

## 甲状腺乳头状癌 TR $\beta$ 1 表达及其意义

彭旭升, 石怀银

解放军总医院 病理科, 北京 100853

**摘要:** 目的 比较甲状腺激素受体 (TR)  $\beta$  1 在甲状腺乳头状癌、癌旁以及乳头状增生组织的表达差异, 明确其临床意义。方法 采用免疫组化 SP 法检测 226 例甲状腺组织中的 TR  $\beta$  1 蛋白表达, 其中甲状腺乳头状癌 201 例, 良性增生 25 例。结果 甲状腺乳头状癌的阳性表达率为 12.4%(25/201), 癌旁组织表达率为 99.5%(199/201), 腺乳头状增生组织阳性表达率为 92.0%(23/25), 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结论 TR  $\beta$  1 在甲状腺乳头状癌中的表达显著低于癌旁和乳头状增生, 可作为判断甲状腺乳头结构良恶性的分子标志。

**关键词:** 甲状腺乳头状癌; 甲状腺激素受体; 免疫组织化学

中图分类号: R 736.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-1139(2012)05-0516-03 DOI: CNKI:11-3275/R.20120210.1705.002

网络出版时间: 2012-02-10 17:05:58 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20120210.1705.002.html

### Expression of thyroid hormone receptor $\beta$ 1 in thyroid papillary cancer and its significance

PENG Xu-sheng, SHI Huai-yin

Department of Pathology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: SHI Huai-yin. Email: shihuaiyin@sina.com

**Abstract: Objective** To study the clinical significance of thyroid hormone receptor  $\beta$  1 (TR  $\beta$  1) expression in thyroid papillary carcinoma and its adjacent and proliferating tissue. **Methods** TR  $\beta$  1 protein expression in tissues of thyroid papillary carcinoma patients (201 with thyroid papillary carcinoma and 25 with benign proliferating thyroid papillary carcinoma) was detected by S-P immunohistochemistry. **Results** The positive TR  $\beta$  1 expression rate was significantly lower in thyroid papillary carcinoma than in its adjacent and proliferating tissue (12.4% vs 99.5% and 92.0%,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** TR  $\beta$  1 expression rate is significantly lower in thyroid papillary carcinoma than in its adjacent and proliferating tissue, and can thus be used as a molecular marker for the diagnosis of benign and malignant thyroid papillary structure.

**Key words:** papillary thyroid carcinoma; thyroid hormone receptors; immunohistochemistry

甲状腺激素受体 (TR) 是一种配体依赖性转录因子, 能够调节细胞的生长、增殖和分化。许多研究表明, 在人类的肝脏<sup>[1]</sup>、肾脏<sup>[2]</sup>、垂体<sup>[3]</sup>、乳腺<sup>[4]</sup>等部位的癌组织都发现了 TR  $\beta$  1 表达异常。因此本实验用免疫组化的方法揭示 TR  $\beta$  1 在甲状腺乳头状癌的表达情况。

#### 材料和方法

**1 标本来源** 本科 2009-2011 年手术切除的甲状腺标本 226 例。其中男 55 例, 女 171 例; 年龄 7-76 岁, 平均 44 岁。病理诊断参照 WHO 分类标准, 筛选典型病例。其中甲状腺乳头状癌 201 例, 乳头状增生 25 例。

**2 方法** 采用免疫组化 SP 二步法检测 226 例甲状腺手术标本中 TR  $\beta$  1 (Clone J51; Santa Cruz

Biotechnology Inc) 蛋白的表达情况, SP 二步法染色试剂盒购自北京中山生物技术公司。操作步骤如下: 烤片, 68  $^{\circ}\text{C}$ , 30min。4  $\mu\text{m}$  石蜡切片脱蜡水化, PBS 洗涤 3 次; 3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶 15min, pH 8.0 的 EDTA 缓冲溶液高温高压抗原热修复 2.5min; PBS 洗涤 3 次, 分别滴加一抗 (TR  $\beta$  1) 抗体 (1:100 倍 PBS 稀释), 4  $^{\circ}\text{C}$  过夜孵育。过夜孵育后室温再孵育 30min, PBS 洗涤 3 次, 滴加通用型二抗 (中山试剂) 室温孵育 30min; PBS 洗涤 3 次后 DAB 显微镜下控制显色, 苏木素复染细胞核, 水洗蓝化后乙醇脱水, 中性树胶封片。

**3 结果判断** 切片均采用双人双盲 H-score 法<sup>[5]</sup> 半定量观察, 依据阳性细胞的百分比和染色强度 (1+, 2+, 或 3+) 的乘积之和计算总分, 即  $H = (\%1+) \times 1 + (\%2+) \times 2 + (\%3+) \times 3$ , 切片染色评分  $H \leq 0.1$  ( $< 10\%$  细胞呈轻微阳性) 判定为阴性,  $H > 0.1$  判定为阳性。

**4 统计学方法** 采用 SPSS11.0 统计软件, 数据比较采用非参数检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

收稿日期: 2011-12-30

修回日期: 2012-01-29

作者简介: 彭旭升, 男, 军医进修学院 2009 级硕士研究生。Email: victory3155531@126.com

通信作者: 石怀银, 男, 主任, 硕士生导师。Email: shihuaiyin@sina.com

### 结果

**1 TR β 1 免疫组化染色** TR β 1 主要表达于细胞核,但是在甲状腺乳头状癌组织中,细胞核呈现蓝色,为阴性表达(图 1)。癌旁组织细胞核呈深褐色,显示强阳性,部分细胞胞浆也出现阳性反应(图 2)。乳头状增生组织细胞排列成乳头状,免疫组化染色细胞核呈阳性,乳头中央淡蓝色未着色细胞为淋巴细胞(图 3)。

**2 TR β 1 免疫组化染色阳性率** 甲状腺乳头状癌组织阳性率为 14.2%;癌旁组织阳性率为 99.0%,甲状腺乳头状增生组织阳性率为 92.0%。见表 1。

**3 TR β 1 特异性和敏感性** 利用 TR β 1 在乳头状癌与乳头状增生表达显著不同,可以提示乳头状结构的良恶性。其敏感性为 87.6%,特异性为 92.0%,见表 1。

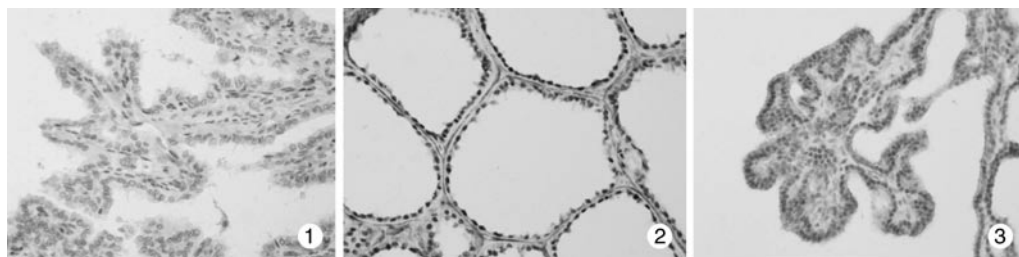


图 1 甲状腺乳头状癌 TR β 1 免疫组化染色,显示呈乳头状结构的癌细胞为阴性(×400)

图 2 甲状腺乳头状癌癌旁组织 TR β 1 免疫组化染色,显示滤泡细胞核为阳性(×400)

图 3 甲状腺乳头状增生组织 TR β 1 免疫组化染色,显示细胞核为阳性(×400)

Fig 1 Immunohistochemistry showing negative expression of TR β 1 in nuclei of thyroid papillary cancer (IHC × 400)

Fig 2 Immunohistochemistry showing positive expression of TR β 1 in cell nuclei of adjacent thyroid papillary carcinoma tissue(IHC × 400)

Fig 3 Immunohistochemistry showing positive expression of TR β 1 in cell nuclei of proliferating thyroid papillary cancer(IHC × 400)

表 1 TR β 1 在甲状腺乳头状癌、癌旁以及乳头状增生组织中的表达情况

Tab 1 Expression of TR β 1 in thyroid papillary cancer, its adjacent and proliferating tissue

Type	Positive(n)	Negative(n)	Positive rate(%)
Papillary thyroid cancer(n=201)	25	176	12.4 <sup>a</sup>
Periph-carcinoma(n=201)	200	1	99.5
Papillary thyroid hyperplasia(n=25)	23	2	92.0

<sup>a</sup>P<0.01, vs thyroid papillary cancer and its adjacent tissue; P<0.01, vs proliferating thyroid papillary cancer

### 讨论

甲状腺激素受体由 TR α 和 TR β 两个基因编码构成,分别位于 17 号和 3 号染色体,其多种亚型分别是 TR α 1、TR α 2、TR α 3、TR β 1、TR β 2 等<sup>[6]</sup>。TR β 1 是一个主要受体,引起了很多研究人

员的兴趣。2009 年 Martínez-iglesias 等<sup>[7]</sup>报道,在肝癌和乳腺癌细胞中表达 TR β 1 能够降低肿瘤的生长,引起部分间叶组织向上皮组织分化,并且能显著抑制癌细胞在大鼠体内的侵袭、渗出和转移。2010 年令亚琴<sup>[8]</sup>等用 RT-PCR 的方法在乳腺癌组织中检测 TR β 1 的 mRNA,其中表达下降 34 例(85%),乳腺癌组织中 TR β 1 基因表达明显低于正常乳腺组织(P<0.05)。此外,研究人员在人类的肾脏、垂体等部位的癌组织都发现了 TR β 1 表达异常。从这些证据推测 TR β 1 可能是一个抑癌因子。

2002 年 Puzianowska-kuznicka 等<sup>[9]</sup>报道用 RT-PCR 检测 22 例甲状腺乳头状癌,显示 TR β 1 的 mRNA 表达量与正常甲状腺比较显著降低。但是 2003 年 Cresenzi 等<sup>[10]</sup>用半定量 RT-PCR 检测 5 例甲状腺乳头状癌和 5 例滤泡性腺瘤 TR β 1 的 mRNA 表达量,显示与正常对照组相似。本

实验结果显示,TR β 1 在大部分甲状腺癌组织中表达缺失(87.6%),而在良性病变组织中 TR β 1 表达率很高(92.0%),虽然甲状腺激素受体的作用机制尚不清楚,但是这种现象提示,TR β 1 在甲状腺乳头状癌的产生中扮演抑癌角色。

利用 TR β 1 在甲状腺乳头状癌和乳头状增生表达显著不同的特点,可以对甲状腺乳头状癌的诊断提供帮助。对于大部分甲状腺乳头状癌,仅仅依靠形态学足以进行诊断,但是对于一部分形态特殊的病例,尤其是细针穿刺活检的病例,用免疫组化染色帮助诊断很有必要<sup>[11]</sup>。本试验中,TR β 1 对于区分乳头状结构的良恶性具有较高的特异性和灵敏性,因此 TR β 1 对于甲状腺乳头状癌具有较好的诊断价值。

### 参考文献

- 1 Lin KH, Shieh HY, Chen SL, et al. Expression of mutant thyroid hormone nuclear receptors in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Mol Carcinog, 1999, 26 (1): 53-61.
- 2 Puzianowska-kuznicka M, Nauman A, Madej A, et al. Expression of thyroid hormone receptors is disturbed in human renal clear cell carcinoma [J]. Cancer Lett, 2000, 155 (2): 145-152.

(上接517页)

- 3 Safer JD, Colan SD, Fraser LM, et al. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance : a diagnostic dilemma [ J ] . *Thyroid*, 2001, 11 ( 3 ) : 281-291.
- 4 Li Z, Meng ZH, Chandrasekaran R, et al. Biallelic inactivation of the thyroid hormone receptor beta1 gene in early stage breast cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2002, 62 ( 7 ) : 1939-1943.
- 5 Bilalovic N, Sandstad B, Golouh R, et al. CD10 protein expression in tumor and stromal cells of malignant melanoma is associated with tumor progression [ J ] . *Mod Pathol*, 2004, 17 ( 10 ) : 1251-1258.
- 6 Bauer A, Mikulits W, Lagger G, et al. The thyroid hormone receptor functions as a ligand-operated developmental switch between proliferation and differentiation of erythroid progenitors [ J ] . *EMBO J*, 1998, 17 ( 15 ) : 4291-4303.
- 7 Martínez-iglesias O, Garcia-silva S, Tenbaum SP, et al. Thyroid hormone receptor beta1 acts as a potent suppressor of tumor invasiveness and metastasis [ J ] . *Cancer Res*, 2009, 69 ( 2 ) : 501-509.
- 8 令亚琴, 许小英, 张茜, 等. 乳腺癌组织中甲状腺受体  $\beta 1$  基因表达及临床意义 [ J ] . *天津医药*, 2010, 38 ( 12 ) : 1032-1034.
- 9 Puzianowska-kuznicka M, Krystyniak A, Madej A, et al. Functionally impaired TR mutants are present in thyroid papillary cancer [ J ] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 ( 3 ) : 1120-1128.
- 10 Crescenzi A, Graziano MF, Carosa E, et al. Localization and expression of thyroid hormone receptors normal and neoplastic human thyroid [ J ] . *J Endocrinol Invest*, 2003, 26 ( 10 ) : 1008-1012.
- 11 Fletcher CDM. *Diagnostic histopathology of tumors* [ M ] . 3rd. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2009 : 1000-1014.