

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.016

论著·临床

FZD7、GAL-8 在肝内胆管癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

马彦娥, 贺双, 刘东梅, 苏虎艳, 王倩如, 郝光军



基金项目: 陕西省科技计划项目(2019M042)

作者单位: 719000 陕西省榆林市第一医院肿瘤科

通信作者: 刘东梅, E-mail: 317581088@qq.com

【摘要】 目的 分析肝内胆管癌(ICC)中卷曲同源蛋白 7(FZD7)、半乳糖凝集素 8(GAL-8)的表达及其与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2017 年 4 月—2020 年 4 月榆林市第一医院肿瘤科诊治的 ICC 患者 84 例作为研究对象,患者均进行根治性手术。采用免疫组织化学法检测癌组织和癌旁组织 FZD7、GAL-8 蛋白表达;Spearman 秩相关分析 FZD7 与 GAL-8 的相关性;Kaplan-Meier 法分析 FZD7、GAL-8 表达对 ICC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 ICC 的预后影响因素。结果 ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 阳性率分别为 73.81% (62/84)、71.43% (60/84),高于癌旁组织的 4.76% (4/84)、7.14% (6/84),差异有统计学意义($\chi^2 = 83.950, 72.770, P$ 均 < 0.001);ICC 中 FZD7 与 GAL-8 表达呈正相关($r_s = 0.745, P < 0.001$);低分化程度、有淋巴结转移、TNM 分期 III 期的 ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 阳性率高于高中分化、无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期(FZD7: $\chi^2/P = 8.221/ < 0.001, 6.097/0.014, 13.014/ < 0.001$; GAL-8: $\chi^2/P = 7.207/0.007, 5.555/0.018, 11.760/0.001$)。FZD7 阳性组 3 年总生存率为 32.26% (20/62),低于阴性组的 68.19% (15/22) (Log rank $\chi^2 = 8.723, P = 0.003$);GAL-8 阳性组 3 年总生存率为 28.33% (17/60),低于 GAL-8 阴性组的 75.30% (18/24) (Log rank $\chi^2 = 24.310, P < 0.001$)。TNM 分期 III 期、低分化程度、淋巴结转移、FZD7 阳性、GAL-8 阳性是影响 ICC 患者预后的独立危险因素[HR(95% CI) = 1.614 (1.215 ~ 2.145), 1.516 (1.219 ~ 1.884), 1.916 (1.315 ~ 2.791), 1.826 (1.222 ~ 2.729), 1.737 (1.237 ~ 2.438)]。结论 ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达上调,两者均参与 ICC 肿瘤进展,是评估 ICC 患者预后的肿瘤标志物。

【关键词】 肝内胆管癌;卷曲同源蛋白 7;半乳糖凝集素 8;预后**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A

The expression of FZD7 and GAL-8 in intrahepatic cholangiocarcinoma and their relationship with clinical pathological features and prognosis Ma Yan'e, He Shuang, Liu Dongmei, Su Huiyan, Wang Qianru, Hao Guangjun. Department of Oncology, Yulin First Hospital, Shaanxi Province, Yulin 719000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2019M042)

Corresponding author: Liu Dongmei, E-mail: 317581088@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the expression of Frizzled homolog protein 7 (FZD7) and galactin 8 (GAL-8) in intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), and their relationship with clinical pathological features and prognosis. **Methods** Eighty-four ICC patients who visited Department of Oncology Yulin First Hospital from April 2017 to April 2020 were selected. Immunohistochemical methods were used to detect the expression of FZD7 and GAL-8 proteins in tissues. The relationship between FZD7 and GAL-8 were conducted by Spearman correlation analysis. Kaplan-Meier method was used to analyze the differences in survival prognosis among ICC patients with different FZD7 and GAL-8 expressions. The prognostic factors for ICC were analyzed by Cox regression analysis. **Results** The positive rates of FZD7 and GAL-8 in ICC cancer tissue were 73.81% (62/84) and 71.43% (60/84), respectively, which were higher than those in adjacent cancer tissue by 4.76% (4/84) and 7.14% (6/84) ($\chi^2 = 83.950, 72.770, all P < 0.001$). FZD7 was positively correlated with GAL-8 expression in ICC ($r_s = 0.745, P < 0.001$). The positive rates of FZD7 and GAL-8 were higher in ICC cancer tissues with low differentiation degree, lymph node metastasis and TNM stage III (FZD7: $\chi^2/P = 8.221/ < 0.001, 6.097/0.014, 13.014/ < 0.001$; GAL-8: $\chi^2/P = 7.207/0.007, 5.555/0.018, 11.760/0.001$). The 3-year overall survival rate of the FZD7 positive group was 32.26% (20/62), which was lower than the negative group's 68.19% (15/22) (Log rank $\chi^2 = 8.723, P = 0.003$). The 3-year overall survival rate of the GAL-8 positive group was 28.33% (17/60), which was lower than the GAL-8 negative group's 75.30% (18/24) (Log rank $\chi^2 =$

24310, $P < 0.001$). TNM stage III, low differentiation degree, lymph node metastasis, FZD7 positivity, and GAL-8 positivity were independent risk factors affecting the prognosis of ICC patients [$HR(95\% CI) = 1.614(1.215 - 2.145), 1.516(1.219 - 1.884), 1.916(1.315 - 2.791), 1.826(1.222 - 2.729), 1.737(1.237 - 2.438)$]. **Conclusion** FZD7 and GAL-8 are upregulated in ICC, both of which are involved in the progression of ICC tumors and serve as tumor markers for evaluating the prognosis of ICC patients.

【Key words】 Intrahepatic cholangiocarcinoma; Frizzled homolog protein 7; Galactin 8; Prognosis

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是仅次于肝细胞肝癌的第二大肝脏原发恶性肿瘤^[1]。ICC 患者早期无明显症状, 被确诊时常已经发展到了中晚期, 错过最佳治疗时机, 患者预后较差^[2]。卷曲同源蛋白 7 (frizzled homolog protein 7, FZD7) 属于卷曲同源蛋白家族的成员, 其作为 Wnt 信号蛋白的受体, 增强 β -连环蛋白介导的信号传导, 与细胞分化、发育及肿瘤发生发展密切相关^[3]。研究表明, FZD7 能够与 Wnt5a/b 结合并激活信号转导子和转录激活子 3, 导致膀胱癌细胞发生上皮间质转化, 诱导肿瘤发生和转移^[4]。半乳糖凝集素 8 (galectin 8, GAL-8) 属于半乳糖凝集素家族成员, 参与个体发育、分化及细胞—基质相互作用等生物学过程^[5]。研究表明, 结直肠癌、肺癌等恶性肿瘤中 Gal-8 表达升高, 其能促进调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞等抑制性免疫细胞的浸润, 导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[6]。目前 ICC 中 FZD7、GAL-8 的表达及临床意义尚不清楚。本研究旨在检测 ICC 中 FZD7、GAL-8 表达, 分析两者与临床病理特征的关系及预后意义, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 4 月—2020 年 4 月榆林市第一医院肿瘤科诊治的 ICC 患者 84 例作为研究对象。男 45 例, 女 39 例; 年龄 37 ~ 78 (62.14 ± 6.63) 岁; 病程 3 ~ 22 (7.14 ± 2.19) d; 均无明显诱因及家族遗传史; 吸烟史 37 例, 饮酒史 32 例, 高血压 26 例, 糖尿病 8 例; 肿瘤分化程度: 高中分化 51 例, 低分化程度 33 例; TNM 分期: I ~ II 期 49 例, III 期 35 例; 肿瘤直径: ≤ 5 cm 者 36 例, > 5 cm 者 48 例; 有淋巴结转移 38 例, 合并肝硬化 36 例, 合并脉管浸润 21 例。本研究已获得医院伦理委员会审查批准 (2016-09), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均接受根治性手术治疗, 术中完整切除肿瘤 (R0 或 R1 切除), 病理明确为 ICC; ②ICC 患者的临床资料完整; ③首次确诊并接受治疗。(2) 排除标准: ①伴其他系统的恶性肿瘤; ②围手术期死亡或随访中发生非肿瘤相关死亡; ③合并其他器官的严重疾病, 如心肺功能衰竭等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 FZD7、GAL-8 表达检测: 采用免疫组织化学检测 ICC 癌组织和癌旁组织中 FZD7、GAL-8 表达。免疫组化染色试剂盒购自北京中杉金桥生物科技公司 (货号 PV-9000)。将术中获取的 ICC 癌组织和癌旁组织于 4% 甲醛溶液中固定 1 d, 石蜡包埋组织并切片, 厚度 4 μm , 65 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中烤片 6 h, 二甲苯脱蜡切片 10 min; 100%、95%、85% 和 75% 乙醇水化各 1 min; 0.3% H_2O_2 甲醇室温 30 min 消除内源性过氧化物酶; 切片浸没在抗原修复液中, 微波炉中高火加热 15 min; 牛血清白蛋白室温孵育 1 h, 封闭非特异性抗原表位; 加 FZD7 (购自美国 Abcam 公司, 货号 ab64636, 稀释比 1: 100)、GAL-8 兔多克隆抗体 (购自美国 Santa Cruze 公司, 货号 sc-30376, 稀释比 1: 200) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜; 二抗 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h; DAB 显色 10 min; 梯度乙醇脱水: 75%、85%、95% 和 100% 乙醇各 1 min, 二甲苯透明化后中性树脂封片。石蜡切片均在统一的条件下进行分析, 200 倍光镜下 (日本奥林巴斯公司, 型号 BX41) 观察, 每个切片统计 5 个视野, 每视野统计 100 个肿瘤细胞。由 2 位病理科医师经双盲法独立判读。根据染色强度将细胞无染色、浅黄色、棕黄色、棕褐色分别计 0、1、2、3 分。根据染色范围将 0 ~ 4%、5% ~ 9%、10% ~ 29%、30 ~ 59%、 $\geq 60\%$ 分别计 0、1、2、3、4 分。最后以染色强度与染色范围的乘积作为总分, ≤ 2 分为阴性, > 2 分为阳性。

1.3.2 随访: 研究起点为术后病理诊断报告的时间, 终点为患者因 ICC 肿瘤死亡的时间或随访终止时间 (2023 年 5 月 1 日)。3 ~ 6 个月随访 1 次, 主要通过查看患者住院信息、电话及调阅门诊资料等方式记录 ICC 患者的生存时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Spearman 相关分析 FZD7 与 GAL-8 表达的相关性; 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型分析 ICC 患者预后影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织中 FZD7、GAL-8 表达比较 ICC 组织中 FZD7、GAL-8 阳性染色位于细胞质和细胞膜, 其阳

性率分别为 73.81% (62/84)、71.43% (60/84), 高于癌旁组织的 4.76% (4/84)、7.14% (6/84), 差异有统计学意义($\chi^2 = 83.950, 72.770, P$ 均 < 0.001), 见图 1。

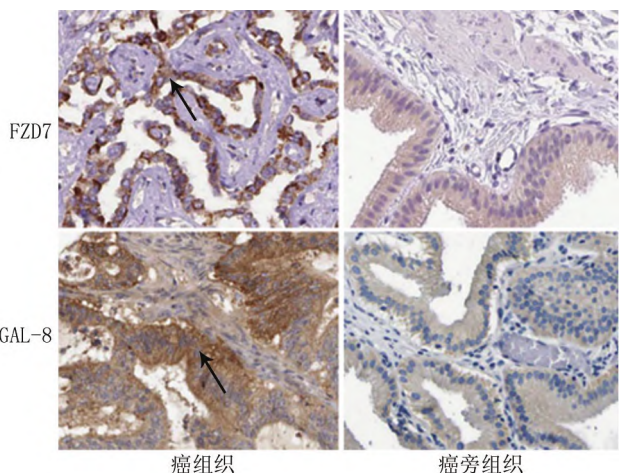


图 1 ICC 癌组织和癌旁组织中 FZD7、GAL-8 表达(免疫组化染色, $\times 200$)

Fig. 1 Expression of FZD7 and GAL-8 in ICC cancer tissue and adjacent cancer tissue (immunohistochemical staining, $\times 200$)

2.2 ICC 癌组织中 FZD7 与 GAL-8 表达的相关性 Spearman 秩相关分析显示, ICC 癌组织中 FZD7 与 GAL-8 表达呈正相关性($r_s = 0.745, P < 0.001$)。

2.3 ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达在不同临床病理特征中的差异 低分化程度、有淋巴结转移、TNM 分期 III 期的 ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 阳性率高于高中分化、无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期($P < 0.05$ 或 0.01), 见表 1。

表 1 不同临床病理特征 ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达差异比较

Tab. 1 Comparison of FZD7 and GAL-8 expression differences in ICC cancer tissues with different clinical and pathological characteristics

临床病理特征	例数	FZD7 阳性	χ^2 值	P 值	GAL-8 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	45	35 (77.78)	0.790	34 (75.56)	0.809	0.368
	女	39	27 (69.23)				
年龄	< 60 岁	40	29 (72.50)	0.068	28 (70.00)	0.076	0.782
	≥ 60 岁	44	33 (75.00)				
肿瘤分化程度	高中分化	51	32 (62.75)	8.221	31 (60.78)	7.207	0.007
	低分化	33	30 (90.91)				
肿瘤直径	≤ 5 cm	36	24 (66.67)	1.663	23 (63.89)	1.755	0.185
	> 5 cm	48	38 (79.17)				
淋巴结转移	有	38	33 (86.84)	6.097	32 (84.21)	5.555	0.018
	无	46	29 (63.04)				
肝硬化	有	36	30 (72.50)	2.956	28 (77.78)	1.244	0.265
	无	48	32 (75.00)				
脉管浸润	有	21	16 (76.19)	0.082	17 (80.95)	1.244	0.265
	无	63	46 (73.02)				
TNM 分期	I ~ II 期	49	29 (59.18)	13.014	28 (57.14)	11.760	0.001
	III 期	35	33 (94.29)				

2.4 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达对 ICC 患者预后的影响 ICC 患者 84 例随访中死亡 49 例, 3 年总生存率为 41.67% (35/84)。FZD7 阳性组 3 年总生存率为 32.26% (20/62), 低于阴性组 68.19% (15/22), 差异具有统计学意义 ($\text{Log rank } \chi^2 = 8.723, P = 0.003$); GAL-8 阳性组 3 年总生存率为 28.33% (17/60), 低于 GAL-8 阴性组 75.30% (18/24), 差异具有统计学意义 ($\text{Log rank } \chi^2 = 24.310, P < 0.001$), 见图 2。

2.5 Cox 回归分析 ICC 预后影响因素 以患者预后为因变量(1 = 死亡, 0 = 生存), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期 III 期、低分化程度、淋巴结转移, FZD7 阳性、GAL-8 阳性是影响 ICC 患者预后的独立危险因素 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 多因素 Cox 回归分析 ICC 预后影响因素

Tab. 2 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing ICC prognosis

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
淋巴结转移	0.650	0.192	11.461	< 0.001	1.916	1.315 ~ 2.791
肿瘤分期 III 期	0.479	0.145	10.913	< 0.001	1.614	1.215 ~ 2.145
低分化程度	0.416	0.111	14.046	< 0.001	1.516	1.219 ~ 1.884
FZD7 阳性	0.602	0.205	8.634	< 0.001	1.826	1.222 ~ 2.729
GAL-8 阳性	0.552	0.173	10.181	< 0.001	1.737	1.237 ~ 2.438

3 讨论

ICC 是发生于肝实质的高度恶性肿瘤, 全球发病率为 0.85/10 万, 并且有不断升高的趋势^[7]。手术治疗是 ICC 的重要治疗方式, 但许多 ICC 患者初诊时已进入中晚期阶段, 肿瘤已出现肝内或全身的多发转移,

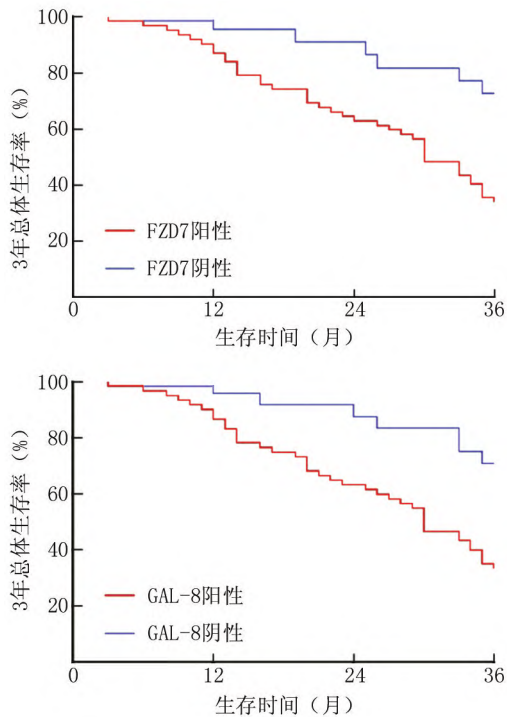


图 2 K-M 曲线分析 FZD7、GAL-8 表达对 ICC 患者生存预后的影响

Fig. 2 K-M curve analysis of the impact of FZD7 and GAL-8 expression on the survival prognosis of ICC patients

失去手术机会。另外,即使 ICC 患者行积极的手术治疗,其复发率仍高达 46% ~ 65%,远期生存预后很不满意^[8]。深入、全面地了解 ICC 的发病机制,寻找准确评估 ICC 患者预后的标志物,对最终提高 ICC 患者的预后,减轻社会医疗负担,具有重要的临床意义。

FZD7 属于 G 蛋白偶联受体家族新成员,与 Wnt 配体结合激活经典或非经典 Wnt 信号通路,调控细胞的增殖、分化、迁移及组织的极性过程^[9]。研究表明,FZD7 基因 rs2280509 位点的多态性能够增加肝细胞肝癌的发生风险,是肿瘤早期诊断的肿瘤标志物^[10]。本研究中,ICC 组织中 FZD7 表达明显升高,这与既往学者在 ICC 癌细胞中的研究结果一致^[11],提示 FZD7 参与 ICC 的肿瘤发生。有学者发现,胆管癌中环状 RNA ACTN4 的高表达通过结合微小 RNA-424-5p 上调 Yes 相关蛋白 1 和 Y 盒结合蛋白 1 的表达,上调 FZD7 的转录,进而激活下游 Wnt 信号通路,促进 ICC 癌细胞的增殖和转移^[11]。本研究中,TNM 分期 III 期、低分化程度及淋巴结转移的 ICC 癌组织中 FZD7 阳性率较高,表明 FZD7 参与促进 ICC 的恶性进展。分析其机制,FZD7 的表达上调可以通过激活经典的 WNT 信号通路和转化生长因子-β/SMAD3 信号通路,促进 β-连环蛋白进入细胞核,诱导胰腺癌细胞上皮间质转

化,导致癌细胞的局部浸润和淋巴结转移^[12]。研究表明,FZD7 结合其配体 Wnt7b 后,能够促进肿瘤干性标志物 CD24、CD44 的表达,肿瘤微环境中肿瘤干细胞亚群比例增加,导致肿瘤增殖能力和自我更新能力增强,肿瘤分期升高,同时增加癌细胞对吉西他滨等化疗药物的耐药性,促进肿瘤的恶性进展^[13]。本研究表明,FZD7 阳性表达的 ICC 患者生存预后明显较差,提示 FZD7 的表达导致 ICC 患者不良预后。笔者分析,FZD7 的表达能够激活 Wnt 通路,促进肿瘤侵袭和转移,术中微小转移病灶难以彻底切除,增加 ICC 患者术后肿瘤复发和转移风险,导致患者不良预后。另外,FZD7 的表达增强肿瘤细胞的干性特征,降低术后辅助化疗等治疗的有效性,增加术后残留肿瘤灶复发转移的风险。有学者开发针对 FZD7 的抗体-药物偶联物 F7-ADC,在小鼠卵巢癌模型中其能有效杀伤卵巢癌细胞,增加化疗药物治疗的敏感性,并且药物具有良好的耐受性和安全性,是潜在的肿瘤治疗策略^[14]。

GAL-8 属于凝集素家族成员,具有碳水化合物识别域,能结合 β-半乳糖缀合物,参与细胞和细胞外基质黏附、细胞信号传导等过程^[5]。研究表明,GAL-8 在包括乳腺癌、前列腺癌和肺癌等许多癌组织中表达增加,其能促进癌细胞与血管内皮之间的黏附,促进肿瘤血行转移,与患者预后不良有关^[15]。本研究中,ICC 癌组织中 GAL-8 表达上调,与既往学者在 ICC 癌细胞中发现的 GAL-8 mRNA 表达上调的结果一致,本研究在蛋白水平进一步证实 GAL-8 表达上调,结果准确性更高,表明 GAL-8 的表达上调与 ICC 肿瘤的发生有关。既往有研究报道,ICC 中环状 RNA HMGCS1-016 的表达上调能够结合微小 RNA-1236-3p,增加 GAL-8 mRNA 和蛋白表达,继而促进癌细胞的侵袭、转移和免疫逃逸^[16]。本研究中,ICC 癌组织中 GAL-8 表达与较差的临床病理特征有关,提示 GAL-8 参与促进肿瘤的恶性进展。分析其机制,GAL-8 激活血管内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶,诱导 p120 连环蛋白的亚硝基化,促进血管基质黏附分子连接的解离,增加人内皮细胞系 EAhy926 的渗透性,促进肿瘤血管生成,促进肿瘤转移^[17]。此外,GAL-8 的表达上调能够促进癌细胞骨架的重排,下调 E-钙黏蛋白的表达,促进肿瘤细胞的失巢转移及转移灶部位肿瘤细胞的同源聚集,导致肿瘤进展^[18]。本研究中,GAL-8 阳性 ICC 患者预后较差,表明 GAL-8 是新的评估 ICC 患者预后的标志物。笔者分析,GAL-8 的表达能够促进癌细胞侵袭转移,导致 ICC 患者不良预后。研究表明,GAL-8 的表达能够激活 Jacus 相关激酶和核因子 κB 通路,诱导细胞因子和趋化因子如基质细胞衍生因子-1 和单核细胞

趋化因子-1 的表达和分泌,促进肿瘤相关巨噬细胞及中性粒细胞的迁移浸润,抑制机体抗肿瘤免疫,导致肿瘤恶性进展及患者不良预后^[19]。

本研究中,ICC 癌组织中 FZD7 与 GAL-8 表达呈显著正相关,提示两者均参与 ICC 的肿瘤进展。分析其原因,GAL-8、FZD7 均参与激活 Wnt/ β 连环蛋白信号通路,在促进肿瘤的侵袭和转移过程中发挥协同效应。研究表明,GAL-8 过表达的肿瘤细胞表现出上皮间质转化的特征,包括 β -连环蛋白活性增加,E-钙黏蛋白降低,波形蛋白、纤连蛋白的表达上调^[20],而 FZD7 作为经典的 Wnt 通路受体,可以通过促进癌细胞上皮间质转化,促进肿瘤增殖、迁移和侵袭。

综上所述,ICC 癌组织中 FZD7、GAL-8 表达升高,均与较差的临床病理特征有关,发挥协同促进 ICC 肿瘤进展的生物学效应。FZD7 阳性、GAL-8 阳性是 ICC 患者预后的独立影响因素。本研究不足之处,仅主要针对 FZD7、GAL-8 与 ICC 患者临床病理学特征的关系和预后方面的影响进行了研究与分析,而针对 FZD7、GAL-8 在 ICC 中的具体作用机制、信号通路以及两者之间的相互作用,本研究暂未涉及,有待今后进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

马彦斌、贺双、刘东梅:课题设计,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;苏虎艳、王倩如、郝光军:分析试验数据,进行统计学分析,资料搜集整理

参考文献

- [1] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73 (2): 198-222. DOI: 10. 3322/caac. 21759.
- [2] Bao X, Li Q, Chen J, et al. Molecular subgroups of intrahepatic cholangiocarcinoma discovered by single-cell RNA sequencing-assisted multiomics analysis [J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10 (7): 811-828. DOI: 10. 1158/2326-6066. CIR-21-1101.
- [3] Gumber D, Do M, Suresh KN, et al. Selective activation of FZD7 promotes mesodermal differentiation of human pluripotent stem cells [J]. *Elife*, 2020, 9 (8): 114-125. DOI: 10. 7554/eLife. 63060.
- [4] Yin P, Bai Y, Wang Z, et al. Non-canonical Fzd7 signaling contributes to breast cancer mesenchymal-like stemness involving Col6a1 [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18 (1): 143-155. DOI: 10. 1186/s12964-020-00646-2.
- [5] Girardi B, Manna M, Van Klaveren S, et al. Selective monovalent Galectin-8 ligands based on 3-lactoylgalactoside [J]. *Chem Med Chem*, 2022, 17 (3): 2021-2034. DOI: 10. 1002/cmde. 202100514.
- [6] Tribuillatti MV, Carabelli J, Prato CA, et al. Galectin-8 in the onset of the immune response and inflammation [J]. *Glycobiology*, 2020, 30 (3): 134-142. DOI: 10. 1093/glycob/cwz077.
- [7] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 65-76. DOI: 10. 1038/s41572-021-

00300-2.

- [8] Zhang XF, Beal EW, Bagante F, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent [J]. *Br J Surg*, 2018, 105 (7): 848-856. DOI: 10. 1002/bjs. 10676.
- [9] Flanagan DJ, Vincan E, Pheesse TJ. Wnt signaling in cancer; Not a binary ON/OFF switch [J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (23): 5901-5906. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-19-1362.
- [10] Ramadan A, Ghaneg HM, Mohamed AA, et al. GPC3 gene expression and allelic discrimination of FZD7 gene in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2023, 28 (4): 485-495. DOI: 10. 5603/RPOR. a2023. 0049.
- [11] Chern Q, Wang H, Li Z, et al. Circular RNA ACTN4 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression by recruiting YBX1 to initiate FZD7 transcription [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (1): 135-147. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2021. 08. 027.
- [12] Zhang Z, Xu Y. FZD7 accelerates hepatic metastases in pancreatic cancer by strengthening EMT and stemness associated with TGF- β /SMAD3 signaling [J]. *Mol Med*, 2022, 28 (1): 82-96. DOI: 10. 1186/s10020-022-00509-1.
- [13] Zhang Z, Xu Y, Zhao C. Fzd7/Wnt7b signaling contributes to stemness and chemoresistance in pancreatic cancer [J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (10): 3332-3345. DOI: 10. 1002/cam4. 3819.
- [14] Do M, Wu CCN, Sonavane PR, et al. A FZD7-specific antibody-drug conjugate induces ovarian tumor regression in preclinical models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21 (1): 113-124. DOI: 10. 1158/1535-7163. MCT-21-0548.
- [15] Ferragut F, Cagnoni AJ, Colombo LL, et al. Dual knockdown of Galectin-8 and its glycosylated ligand, the activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166), synergistically delays in vivo breast cancer growth [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866 (8): 1338-1352. DOI: 10. 1016/j. bbamer. 2019. 03. 010.
- [16] Xu YP, Dong ZN, Wang SW, et al. circHMCCS1-016 reshapes immune environment by sponging miR-1236-3p to regulate CD73 and GAL-8 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 290-299. DOI: 10. 1186/s13046-021-02095-2.
- [17] Zamrano P, Koning T, Oyanadel C, et al. Galectin-8 induces endothelial hyperpermeability through the eNOS pathway involving S-nitrosylation-mediated adherens junction disassembly [J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40 (2): 313-323. DOI: 10. 1093/carcin/bgz002.
- [18] Gentilini LD, Jaworski FM, Tiraboschi C, et al. Stable and high expression of Galectin-8 tightly controls metastatic progression of prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (27): 44654-44668. DOI: 10. 18632/oncotarget. 17963.
- [19] Shatz-azoulay H, Vinik Y, Isaac R, et al. The animal lectin Galectin-8 promotes cytokine expression and metastatic tumor growth in mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 7375-7384. DOI: 10. 1038/s41598-020-64371-z.
- [20] Oyanadel C, Holmes C, Pardo E, et al. Galectin-8 induces partial epithelial-mesenchymal transition with invasive tumorigenic capabilities involving a FAK/EGFR/proteasome pathway in Madin-Darby canine kidney cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2018, 29 (5): 557-574. DOI: 10. 1091/mbc. E16-05-0301.

(收稿日期: 2024-02-18)