

核糖体结合蛋白在甲状腺癌中的表达及其与临床病理特征的关系

董孟权, 杨丽英

[摘要] **目的:**探讨核糖体结合蛋白 1(RRBPI)在甲状腺癌组织中的表达及其表达与临床病理特征的关系。**方法:**采用免疫组织化学方法检测 RRBPI 在 86 例甲状腺癌和 15 例癌旁正常组织中的表达,并分析其表达与临床病理特征的关系。**结果:**RRBPI 在甲状腺癌及癌旁正常组织中表达的阳性率分别为 77.9% 和 20.0%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。甲状腺癌组织中 RRBPI 表达在肿瘤直径 ≥ 2 cm、TNM 分期 III ~ IV 期及淋巴结转移患者中的表达均明显高于肿瘤直径 < 2 cm、TNM 分期 I ~ II 期及无淋巴结转移患者($P < 0.05$),而在患者不同年龄、性别、吸烟史及肿瘤好发部位间的表达阳性率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**RRBPI 可作为甲状腺癌发生相关的新型分子标志物,其表达与患者的临床病理特征相关。

[关键词] 甲状腺肿瘤;核糖体结合蛋白 1;免疫组织化学;临床病理特征

[中图分类号] R 736.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.025

Expression of ribosome binding protein 1 in thyroid cancer and its relationship with clinicopathological characteristics

DONG Meng-quan, YANG Li-ying

(Department of Head and Neck Surgery, Fengnan District Hospital of Tangshan, Tangshan Hebei 063300, China)

[Abstract] **Objective:**To explore the expression of ribosome binding protein 1(RRBPI) in thyroid cancer and its relationship with clinicopathological characteristics. **Methods:**The expressions of RRBPI in 86 thyroid cancer specimens and 15 adjacent normal tissue specimens were detected using immunohistochemical method, and the relationship between the expression of RRBPI and clinicopathological characteristics of thyroid cancer was analyzed. **Results:**The positive rates of RRBPI expression in thyroid cancer and normal tissue were 77.9% and 20.0%, respectively, and the difference of which was statistically significant ($P < 0.01$). The positive rates of RRBPI in thyroid cancer patients with tumor size ≥ 2 cm, stage III - IV and lymph node metastasis were significantly higher than that in the patients with tumor size < 2 cm, stage I - II and non-lymph node metastasis ($P < 0.05$). The differences of the positive rate of RRBPI expression in different ages, sex, smoking history and tumor location were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:**RRBPI can be used as a novel molecular marker in the occurrence of thyroid cancer, and its expression is closely related to the clinicopathological characteristics.

[Key words] thyroid neoplasms; ribosome binding protein 1; immunohistochemistry; clinicopathological character

甲状腺癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤,近年来,在我国发病率呈逐年上升趋势,尤其是沿海城市^[1]。目前,甲状腺癌的发生机制尚未明确^[2]。核糖体结合蛋白 1(RRBPI)是核糖体结合及新生蛋白跨膜易位必不可少的粗面内质网蛋白,研究发现其表达与乳腺癌^[3]、肺癌^[4]及结肠直肠癌^[5]的发生相关,而其是否与甲状腺癌相关尚不明确。本研究旨在比较 RRBPI 在甲状腺癌组织与癌旁远端正常组织中的表达,探讨其表达与临床病理特征的关系,为甲状腺癌的临床诊疗提供实验依据。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本来源于 2009 年 1 月至 2013

年 12 月我科收治的甲状腺癌患者 86 例,术前均未接受放疗,行甲状腺根治术后病理诊断均确诊为甲状腺癌。其中男 36 例,女 50 例;年龄 45 ~ 70 岁。有吸烟史 34 例,无吸烟史 52 例;肿瘤直径 < 2 cm 40 例, ≥ 2 cm 46 例;TNM 分期 I ~ II 期 45 例, III ~ IV 期 41 例;淋巴结转移 56 例,无淋巴结转移 30 例;单侧甲状腺癌 67 例,双侧 19 例。取其中 15 例癌旁远端正常的甲状腺组织为对照。

1.2 方法 采用免疫组织化学方法检测 RRBPI 的表达。所有标本常规脱蜡、脱水,石蜡包埋,2 μ m 厚切片。再行二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水, pH 6.0 的柠檬酸盐抗原修复,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,滴加 RRBPI 抗体(1:150 稀释,美国 Abcam 生物公司)室温孵育 2 h;PBS 冲洗,滴加二抗,室温孵育 30 min;PBS 冲洗,二氨基联苯胺显色,苏木精对比染色,盐酸分化、乙醇及二甲苯脱水,中性树胶封固。以 PBS

[收稿日期] 2015-02-03

[作者单位] 河北省唐山市丰南区医院 头颈外科,063300

[作者简介] 董孟权(1972 -),男,主治医师。

替代一抗作为阴性对照,已知阳性标本作为阳性对照。其中,柠檬酸盐、PBS、二抗及二氨基联苯胺显色液均购自北京中杉金桥生物有限公司。

1.3 评价标准 RRBPI 阳性表达于细胞质中,呈棕黄色或棕褐色。依据阳性细胞的显色强度及百分比进行综合评分。无色计 0 分;淡黄色(1+)计 1 分;棕黄色(2+)计 2 分;棕褐色(3+)计 3 分。高倍镜下计数阳性细胞数:<25%为 1 分;25%~50%为 2 分;51%~75%为 3 分;>75%为 4 分。2 项得分相乘 ≥ 4 定义为阳性表达。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 甲状腺癌及癌旁远端正常组织中 RRBPI 的表达比较 RRBPI 在甲状腺癌组织中的表达主要定位于肿瘤细胞的胞质,呈棕黄色或棕褐色,其阳性表达率为 77.9%;而其在癌旁远端正常组织中的表达较弱或无表达,阳性表达率为 20.0%,差异有统计学意义($P < 0.01$) (见图 1、表 1)。

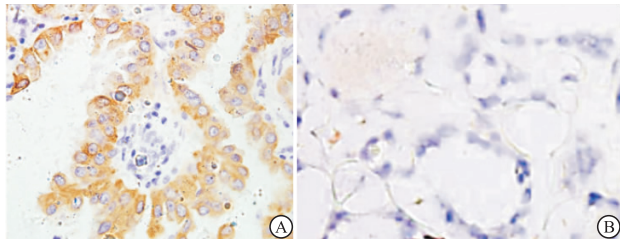


图 1 RRBPI 在甲状腺组织(A)及癌旁相对正常组织(B)中的表达

表 1 甲状腺癌及癌旁远端正常组织中 RRBPI 的表达比较

组织类型	n	RRBPI 表达		χ^2	P
		阳性	阴性		
甲状腺癌	86	67	19	17.50	<0.01
正常组织	15	3	12		
合计	101	70	31		

2.2 临床病理特征与甲状腺癌中 RRBPI 表达的关系 结果显示,甲状腺癌组织中 RRBPI 的表达在肿瘤直径 ≥ 2 cm、TNM 分期 III~IV 期及淋巴结转移患者中的表达均明显高于肿瘤直径<2 cm、TNM 分期 I~II 期及无淋巴结转移患者($P < 0.01$),而患者年龄、性别、吸烟史及肿瘤的好发部位间的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 2)。

3 讨论

RRBPI 是核糖体结合及新生蛋白跨膜易位过程中的重要蛋白,由 1410 个氨基酸构成,包括 1 个

表 2 患者临床病理特征与甲状腺癌组织中 RRBPI 表达的关系

临床病理特征	n	RRBPI 表达		χ^2	P
		阳性	阴性		
年龄/岁					
<55	58	48	10	2.44	>0.05
≥ 55	28	19	9		
性别					
男	36	25	11	2.58	>0.05
女	50	42	8		
吸烟史					
有	34	28	6	0.65	>0.05
无	52	39	13		
肿瘤大小(cm)					
直径<2	40	25	15	10.31	<0.01
直径 ≥ 2	46	42	4		
好发部位					
单侧	67	55	12	2.08	>0.05
双侧	19	12	7		
TNM 分期					
I~II 期	45	29	16	9.94	<0.01
III~IV 期	41	38	3		
淋巴结转移					
有	56	50	6	12.08	<0.01
无	30	17	13		

跨膜结构域,1 个高度保守的串联重复序列(核糖体结合结构域)和一个酸性卷曲螺旋 COOH 末端结构域^[6]。RRBPI 主要定位于内质网,但在细胞核及细胞质中均能检测到,在分泌组织及终末分化的胶原合成中发挥着重要作用^[7-8]。

本研究中,我们通过免疫组织化学法检测了 86 例甲状腺癌组织及 15 例癌旁远端相对正常甲状腺组织中 RRBPI 的表达,结果表明,RRBPI 在甲状腺癌组织中的阳性表达率明显高于正常组织($P < 0.01$),提示 RRBPI 表达可能与甲状腺癌的发生相关。此外,将 RRBPI 在甲状腺癌组织中的表达与临床病理资料结合分析,我们发现 RRBPI 表达与肿瘤的直径、TNM 分期及淋巴结转移密切相关。其中,RRBPI 在肿瘤直径 ≥ 2 cm 患者中的表达明显高于直径<2 cm 的患者,在 TNM 分期为 III~IV 期患者中的表达明显高于 I~II 期患者,在淋巴结转移患者中的表达明显高于无淋巴结转移患者($P < 0.01$),提示 RRBPI 表达与甲状腺癌患者的病情具有一定关系,其高表达可能有助于癌细胞的增殖及侵袭,并有可能影响患者的预后。因此,我们认为

(下转第 219 页)

效,有研究^[6]表明,过早停用或抗血小板药物不充分都是导致支架内血栓形成的独立危险因素。因此,提高氯吡格雷的维持剂量也可作为一种治疗选择,以提高抗血小板效果。本研究试图通过对高维持剂量下的血小板功能进行检测,确定抗血小板策略的效果及其远期预后。

氯吡格雷是心血管疾病二级预防中最有效的药物,在氯吡格雷用于不稳定型心绞痛患者预防复发研究中,非 ST 段抬高性心肌梗死患者在常规阿司匹林的治疗基础上加用氯吡格雷,可使心肌梗死、脑卒中、心源性卒死的复合终点风险减少 20%,肯定了氯吡格雷可显著改善预后,且安全性良好。本研究结果提示,观察组患者 PCI 术后给予双倍剂量氯吡格雷能够更充分抑制血小板聚集,随访 1 年,通过复查冠状动脉造影未见有支架内血栓形成,而对照组有 1 例支架内血栓形成,但 2 组患者心肌再梗死、心源性死亡和支架内血栓形成发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者中也未见到严重出血事件发生及严重肝肾功能损害,这和以往研究^[7]结果一致。提示在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者特别是血栓负荷较重患者,PCI 术后应用双倍剂量的氯吡格雷安全有效。

由于本研究为小样本回顾性研究,随访时间较短,其远期效果需进一步评价。因此我们期待展开大规模、多中心、随机、对照合双盲法针对急性 ST 段

抬高型心肌梗死患者 PCI 术后,应用阿司匹林和氯吡格雷抗血小板药物剂量及持续时间,更好地指导 PCI 术后抗血小板治疗策略的制定。

[参 考 文 献]

- [1] KIRTANE AJ, STONE GW. How to minimize stent thrombosis[J]. *Circulation*, 2011, 124(11):1283.
- [2] PRICE MJ, BERGER PB, TEISTEIN PS, *et al.* Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(11):1097.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(简本)[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(4):271.
- [4] HOLMES DR JR, KEREIAKES DJ, GRAG S, *et al.* Stent thrombosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(17):1357.
- [5] Task Force on Myocardial Revascularization of The European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), WIJNS W, *et al.* Guide-lines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(10):2501.
- [6] VAN WERKUM JW, HEESTERMANS AA, ZOMER AC, *et al.* Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(16):1399.
- [7] CURRENT-OASIS T Investigators, MEHTA SR, BASSAND JP, *et al.* Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary Syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3):930.

(本文编辑 马启)

(上接第 216 页)

RRBP1 可作为与甲状腺癌发生相关的分子标志物,其表达的检测可能有助于判断患者的预后,同时也有望成为甲状腺癌分子治疗的一个新靶点。

目前关于 RRBP1 在甲状腺癌中的作用机制尚不明确。TSAI 等^[4]研究表明 RRBP1 表达有助于增强凋亡抑制因子 GRP78 的活性,进而抑制肺癌细胞的凋亡。但 RRBP1 在甲状腺癌中的作用机制是否与 GRP78 相关,我们仍不清楚,有待于后续的深入研究。总之,RRBP1 表达与甲状腺癌的发生及发展具有一定关系,在临床工作中,检测 RRBP1 表达可能有助于评估甲状腺癌患者的病情进展。

[参 考 文 献]

- [1] 罗胜兰,俞敏,龚巍巍. 甲状腺癌的流行现况及其危险因素[J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 14(4):317-322.
- [2] Sugishita Y, Kammori M, Yamada O, *et al.* Amplification of the human epidermal growth factor receptor 2 gene in differentiated thyroid cancer correlates with telomere shortening[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(5):1589-1596.
- [3] Telikicherla D, Marimuthu A, Kashyap MK, *et al.* Overexpression of

ribosome binding protein 1 (RRBP1) in breast cancer[J]. *Clin Proteomics*, 2012, 9(1):7.

- [4] Tsai HY, Yang YF, Wu AT, *et al.* Endoplasmic reticulum ribosome-binding protein 1 (RRBP1) overexpression is frequently found in lung cancer patients and alleviates intracellular stress-induced apoptosis through the enhancement of GRP78 [J]. *Oncogene*, 2013, 32(41):4921-4931.
- [5] Krasnov GS, Oparina N, Khankin SL, *et al.* Colorectal cancer 2D-proteomics: identification of altered protein expression[J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2009, 43(2):348-356.
- [6] Ortega A, Rosello-Lleti E, Tarazon E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress induces different molecular structural alterations in human dilated and ischemic cardiomyopathy[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(9):e107635.
- [7] Ueno T, Tanaka K, Kaneko K, *et al.* Enhancement of procollagen biosynthesis by p180 through augmented ribosome association on the endoplasmic reticulum in response to stimulated secretion[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(39):29941-29950.
- [8] Liang X, Sun S, Zhang X, *et al.* Expression of ribosome-binding protein 1 correlates with shorter survival in Her-2 positive breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(6):740-746.

(本文编辑 卢玉清)