

甲状腺激素受体 $\beta 1$ 在甲状腺滤泡癌的预后价值

彭旭升, 石怀银

解放军总医院 病理科, 北京 100853

摘要: **目的** 探讨甲状腺激素受体 $\beta 1$ (thyroid hormone receptor, TR $\beta 1$) 在甲状腺滤泡癌组织中的表达及临床意义。**方法** 用 S-P 免疫组化方法检测 54 例甲状腺滤泡癌及 45 例滤泡性腺瘤组织中 TR $\beta 1$ 表达情况, 并查阅分析临床病理资料。**结果** 甲状腺滤泡癌的阳性表达率为 16.7%(9/54), 甲状腺滤泡性腺瘤组织中表达率为 71.1%(32/45), 二者存在统计学差异 ($P < 0.01$); 在甲状腺滤泡癌患者中, TR $\beta 1$ 的表达因临床分期 ($P = 0.010$)、淋巴结转移 ($P = 0.036$)、远处转移 ($P = 0.028$) 和肿瘤大小 ($P = 0.048$) 而不同, 差异具有统计学意义。**结论** TR $\beta 1$ 在甲状腺滤泡癌中显著低表达, 而在甲状腺滤泡性腺瘤高表达; TR $\beta 1$ 的表达与肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移和远处转移相关, 对病人预后提示作用。

关键词: 甲状腺滤泡癌; 甲状腺滤泡性腺瘤; 甲状腺激素受体 $\beta 1$; 免疫组化

中图分类号: R 736.1; R 730.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-1139(2012)06-0602-03

Value of thyroid hormone receptor $\beta 1$ for the prognosis of follicular thyroid cancer

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 expression of thyroid hormone receptor $\beta 1$ (TR $\beta 1$) in follicular thyroid carcinoma and adenoma and its clinical significance. **Methods** Expressions of TR $\beta 1$ in 54 follicular thyroid carcinoma patients and 45 follicular thyroid adenoma patients were detected by S-P immunohistochemistry. Clinicopathological data about the patients were analyzed. **Results** The positive expression rate of TR $\beta 1$ was significantly lower in follicular thyroid carcinoma than in follicular thyroid adenoma (16.7% vs 71.1%, $P < 0.01$). The TR $\beta 1$ expression was significantly different in follicular thyroid carcinoma and adenoma due to their different TNM stage, size, lymph node metastasis, and distant metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** TR $\beta 1$ is lowly expressed in follicular thyroid carcinoma and highly expressed in follicular thyroid adenoma, indicating that TR $\beta 1$ plays an important role in the pathogenesis of follicular thyroid carcinoma. TR $\beta 1$ expression is related with the size, lymph node metastasis, distant metastasis and TNM stage of follicular thyroid carcinoma, and can thus predict the prognosis of such patients.

Key words: follicular thyroid carcinoma; follicular thyroid adenoma; thyroid hormone receptors $\beta 1$; immunohistochemistry

甲状腺滤泡癌在临床上很常见, 具有病情发展缓慢、血行播散快、多远处转移等特点, 总体预后不及乳头状癌好。既往研究证明甲状腺激素是甲状腺合成的重要激素, 其分布广泛, 通过与细胞核内的甲状腺素受体 (thyroid hormone receptor, TR) 相结合调节其他激素合成及降解而影响内分泌功能, 但是 TR 与甲状腺肿瘤之间的关系目前尚不清楚。本实验通过检测甲状腺乳头状癌和滤泡腺瘤组织 TR $\beta 1$ 的表达水平, 探讨 TR $\beta 1$ 基因表达与滤泡癌临床病理特征之间的关系。

材料和方法

1 标本来源 本科 2008 年-2011 年手术切除的甲状腺标本 99 例。其中男 35 例, 女 64 例; 年龄

26-78 岁, 平均 47 岁。病理诊断参照 WHO 分类标准, 筛选典型病例。其中甲状腺滤泡癌 54 例, 滤泡性腺瘤 45 例。

2 方法 采用免疫组化 SP 二步法检测 99 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。5 μm 石蜡切片脱蜡水洗, 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 缓冲溶液中高温高压抗原热修复 2min, 自然冷却 20min。PBS 洗涤 3 次后分别滴加一抗 TR $\beta 1$ 抗体 (1:100 倍稀释), 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育, 过夜孵育后室温再孵育 30min, PBS 洗涤 3 次, 滴加中山生物通用型二抗, 室温孵育 30min, PBS 洗涤 3 次后 DAB 显微镜下控制显色, 显色终止后苏木素复染细胞核, 水洗蓝化后乙醇脱水, 中性树胶封片待读。

3 结果判断 切片均采用双人双盲 H-score 法^[1]

收稿日期: 2011-12-31

修回日期: 2012-01-30

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

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

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 $H=(\%1+) \times 1+(\%2+) \times 2+(\%3+) \times 3$, 如果切片染色评分 $H \leq 0.1$ (<10% 细胞呈轻微阳性) 判定为阴性, 如果 $H > 0.1$ 判定为阳性。

4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件, 数据比较采用非参数检验和 Fisher 确切概率法检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 免疫组化染色 可见甲状腺滤泡癌组织细胞核呈蓝色, 染色呈阴性 (图 1), 滤泡性腺瘤组织细胞核呈强阳性, 胞浆也呈弱阳性 - 阳性 (图 2)。甲状腺滤泡癌 TR β 1 的表达明显低于滤泡性腺瘤组织 (P<0.01), 滤泡癌的表达阳性 16.7%(9/54), 阴性表达 83.3%(45/54), 滤泡性腺瘤表达阳性 71.1%(32/45), 阴性表达 28.9%(13/45)。见图 3。

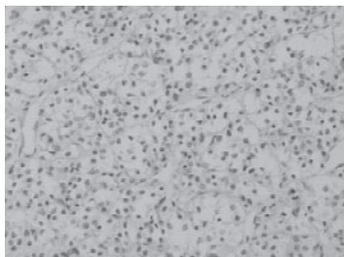
2 TR β 1 表达与临床病理因素的关系 TR β 1 表达与肿瘤的大小相关性 (P<0.048), 直径 >2cm 的肿瘤甲状腺激素受体 β 1 的表达率更低; 还与 TNM 分期 (P=0.010)、淋巴结转移 (P=0.036)、远处转移 (P=0.028) 相关, 即在 TNM 分期晚期、淋巴结转移和远处转移的病人中, TR β 1 表达率更低。见表 1。

表 1 甲状腺激素受体 β 1 的表达与甲状腺滤泡癌临床病理因素的关系

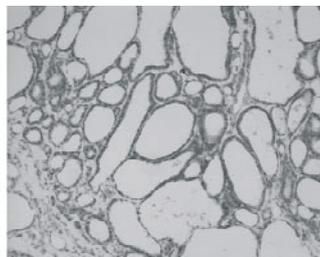
Tab 1 Correlation between TR β 1 expression and clinicopathology factors for follicular thyroid carcinoma

Variables	TR β 1		P
	Positive (n=9)	Negative (n=45)	
Gender			0.807
Male	4	21	
Female	5	24	
Age(yr)			0.962
<45	1	4	
45 ≤ n < 60	5	27	
≥ 60	3	14	
Tumor size(cm)			0.048
≤ 2	7	16	
> 2	2	29	
Lymph node metastasis			0.036
Negative	6	11	
Positive	3	34	
Distant metastasis			0.028
Negative	8	19	
Positive	1	26	
TNM stage			0.010
I - II	7	12	
III - IV	2	33	

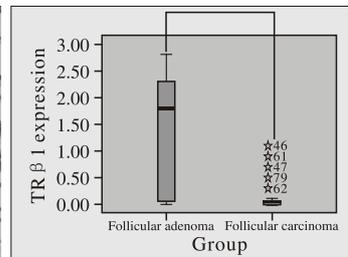
TR β 1: Thyroid hormone receptor β 1



1



2



3

图 1 甲状腺激素受体 β 1 在甲状腺滤泡癌组织免疫组化染色, 显示细胞核阴性表达

图 2 甲状腺激素受体 β 1 在甲状腺滤泡性腺瘤组织免疫组化染色, 显示细胞核、胞浆阳性表达

图 3 甲状腺激素受体 β 1 在甲状腺滤泡癌和滤泡性腺瘤染色的箱线图

Fig 1 Immunohistochemistry showing negative expression of TR β 1 in nuclei of follicular thyroid cancer tissue

Fig 2 Immunohistochemistry showing positive expression of TR β 1 in nuclei and cytoplasm of follicular thyroid adenoma

Fig 3 Boxplot of TR β 1 in stained follicular thyroid carcinoma and adenoma tissue

讨 论

本实验研究证明甲状腺滤泡癌组织和良性病变滤泡腺瘤相比, TR β 1 表达明显降低 (P<0.05), 甲状腺滤泡癌的阳性表达率为 16.7%, 滤泡性腺瘤的表达率为 71.1%, 此结果说明, 甲状腺激素受体 β 1 低表达或缺失, 证实了 TR β 1 是个抑癌因子的推测 [2-9]。

尽管具体的甲状腺激素受体作用分子机制尚不清楚, 但是本研究对临床有一定帮助。诊断滤泡性癌主要依据包膜和 (或) 血管侵犯 [10], 因此要求病理医生必须在肿瘤周围沿包膜区多取组织包埋。目前, 还没有一个高特异性和

高灵敏性的抗体能有效区分滤泡性腺瘤和滤泡癌。因此筛选出有效的指标对于指导临床诊断和提示病人预后具有重要意义。本研究中 TR β 1 在滤泡癌低表达, 在滤泡腺瘤中高表达, 能够对滤泡性肿瘤的良恶性有一定提示作用。本实验表明, TR β 1 表达与滤泡癌肿瘤直径相关, 肿瘤越大 TR β 1 基因表达率越低; 同时 TR β 1 表达与淋巴结转移和

(下转 606 页)

(上接603页)

远处转移相关, TR β 1 表达缺失的滤泡癌, 更容易淋巴结转移和远处转移。因此通过免疫组化检测 TR β 1 的表达, 对甲状腺滤泡癌患者评估肿瘤细胞的转移能力及判断预后有一定帮助。

参考文献

- 1 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.
- 2 Liao CS, Tai PJ, Huang YH, et al. Regulation of AKR1B1 by thyroid hormone and its receptors [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 307 (1-2): 109-117.
- 3 Chen RN, Huang YH, Yeh CT, et al. Thyroid hormone receptors suppress pituitary tumor transforming gene 1 activity in hepatoma [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (6): 1697-1706.
- 4 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.
- 5 Garcia-silva S, Aranda A. The thyroid hormone receptor is a suppressor of ras-mediated transcription, proliferation, and transformation [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24 (17): 7514-7523.
- 6 Turowska O, Nauman A, Pietrzak M, et al. Overexpression of E2F1 in clear cell renal cell carcinoma: a potential impact of erroneous regulation by thyroid hormone nuclear receptors [J]. *Thyroid*, 2007, 17 (11): 1039-1048.
- 7 Hörkkö TT, Tuppurainen K, George SM, et al. Thyroid hormone receptor beta1 in normal colon and colorectal cancer-association with differentiation, polypoid growth type and K-ras mutations [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118 (7): 1653-1659.
- 8 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.
- 9 Zhu XG, Zhao L, Willingham MC, et al. Thyroid hormone receptors are tumor suppressors in a mouse model of metastatic follicular thyroid carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (13): 1909-1919.
- 10 Rosai J. 阿克曼外科病理学 [M]. 8版. 回允中, 译. 沈阳: 辽宁教育出版社, 1999: 493-567.