

文章编号: 1004-0374(2011)08-0762-05

## 甲状腺转录因子NKx2.1的疾病研究进展

程璐<sup>1\*</sup>, 王波<sup>2</sup>

(1 中山大学东校区教学实验中心, 广州 510006; 2 中山大学中山医学院生物教研室, 广州 510080)

**摘要:** 甲状腺转录因子-1(TTF-1/NKx2.1) 是甲状腺组织特异性转录因子的家族成员之一, 其表达和缺失与许多人类疾病关系密切。许多的学者试图从与 *NKx2.1* 基因相关的疾病研究出发, 探讨它在基因治疗和基因诊断中所起的作用。将对其中较新的成果作一综述, 并对今后的研究方向作一展望。

**关键词:** 甲状腺转录因子-1; NKx2.1; 疾病; 肿瘤; 神经

**中图分类号:** Q344.1; R730.22

**文献标志码:** A

## The advances on thyroid transcription factor-1 in disease research

CHENG Lu<sup>1\*</sup>, WANG Bo<sup>2</sup>

(1 Laboratory Center of East Campus, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China; 2 Department of Biology, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** Thyroid transcription factor-1(TTF-1/NKx2.1) is one of the NKx2 tissue-specific transcription factor family members, of which expression and deletion are closely related with many human diseases. Starting from the research of disease associated with *NKx2.1* genes, more and more domestic and overseas scholars are trying to discuss what roles it played in the process of genetic therapy and genetic diagnosis. In this article, the current research outcome was summarized and the future development direction in this field was prospected.

**Key words:** TTF-1; NKx2.1; disease; tumor; neuron

甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1), 也称甲状腺特异增强子结合蛋白(NKx2.1), 是 *NKx2* 基因家族中的同源转录因子之一<sup>[1]</sup>。该基因首次是作为一种能与大鼠甲状腺球蛋白相互作用的甲状腺特异性 DNA 功能性结构而被发现, 因而被命名为甲状腺转录因子。人类该基因位于 14q13, 编码一种相对分子质量为 38 000 的核蛋白, 常在胚胎发育和分化时期的甲状腺、肺和前脑上皮细胞中表达<sup>[2]</sup>。作为一种器官特异性的转录因子, NKx2.1 具有两个独特转录活性的结构域, 一个位于 N 端第 51~123 氨基酸残基之间; 另一个位于 C 端第 295~372 个氨基酸残基之间, 两者都通过与 DNA 结合而发挥作用<sup>[3]</sup>。

### 1 *NKx2.1*与先天性甲状腺功能减退

先天性甲状腺功能减退症是一种常见的新生婴

儿内分泌代谢疾病, 发病率约为 1/4 000~1/3 000<sup>[4-5]</sup>。80%~85% 的先天性甲状腺功能减退症继发于甲状腺发育缺陷, 其中 35%~40% 为甲状腺缺失, 30%~45% 为甲状腺异位, 5% 为甲状腺发育不全, 其余的 15%~20% 为家族性甲状腺肿, 与甲状腺激素的生物合成缺陷有关。

2008 年, Ferrara 等<sup>[6]</sup> 对一个患有先天性甲状腺功能减退症、良性遗传性舞蹈症和呼吸窘迫症的男孩(其母亲和祖父均患有迟发性甲状腺功能减退症和良性遗传性舞蹈症)进行研究, 以确定基因表型的遗传缺陷和分子致病机理。在直接对三个患者的 *NKx2.1* 基因测序时发现, 在 145 号氨基酸第二个碱基上, 发生了一种从 C→A 的碱基突变

收稿日期: 2011-03-11; 修回日期: 2011-04-20

\*通信作者: E-mail: chenglu5@mail.sysu.edu.cn

(C609A), 这一突变造成丝氨酸到终止密码子的改变(S145X), 突变蛋白大量聚积于细胞质中, 无法转移至细胞核。值得注意的是, S145X突变在所有患病家族成员中产生的表型变异并不完全一致。同时, 他们还对 *PAX8*、*NKx2.5* 和 *TAZ* 三种基因进行了测序, 但未发现任何突变情况。该项研究拓展了我们对 *NKx2.1* 基因突变所致功能效应改变的认识, 也突显了 *NKx2.1* 缺失综合征中基因型和表型相关的复杂性。

2010年, Amendola等<sup>[7]</sup>定位了一个染色体区域, 并证实了这一区域与 *NKx2.1* 和 *PAX8* 无义突变杂合子小鼠先天性甲状腺功能减退的细胞株特异性发生有关。对先天性甲状腺功能减退表现出不同易感性的这两个细胞株在这一区域含有几个 SNP, 其中一个 SNP 导致 *Dnajc17* 蛋白的一个高度保守区发生了氨基酸非同义置换, 该蛋白属于 III 型热休克蛋白 40 家族成员。另外, 实验还证明了 *Dnajc17* 蛋白在甲状腺形成初期大量表达并在其发育阶段具有重要的功能, 据此推测这一蛋白在甲状腺形成及其生理功能发挥方面起着重要作用。2010年, Narumi等<sup>[8]</sup>从日本神奈川地区选取 102 名 1979 年 10 月至 2006 年 6 月出生的先天性甲状腺功能减退患者, 使用多重探针扩增 PCR 方法对他们 *PAX8*、*NKx2.1*、*FOXE1*、*NKx2.5* 等基因的缺失和重复进行检测, 对疑似突变患者采用体外实验来验证以上基因的致病功能, 结果在两个患有甲状腺变异的同胞兄弟中发现了新的具有少量重复结构的 *PAX8* 基因, 同时还发现了新型的 *NKx2.1* 突变体, 体外实验显示 *PAX8* 的突变损坏了甲状腺球蛋白启动子的激活机制, 而 *NKx2.1* 的突变与野生型 *NKx2.1* 的激活功能相近, 说明这一突变仅仅是一个良性突变。

## 2 *NKx2.1*与几种肿瘤

肿瘤的发生是一个纷繁复杂的过程, 对正常细胞增殖与肿瘤发生关系的研究几乎贯穿了肿瘤研究的整个历史。*NKx2.1* 不仅可以在甲状腺组织中表达, 也可以在一些肺癌中表达, 对肺癌诊断和鉴别诊断具有潜在价值<sup>[9]</sup>。2008年, Bai和Shen<sup>[10]</sup>对 92 位肺癌患者(包括 36 位肺腺癌、42 位肺鳞癌、8 位小细胞肺癌以及 6 位大细胞肺癌)的 *NKx2.1* 基因突变和表达情况进行研究, 旨在发现 *NKx2.1* 可否作为肺癌发生的标志。结果显示: *NKx2.1* 基因在肺癌患者中错义突变及同义突变的总突变率高达 16%, 正常

肺组织里 *NKx2.1* mRNA 及其蛋白的表达水平要高于各种肺癌组织, *NKx2.1* 基因的突变与肺癌组织中 *NKx2.1* mRNA 及其蛋白表达水平的降低呈正相关, 说明肺癌组织中 *NKx2.1* 同义突变和错义突变可作为肺癌发生的一个重要分子病理学依据。

在所有肺癌病例中, 肺腺癌占三分之一。利用 *NKx2.1* 的免疫组化分析能检测出约 75% 的肺腺癌<sup>[11]</sup>, 提示 *NKx2.1* 可作为一种标记用于原发性和转移性肺腺癌的鉴别, 同时, *NKx2.1* 对于肺原发性低分化的腺癌和鳞癌的鉴别也具有一定参考价值<sup>[8]</sup>。*Napsin A* 是一种与表面活性蛋白 B 成熟相关的天冬氨酸蛋白酶, 在 II 型肺泡壁细胞和肺泡巨噬细胞中可以检测到, 是潜在的肺腺癌细胞标记物。2010年, Bishop等<sup>[12]</sup>采用基因芯片和免疫组化技术, 对 95 个肺腺癌、48 个肺鳞癌、6 个肺神经内分泌瘤、5 个结肠癌、31 个胰腺癌、17 个乳腺癌、38 个恶性间皮瘤、118 个肾细胞癌、81 个甲状腺癌病例中的 *Napsin A* 和 *NKx2.1* 分别进行分析, 结果显示: *Napsin A* 和 *NKx2.1* 的联合检测对于提高和识别肺腺癌在原发性肺部肿瘤和转移性环境中的灵敏度和特异性大有裨益。2009年, 尹光浩等<sup>[13]</sup>研究了 *NKx2.1* 在原发性肺腺癌中的表达情况及与临床病理资料的联系。通过免疫组织化学染色的方法对 54 例外科手术切除的原发性肺腺癌标本进行染色, 并结合临床病理数据进行分析, 结果在 54 例原发性肺腺癌中发现 *NKx2.1* 的阳性率为 81%, 在阳性肿瘤中周围型与中央型肺腺癌的比率为 36/41 和 8/13( $P < 0.05$ ); 另外还发现, 肿瘤组织分化程度是另一个与 *NKx2.1* 表达相关的因素, 分化程度越高的肿瘤 *NKx2.1* 阳性率也越高( $P < 0.05$ ); 但是 *NKx2.1* 的表达与患者年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、淋巴结分期、肿瘤病理分期和患者预后无关。故得出结论: *NKx2.1* 在原发性肺腺癌中存在高表达, 而且其表达与肿瘤分化程度和大体类型相关, 是很有价值的诊断原发性肺腺癌的指标。2009年, 王韬渊和何滔<sup>[14]</sup>对 80 例肺原发性腺癌进行石蜡切片, 经 HE 染色选择结构清晰的切片样本, 应用免疫组化 SP 法对其 *NKx2.1* 表达强度进行分析, 结果 89.7% 的原发性肺腺癌均表达 *NKx2.1*, 再次证实了 *NKx2.1* 在肺腺癌中表达良好, 具有较高的敏感性和特异性, 特别是在体积较小的肺活检标本时, 可作为肺腺癌的一个比较敏感和特异的免疫组化标记。

在甲状腺肿瘤方面, Hoshi等<sup>[15]</sup>研究了 *NKx2.1* 在 2-羟基丙基亚硝胺(DHPN)诱导的小鼠甲状腺癌

中的作用。前期实验中,构建了 *NKx2.1* 甲状腺组织特异性下调的转基因小鼠,该小鼠甲状腺细胞中 *NKx2.1* 的表达量较野生型小鼠下降了 50%。与野生型及杂合型对照,使用遗传毒性致癌物 DHPN 和磺胺间二甲氧嘧啶 (SDM) 或非遗传性致癌物氨基连三唑这三种药物进行致癌实验,当使用了 DHPN+SDM,而没有使用氨基连三唑时, *NKx2.1* 变异鼠对比其他两组有着明显的腺癌发生率。溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 标记显示,变异鼠的甲状腺组织细胞数比对照组有高于两倍的增生,暂且可认为是导致腺癌发生率提高的原因之一,并推测 *NKx2.1* 可能在致癌物伤害时起着抑制甲状腺滤泡上皮增生的作用。2009 年, Kondo 等<sup>[16]</sup>探讨了甲状腺癌细胞中 *NKx2.1* 的表观遗传修饰,采用免疫组化和 RT-PCR 方法,对 *NKx2.1* 在主要甲状腺组织(正常甲状腺、乳头状腺癌和未分化癌)和甲状腺癌细胞系中的表达情况进行了评估,应用 *NKx2.1*-CpG 岛甲基化特异性 PCR 和组蛋白 H3 - Lys9 染色质免疫沉淀法 (ChIP),阐明了 *NKx2.1* 的表达谱与表观遗传修饰状态之间的关系。同时,还对包括使用 5-杂氮-脱氧胞苷在内的表观遗传修饰是否能够修复甲状腺癌细胞中 *NKx2.1* 的表达进行了探索。在 Kondo 的研究中,实验人员利用免疫组化和 RT-PCR 方法检测到正常甲状腺和乳头状腺癌组织中的 *NKx2.1* 呈阳性表达,而在大多数甲状腺未分化癌和癌细胞系却不表达。在正常的甲状腺或乳头状腺癌中,未检测到 *NKx2.1* 启动子区 CpG 岛被甲基化,而在 60%(6/10)的甲状腺未分化癌和 50%(4/8)的癌细胞系中发现 CpG 岛被甲基化。ChIP 分析结果表明:组蛋白 H3 - Lys9 的乙酰基化和甲状腺癌细胞中 *NKx2.1* 的表达呈正相关;DNA 去甲基化能够恢复甲状腺癌细胞系中 *NKx2.1* 基因的表达。由此推断,表观遗传机制参与了甲状腺癌中 *NKx2.1* 的失活,并且提供了这样一种可能,即可以通过表观遗传修饰,以 *NKx2.1* 为靶基因来进行分化诱导治疗。

在妇科肿瘤方面, Fujiwara 等<sup>[17]</sup>对日本妇科恶性肿瘤患者的 *NKx2.1* 表达进行了研究,进一步评估了表皮生长因子受体的突变在 *NKx2.1* 阳性妇科肿瘤中的发生情况。实验选取了从 1991 年到 2006 年的 188 名患者病例(卵巢癌 85 例、子宫内膜腺癌 55 例、宫颈腺癌 28 例、子宫肉瘤 20 例),用免疫组化技术对这些病例的 *NKx2.1* 表达进行评价,用 PCR 方法对表皮生长因子受体的突变进行

检测。在 13%(11/83) 的卵巢癌细胞核和 10%(5/55) 的子宫内膜腺癌细胞核中检测到 *NKx2.1*;单因素分析发现, *NKx2.1* 表达与否与改善卵巢癌患者无疾病进展生存率和总生存率密切相关 ( $P=0.017$ );而多元回归分析则显示, *NKx2.1* 还是一个独立的卵巢癌标记因子 ( $P=0.0467$ )。然而,研究中未见上皮生长因子受体的突变情况发生。综上所述, *NKx2.1* 在妇科恶性肿瘤中的表达频率相对较低,但却可以作为卵巢癌预后的标志物。由于 *NKx2.1* 阳性妇科恶性肿瘤中未曾发现上皮生长因子受体的突变,所以该研究尚无法对上皮生长因子受体突变和 *NKx2.1* 免疫阳性之间建立联系。2010 年,郭晓青和魏彦明<sup>[18]</sup>探讨了 *NKx2.1* 在卵巢癌中的表达及临床意义。实验采用免疫组化技术,检测了 25 例卵巢癌组织中 *NKx2.1* 蛋白的表达,并对其与临床病理资料的关系进行分析。研究发现, *NKx2.1* 蛋白表达于细胞质,与临床分期有关,晚期(III、IV期) *NKx2.1* 蛋白的表达水平明显高于早期(I、II期,  $P<0.05$ )。另外,中低分化癌 *NKx2.1* 蛋白的表达明显高于高分化癌 ( $P<0.05$ ),但其表达与组织学类型无关,故得出结论: *NKx2.1* 表达可能与卵巢癌的恶性程度有关,可作为预后判断的独立指标。

在其他恶性肿瘤方面, Yoon 等<sup>[19]</sup>在癌症患者的外周血液中发现循环肿瘤细胞 (CTCs),研究了 CTCs 在手术切除非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者中的临床意义,证实其可以作为某些癌症诊断和预后判断的分子标志。实验用 *NKx2.1* 和 *CK19* mRNA 作标记,通过巢式 Real-time (实时)PCR,对 79 例手术切除 NSCLC 患者的术前、术后外周血中的 CTCs 状态进行分析,结果发现: *NKx2.1*(+)CTCs 和 *CK19*(+)CTCs 与 NSCLC 患病均具有显著相关性,术前 *NKx2.1*(+)CTCs 的患病检出率为 36.1%(22/61),术后 37.5%(18/48);术前 *CK19*(+)CTCs 的患病检出率为 42.6%(26/61),术后 25%(12/48)。与术前情况相比,术后 *NKx2.1*(+) 和 (或) *CK19*(+)CTCs 的状态与疾病进展生存率 ( $P=0.004$ ) 和较短时间内无疾病进展生存率 ( $P=0.006$ ) 更加相关。若单独以 *NKx2.1* 为标记,与术后阴性 *NKx2.1*(+)CTCs 相比,术后阳性 *NKx2.1*(+)CTCs 的状态与疾病进展生存率 ( $P=0.004$ ) 和较短时间内无疾病进展生存率 ( $P=0.004$ ) 更加相关。尤其是当术前 *NKx2.1* 阴性、术后 *NKx2.1* 阳性的患者与其他患者相比时,表现出明显较低的无疾病进展生存率 ( $P<0.001$ )。据此推断,表达有 *NKx2.1* 基因 mRNA 的 CTCs 可作为

疾病临床表现之前的预测靶标,并且在手术后可以对NKx2.1(+)*CTCs*的状态进行监测,这对于从手术切除非小细胞肺癌中鉴别高危患者是非常有用的。

### 3 NKx2.1与神经系统疾病

NKx2.1在前脑发育过程中扮演着多种角色,在神经元中部分沉默NKx2.1后,Eliaise等<sup>[20]</sup>发现在端脑始祖细胞中的NKx2.1调控着中间神经元亚型的发育,而并不像Nóbrega-Pereira等所证明的那样,有丝分裂后期的NKx2.1通过控制引导受体Neuropilin-2的表达来调控中间神经元迁移至纹状体或大脑皮质层。作为前脑腹侧(包括下丘脑)正常发育所需要的同源结构转录因子,NKx2.1在出生后的下丘脑中仍然表达,并在性发育过程中发挥着极其重要的作用。为鉴别NKx2.1在性腺释素神经元中的靶基因,Provenzano等<sup>[21]</sup>研究了经外源表达有NKx2.1的GT1-7细胞系的表达谱,对转录组进行分析的结果证实,NKx2.1与神经元的形态发生和分化有关。而许多新发现的NKx2.1靶基因也直接参与到性成熟的中枢神经调节中,如有实验证实了Sparc是一个在启动子上被NKx2.1直接调控的蛋白,与GT1-7细胞中性腺释素分泌调节相关。

在肠道神经系统中,转录重排基因(*RET*)编码一个单通道受体,该受体的表达和功能在肠道神经系统的发育过程中是必需的,*RET*调控区域的突变与先天性巨结肠症(HSCR)有关。2009年,Leon等<sup>[22]</sup>发现两个*RET*启动子的多态性与HSCR发病率提高相关。这些SNP位点与NKx2.1结合位点重合而消除NKx2.1与*RET*启动子的互作,最终导致*RET*转录水平下降。在后来的研究中,*PHOX2B*的免疫组化结果表明,它和*SOX10*与NKx2.1一样,在成熟的人体肠道神经细胞中表达;而在mRNA表达水平上,双荧光探针的结果也证实NKx2.1确实与*PHOX2B*和*SOX10*共同作用从而介导*RET*转录,而没有与*PAX3*共同作用。并且,在*RET*启动子处检测到*PHOX2B*敏感区域,这进一步证实了*PHOX2B*与*RET*存在潜在的功能性相互作用。结果表明,*PHOX2B*和*SOX10*一起与NKx2.1修饰*RET*信号,这一作用可能同时与先天性巨结肠症的病因有关。

### 4 NKx2.1与其他疾病

NKx2.1在胎盘形成过程中起到提高转录活性的作用,与胎肺发育相关<sup>[23]</sup>。NKx2.1基因缺失型

的小鼠气管和食道融合,肺分支结构的形成受到严重抑制,只形成无呼吸功能的囊状物,出生后因无法呼吸而死亡。最新研究揭示,NKx2.1对哺乳动物的繁殖能力存在潜在影响,可能是哺乳动物在早期中枢激活的一个关键性调控因子。条件性敲除小鼠神经元中的NKx2.1后,小鼠表现为性成熟期延迟,产仔次数减少,窝产仔数下降,这说明NKx2.1对哺乳动物多胎性和性成熟也具有一定影响<sup>[24]</sup>。

2009年,Guillot等<sup>[25]</sup>发现NKx2.1突变引起的表面活性蛋白启动子失调可能是导致“脑-肺-甲状腺综合征”的间质性肺病的主要原因,NKx2.1是表面活性蛋白SFTPb和SFTPc转录的关键调控因子。他们从患有严重间质性肺病、张力减退、先天性甲状腺功能减退的婴儿病患中鉴定出了两个新的NKx2.1突变型:c.493C>T(p.R165W)和c.786\_787del2(p.L263fs)。A549和Hela细胞两个突变株的体外功能性分析结果显示:SFTPb和SFTPc的启动子在NKx2.1-p.L263fs突变型中都无法被激活,而野生型NKx2.1呈现出完全相反的结果;但是NKx2.1-p.R165W突变型比野生型能更有效地激活SFTPc,而对SFTPb的激活在Hela细胞中明显减少。实验还发现,利用NKx2.1-p.L263fs突变型病患的支气管肺泡灌洗液进行Western-blot分析,发现SFTPb和SFTPc蛋白总减少量与体外实验数据相符,NKx2.1-p.R165W突变型病患肺部表面蛋白组织学形态特征也与体外实验相符,故得出结论:NKx2.1突变患者的间质性肺部疾病与表面蛋白新陈代谢改变有关,且NKx2.1突变基因对表面蛋白表达量的提高和降低与“脑-肺-甲状腺综合征”的间质性肺部疾病有关。

2010年,Cao等<sup>[26]</sup>也报道了NKx2.1参与SFTPb蛋白的表达调控,在真核生物中NKx2.1通过改变染色体结构和DNA结合位点的方法,从而调节细胞特异性基因的表达。实验发现,小鼠体内的NKx2.1与SFTPb启动子结合,在肺上皮细胞株(MLE-15)中,敲除NKx2.1导致SFTPb表达减少,同样在NKx2.1顺式元件突变体中可明显检测到SFTPb启动子的活性降低,SFTPb蛋白缺失则会导致新生儿呼吸窘迫综合征。

### 5 展望

由于转录调控具有复杂性、间接性、周边序列依赖性等特点,生物学家们对于该领域的认识尚处于初始阶段,但是随着生物技术的不断发展和生物

信息的不断完善, 深入探索这一领域又有了新的途径。目前, 许多综合性转录因子结合位点的数据库已经建立, 最常用的是 TRANSFAC 数据库, 这个数据库从发表的文献中收集了转录因子、转录因子结合部位及结合部位序列信息<sup>[27]</sup>。这将有助于我们快速了解 *NKx2.1* 功能靶点附近基因的注释信息, 有助于全面分析调控信息, 并有利于弄清楚特异转录因子的作用机制, 从而最终了解 *NKx2.1* 在生物体的哪些途径中发挥作用。

在真核生物中, 关于转录因子最活跃的研究是对转录因子调控的研究, 欲揭示转录调节的机制, 必须确定是哪些转录因子参与了转录; 这些转录因子具有什么功能; 如何进行自身的表达; 与 DNA 元件如何作用并进行组装参与转录调控等等。随着新的实验技术的发展, 人们将逐渐深入认识 *NKx2.1* 和 *NKx2* 家族以及其他各种转录因子在转录调控中所发挥的作用, 确定其功能, 从而进一步了解转录调控的机制, 最终可以通过生物化学的方法设计各种药物分子对其进行作用, 改变其基因表达模式, 为人类最终攻克与之相关的疾病提供有效的途径。

#### 【参 考 文 献】

- [1] Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet*, 2005, 42(5): 379-89
- [2] Katoh R, Kawaoi A, Miyagi E, et al. Thyroid transcription factor-1 in normal, hyperplastic, and neoplastic follicular thyroid cells examined by immunohistochemistry and nonradioactive *in situ* hybridization. *Mod Pathol*, 2000, 13(5): 570-6
- [3] Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, et al. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(6): 815-9
- [4] Montanelli L, Tonacchera M. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to *PAX8* and *TTF1* mutations. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 322(1): 64-71
- [5] 于世鹏, 郭焕, 张梅. 先天性甲状腺功能减退症与甲状腺转录因子. *中国医疗前沿*, 2008, 19(3): 29-30
- [6] Ferrara AM, De Michele G, Salvatore E, et al. A novel *NKx2.1* mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid*, 2008, 18(9): 1005-9
- [7] Amendola E, Sanges R, Galvan A, et al. A locus on mouse chromosome 2 is involved in susceptibility to congenital hypothyroidism and contains an essential gene expressed in thyroid. *Endocrinology*, 2010, 151(4): 1948-58
- [8] Narumi S, Muroya K, Asakura Y, et al. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1981-5
- [9] 王红梅, 周小鸽. TTF-1在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用价值. *诊断病理学杂志*, 2005, 12(6): 441-4
- [10] Bai XY, Shen H. Mutational analysis of thyroid transcription factor-1 gene(*TTF-1*) in lung carcinomas. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2008, 44(1): 17-25
- [11] Martins SJ, Takagaki TY, Silva AGP, et al. Prognostic relevance of *TTF-1* and MMP-9 expression in advanced lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 2009, 64:105-9
- [12] Bishop JA, Sharma R, Illei PB. Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol*, 2010, 41(1): 20-5
- [13] 尹光浩, 刘伟, 吴勇, 等. 甲状腺转录因子1在原发性肺腺癌中的表达. *广东医学*, 2009, 30(4): 565-7
- [14] 王韬渊, 何滔. 甲状腺特异性转录因子在临床肺腺癌的诊断价值. *武警医学院学报*, 2009, 6(6): 493-4
- [15] Hoshi S, Hoshi N, Okamoto M, et al. Role of *NKX2.1* in N-bis(2-hydroxypropyl)-nitrosamine-induced thyroid adenoma in mice. *Carcinogenesis*, 2009, 30(9): 1614-9
- [16] Kondo T, Nakazawa T, Ma D, et al. Epigenetic silencing of *TTF-1/NKX2-1* through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Lab Invest*, 2009, 89(7): 791-9
- [17] Fujiwara S, Nawa A, Nakanishi T, et al. Thyroid transcription factor 1 expression in ovarian carcinomas is an independent prognostic factor. *Hum Pathol*, 2010, 41: 560-5
- [18] 郭晓青, 魏彦明. 甲状腺转录因子1在卵巢癌组织的表达. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(10): 1013-4
- [19] Yoon SO, Kim YT, Jung KC, et al. *TTF-1* mRNA-positive circulating tumor cells in the peripheral blood predict poor prognosis in surgically resected non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 2011, 71(2): 209-6
- [20] Elias LAB, Potter GB, Kriegstein R. A time and a place for *Nkx2-1* in interneuron specification and migration. *Neuron*, 2008, 59(5): 679-82
- [21] Provenzano C, Pascucci B, Lupari E, et al. Large scale analysis of transcription factor *TTF-1/NKX2.1* target genes in GnRH secreting cell line GT1-7. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 323(2): 215-23
- [22] Leon TY, Ngan ES, Poon HC, et al. Transcriptional regulation of RET by *Nkx2-1*, *Phox2b*, *Sox10*, and *Pax3*. *J Pediatr Surg*, 2009, 44(10): 1904-12
- [23] Harris-Johnson KS, Domyan ET, Vezina CM, et al.  $\beta$ -catenin promotes respiratory progenitor identity in mouse foregut. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(38): 16287-92
- [24] Magno L, Catanzariti V, Nitsch RA, et al. Ongoing expression of *Nkx2.1* in the postnatal mouse forebrain: potential for understanding *NKx2.1* haploinsufficiency in humans. *Brain Res*, 2009, 1304:164-86
- [25] Guillot L, Carré A, Szinnai GA, et al. *NKX2-1* mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome". *Hum Mut*, 2010, 31(2):1146-62
- [26] Cao Y, Vo T, Millien G, et al. Epigenetic mechanisms modulate thyroid transcription factor 1-mediated transcription of the surfactant protein B gene. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 2152-64
- [27] Stenhouse G, Fyfe N, King G, et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol*, 2004, 57(4): 383-7