表型相关, 包括远处转移、新生血管形成、微环境重塑等。

作为细胞外基质蛋白, 一般认为Tenascin-C最典型的作用方式是作为细胞外信号分子与细胞膜上的整合素家族受体结合, 激活下游信号通路, 改变细胞生理状态, 从而在细胞微环境中发挥作用。由于肿瘤细胞微环境的成分复杂, 包括成纤维细胞、上皮细胞、免疫细胞等在内的多种细胞类型以及丰富的非细胞基质, 因此Tenascin-C潜在的作用对象、作用范围、作用模式和作用机制均具有多样性^[17-18]。既往在心肌损伤修复和动脉夹层发生机制相关的研究^[18-20]中, Tenascin-C被发现可能通过调整基底细胞膜结构、调节心肌/血管平滑肌细胞功能、抑制炎症反应等机制, 促进组织纤维化, 从而实现心肌修复, 防止动脉夹层发生。而在恶性肿瘤领域, 最新的研究^[6]显示: Tenascin-C与肿瘤硬度的改变密切相关, 后者则取决于成纤维细胞分泌的胶原蛋白。

肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤形成和发展过程中起关键作用。有多项研究^[21-23]显示: TAF在胃癌、前列腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中都处于活化状态。同时, TAF能够旁分泌多种细胞因子, 作用于肿瘤细胞和肿瘤基质细胞, 促进血管生

成、上皮-间质细胞转化, 从而促进肿瘤的生长和侵袭^[12]。有研究^[24]团队发现: 结肠癌细胞与TAF在肿瘤侵袭时相互作用, 使得其核 β -catenin蛋白表达增加, 而 β -catenin可以激活这些细胞的Wnt信号通路, 从而介导肿瘤细胞的上皮-间质转化过程。另一方面, 有研究团队^[25-26]在转基因小鼠中发现TAF中PDGF与其受体16 E6/E7的信号通路能被激酶抑制剂抑制, 使得TAF中前列腺素F2和F7的表达受阻, 从而抑制肿瘤血管再生, 表明TAF在肿瘤血管生成过程中可能发挥重要作用。

本研究将Tenascin-C和肿瘤相关成纤维细胞标志分子CD90抗原联合应用于甲状腺乳头状癌组织的检测, 观察两种指标联合应用的可能性。结果显示: 癌组织CD90, Tenascin-C阳性表达率分别为60.30%和62.55%, 高于癌旁组织的6.62%和6.87%($P < 0.05$); CD90及Tenascin-C的表达与甲状腺乳头状癌患者的年龄、性别、肿瘤大小差异无统计学意义($P > 0.05$), 但与有无淋巴结转移有关($P < 0.05$)。CD90+Tenascin-C双阳性与肿瘤多灶性, 腺外侵犯及有无淋巴结转移有关($P < 0.05$), 免疫荧光实验证实Tenascin-C蛋白与肿瘤相关成纤维细胞标志分子CD90的共存关系。由此, Tenascin-C分子对于不同细胞成分的多重作用, 极有可能在肿瘤微环境中产生1+1>2的协同效用, 导致微环境稳态被最终打破, 开始向利用肿瘤侵袭的方向发生重塑。证明这一现象的存在并探索内在的分子机制仍有待严谨的后期研究, 因此我们希望能在本课题中进一步开展工作, 对此加以阐释, 从而加深我们当前对PTC肿瘤微环境稳态改变的理解。

综上, 甲状腺乳头状癌组织中Tenascin-C, CD90阳性表达率高, 与癌旁组织有明显差异, 与患者临床病理特征有一定关系, 可能与甲状腺乳头状癌的生物行为密切相关。

参考文献

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974—2013[J]. JAMA, 2017, 317(13): 1338-1348.
2. Gasser S, Lim LHK, Cheung FSG. The role of the tumour microenvironment in immunotherapy[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(12): T283-T295.
3. Hope HC, Salmond RJ. Targeting the tumor microenvironment and T cell metabolism for effective cancer immunotherapy[J]. Eur J Immunol,

- 2019, 49(8): 1147-1152.
4. Dougan M, Dougan SK. Targeting immunotherapy to the tumor microenvironment[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10): 3049-3054.
 5. Goncalves IF, Acar E, Costantino S, et al. Epigenetic modulation of tenascin C in the heart: implications on myocardial ischemia, hypertrophy and metabolism[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(9): 1861-1870.
 6. Leppanen J, Lindholm V, Isohookana J, et al. Tenascin C, fibronectin, and tumor-stroma ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Pancreas*, 2019, 48(1): 43-48.
 7. Saupé F, Schwenzer A, Jia Y, et al. Tenascin-C downregulates Wnt inhibitor dickkopf-1, promoting tumorigenesis in a neuroendocrine tumor model[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(2): 482-492.
 8. Sun Z, Schwenzer A, Rupp T, et al. Tenascin-C Promotes tumor cell migration and metastasis through integrin alpha9beta1-mediated YAP inhibition[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 950-961.
 9. Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis[J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(1): 229-236.
 10. Affo S, Yu LX, Schwabe RF. The role of cancer-associated fibroblasts and fibrosis in liver cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 23(12): 153-186.
 11. Richards KE, Zeleniak AE, Fishel MI, et al. Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13): 1770-1778.
 12. Yoshida GJ, Azuma A, Miura Y, et al. Activated fibroblast program orchestrates tumor initiation and progression, molecular mechanisms and the associated therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9).
 13. Wen D, Liao T, Ma B, et al. Downregulation of CSN6 attenuates papillary thyroid carcinoma progression by reducing Wnt/beta-catenin signaling and sensitizes cancer cells to FHS35 therapy[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(2): 285-296.
 14. Makitie AA, Almagush A, Rodrigo JP, et al. Hallmarks of cancer: Tumor budding as a sign of invasion and metastasis in head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 2019 [Epub ahead of print].
 15. Haage V, Elmady N, Roll L, et al. Tenascin C regulates multiple microglial functions involving TLR4 signaling and HDAC1[J]. *Brain Behav Immun*, 2019 [Epub ahead of print].
 16. Qian S, Tan X, Liu X, et al. Exosomal Tenascin-c induces proliferation and invasion of pancreatic cancer cells by Wnt signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3197-3205.
 17. Brosicke N, van Landeghem FK, Scheffler B, et al. Tenascin-C is expressed by human glioma in vivo and shows a strong association with tumor blood vessels[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 354(2): 409-430.
 18. Daniels DA, Chen H, Hicke BJ, et al. A tenascin-C aptamer identified by tumor cell SELEX: systematic evolution of ligands by exponential enrichment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(26): 15416-15421.
 19. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling[J]. *Histol Histopathol*, 2004, 19(2): 517-525.
 20. Franz M, Grun K, Richter P, et al. Extra cellular matrix remodelling after heterotopic rat heart transplantation: gene expression profiling and involvement of ED-A+ fibronectin, alpha-smooth muscle actin and B+ tenascin-C in chronic cardiac allograft rejection[J]. *Histochem Cell Biol*, 2010, 134(5): 503-517.
 21. Yan Y, Wang LF, Wang RF. Role of cancer-associated fibroblasts in invasion and metastasis of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(33): 9717-9726.
 22. Nguyen EV, Pereira BA, Lawrence MG, et al. Proteomic profiling of human prostate cancer-associated fibroblasts (CAF) reveals LOXL2-dependent regulation of the tumor microenvironment[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2019, 18(7): 1410-1427.
 23. Tang X, Tu G, Yang G, et al. Autocrine TGF- β 1/miR-200s/miR-221/DNMT3B regulatory loop maintains CAF status to fuel breast cancer cell proliferation[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 79-89.
 24. Kakinuma Y, Saito F, Osawa S, Miura M. A mechanism of impaired mobility of oligodendrocyte progenitor cells by tenascin C through modification of Wnt signaling[J]. *FEBS Lett*, 2004, 568(1/2/3): 60-64.
 25. Matsumoto K, Hiraiwa N, Yoshiki A, et al. PDGF receptor-alpha deficiency in glomerular mesangial cells of tenascin-C knockout mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(4): 1220-1227.
 26. Islam MS, Kusakabe M, Horiguchi K, et al. PDGF and TGF-beta promote tenascin-C expression in subepithelial myofibroblasts and contribute to intestinal mucosal protection in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(2): 375-388.

本文引用：刘琬琳, 文铎, 曹一鸣, 魏文俊, 朱永学. CD90, Tenascin-C在甲状腺癌中的表达水平及临床病理学特征的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 1878-1885. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.004

Cite this article as: LIU Wanlin, WEN Duo, CAO Yiming, WEI Wenjun, ZHU Yongxue. Expressions of CD90 and Tenascin-C in thyroid papillary carcinoma and their relation with clinicopathological features[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 1878-1885. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.004