

• 论 著 •

CK19、CD56 及 galectin-3 在甲状腺乳头状癌中的诊断价值

刘宏巨

(辽宁省辽阳市中心医院检验科 111000)

摘 要:目的 为提高甲状腺乳头状癌在临床中的诊断率,本文主要研究 CD56、血浆半乳糖凝集素-3(galectin-3)及 CK19 在甲状腺乳头状癌中的表达。**方法** 选取 2012 年 2 月至 2014 年 2 月该院的甲状腺乳头状癌标本(27 例)、甲状腺滤泡癌标本(13 例)、结节性甲状腺肿标本(14 例)、滤泡性腺瘤标本(16 例)、甲状腺良性病变标本(30 例)。把所有标本做成组织芯片,运用免疫组织化学技术检测 CD56、CK19 以及 galectin-3 在甲状腺中的表达。**结果** 甲状腺乳头状癌组织中的 CD56 多数表达缺失,且 CD56 在甲状腺良性病变、甲状腺滤泡癌中的表达阳性率较高;甲状腺乳头状癌组织中 galectin-3 以及 CK19 多数表达阳性,且在良性病变中表达率较低;在同一种组织中表达缺失的是 CD56。**结论** CD56 在甲状腺乳头状癌组织中的表达较为缺失,且 CD56 在良性病变组织中的表达较高,对于甲状腺乳头状癌的诊断有一定的作用;CD56 在组织中的表达缺失结合 CK19 以及 galectin-3 在组织中的表达,对甲状腺乳头状癌的诊断有一定帮助。

关键词:甲状腺乳头状癌; CD56; CK19; 血浆半乳糖凝集素-3

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.022 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)05-0658-03

Diagnostic value of CK19,CD56 and galectin-3 in papillary thyroid carcinoma

LIU Hongju

(Department of Clinical Laboratory, Liaoyang Municipal Central Hospital, Liaoyang, Liaoning 111000, China)

Abstract:Objective To investigate the expression of CD56, galectin-3 and CK19 for increasing their clinically diagnostic rate in papillary thyroid cancer. **Methods** Twenty-seven samples of thyroid papillary carcinoma, 13 samples of thyroid follicular carcinoma, 14 samples of nodular goiter, 16 samples of follicular adenoma and 30 samples of thyroid benign lesions in our hospital from February 2012 to February 2014 were selected and made the tissue chips for detecting the expressions of CD56, CK19 and galectin-3 by immunohistochemical technique. **Results** Most of CD56 had expression deletion in thyroid papillary carcinoma and had the higher expression in benign lesions and thyroid follicular carcinoma; most of galectin-3 and CK19 had positive expression in thyroid follicular carcinoma, moreover had lower expression rate in benign lesions; CD56 had the expression deletion in the same tissue. **Conclusion** CD56 has expression deletion in papillary thyroid carcinoma and is highly expressed in benign lesion tissue, which has a certain role in diagnosing papillary thyroid cancer; CD56 expression deletion in tissues combined with CK19 and galectin-3 expression is conducive to the diagnosis of papillary thyroid cancer.

Key words: papillary thyroid carcinoma; CD56; CK19; galectin-3

甲状腺癌中最常见的一种类型是甲状腺乳头状癌,占 60%~70%,大多发病于 40 岁左右的青壮年,并且甲状腺乳头状癌在儿童甲状腺恶性肿瘤中占 90%以上^[1-3]。伴有甲状腺囊肿以及结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌大多数是单发肿物,该病以淋巴结转移为主要因素且转移率较高,在双侧颈部淋巴结的转移率可以达到 10%,并且在同侧颈部淋巴结的转移率也可以达到 40%~50%,晚期会转移到腋下或者腋下淋巴结。在初诊的时候 50%~70%的患者就已经伴有颈部淋巴结转移^[4-6]。甲状腺乳头状癌以肺转移较为常见,血行转移较少出现,其次是骨转移;平均病程为 5 年,也可以长达 20 年^[7-9]。为提高甲状腺乳头状癌在临床中的诊断率,本文主要研究 CD56、血浆半乳糖凝集素-3(galectin-3)及 CK19 在甲状腺乳头状癌中的表达和鉴别作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按病理诊断标准选取 2012 年 2 月至 2014 年 2 月本院检验科的甲状腺乳头状癌标本 27 例,甲状腺滤泡癌标本 13 例,结节性甲状腺肿标本 14 例,滤泡性腺瘤标本 16

例,甲状腺良性病变标本 30 例。标本来源患者男 59 例,女 41 例;年龄为 30~61 岁,中位年龄 40.2 岁;肿瘤直径为 0.2~1.0 cm。用 10%的甲醛将所有标本固定,石蜡包埋。进行连续切片,切片的厚度 4~5 μm,用常规的 HE 进行染色。

1.2 方法 单克隆抗体为小鼠 galectin-3、CK19 以及 CD56,检测试剂盒采用通用型 PV-9000 二步法进行免疫组织化学, DAB 显色液采用北京中山生物有限公司产品。常规染色采用免疫组织化学二步法,空白对照以及阳性对照在每一次染色中都设置。阳性对照采用已知为阳性的甲状腺病变标本作为阳性对照,空白对照采用磷酸盐缓冲液替代一抗来进行空白对照。根据研究的需要,用 12×18 点阵作为受体蜡块设计。选取 HE 标本在光镜下合适的位置,与相对应的供体蜡块对照,取两点在每一个标本上。将每一组标本的点阵按照顺序依次排放,将左上方第 1 排第 1 个孔的阵列孔设成空白标记,用于避免方向的混淆。分别将 30 例蜡块制作成为 2 个组织芯片。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,

计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

甲状腺乳头状癌组织中 CD56 较大部分显示为阴性,仅有较少病例表达为弱阳性(11.1%)。甲状腺良性病变组织中 CD56 表达率较高,并且强度较强(86.7%)。甲状腺良性病变以及甲状腺乳头状癌组织中 CD56 的表达差异有统计学意义($P<0.05$),甲状腺滤泡癌以及甲状腺乳头状癌组织中 CD56 表达差异有统计学意义($P<0.05$)。

甲状腺乳头状癌组织中 CK19 较大部分显示为强阳性(62.9%),位于癌组织与正常组织交界处,仅有较少病例表达弱阳性以及阴性。甲状腺良性病变组织中 CK19 表达率较低,多数显示为弱阳性表达(13.3%),不过在某些乳头状增生或者腺瘤组织中也出现强阳性表达。甲状腺良性病变以及甲状腺乳头状癌组织中 CK19 的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。甲状腺滤泡癌以及甲状腺乳头状癌组织中 CK19 的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。

甲状腺乳头状癌组织中 galectin-3 较大部分表达显示为强阳性(70.3%),为不典型增生细胞正处于向恶性转化阶段,仅有较少病例表达弱阳性以及阴性。甲状腺良性病变组织中 galectin-3 表达率较低,多数表达组织弱阳性(6.7%)。甲状腺良性病变以及甲状腺乳头状癌中 galectin-3 的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。甲状腺滤泡癌以及甲状腺乳头状癌组织中 galectin-3 的表达差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 CD56、CK19 以及 galectin-3 在甲状腺各组织中的表达状况

项目	n	CD56	CK19	galectin-3
甲状腺乳头状癌	27	3(11.1)	17(62.9)	19(70.3)
甲状腺滤泡癌	13	9(69.2)	3(23.0)	2(15.3)
结节性甲状腺肿	14	5(35.7)	8(57.1)	5(35.7)
滤泡性腺瘤	16	1(6.2)	4(25.0)	14(87.5)
甲状腺良性病变	30	26(86.7)	4(13.3)	2(6.7)

3 讨 论

免疫组织化学作为一种有效的辅助诊断技术已广泛应用于日常临床病理诊断工作中。对甲状腺乳头状癌的诊断与鉴别诊断使用过许多抗体,常见的有 HBME-1、CK19、galectin-3、甲状腺过氧化物酶、P63、CD56 等。本研究探讨 galectin-3、CK19 和 CD56 在甲状腺乳头状癌、甲状腺良性病变及甲状腺滤泡癌中的表达情况,分析并验证这 3 种抗体诊断甲状腺乳头状癌的价值,以进一步提高甲状腺乳头状癌的检测水平。

本研究结果显示,galectin-3 在 27 例甲状腺乳头状癌中仅 3 例为弱阳性,其余大部分均呈中等或强阳性表达,而甲状腺良性病变组织中呈阴性或弱阳性表达。在甲状腺乳头状癌组织中 CD56 较大部分显示为阴性,仅有较少病例表达为弱阳性;而甲状腺良性病变、甲状腺滤泡癌组织中 CD56 表达率较高,可见在同一种组织当中,表达缺失的是 CD56。甲状腺良性病变组织中 CK19 表达阳性率低,甲状腺乳头状癌组织中 CK19 较大部分显示为强阳性。CK19 是低相对分子质量的细胞角蛋白,存在于正常上皮和各种上皮来源的肿瘤中,特别是单层上皮和间皮来源的肿瘤。有研究报道,CK19 在甲状腺病

变恶性鉴别诊断中已被广泛应用,其在甲状腺病变中的表达与 galectin-3 平行^[10-12],同时 CK19 对甲状腺乳头状癌的诊断有较高敏感性^[13-15]。由本研究结果可以推测,galectin-3、CK19 和 CD56 都是诊断甲状腺乳头状癌的有效标志物。

综上所述,CD56 在甲状腺乳头状癌组织中的表达较为缺失,且 CD56 在良性病变组织中的表达较高,对甲状腺乳头状癌在临床中的诊断有一定的作用;CD56 在组织中的表达缺失结合 CK19 以及 galectin-3 在组织中的表达对甲状腺乳头状癌的诊断有一定帮助。

参考文献

[1] Wiseman M, Melck A, Masoudi H, et al. Molecular phenotyping of thyroid tumors identifies a marker panel for differentiated thyroid cancer diagnosis[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10):2811-2826.

[2] Demellawy D, Nasr AL, Babay S, et al. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid[J]. Pathol Res Pract, 2009, 205(5):303-309.

[3] El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid[J]. Diagn Pathol, 2008, 3(1):5-9.

[4] Scarpino S, Di Napoli A, Melotti F, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: low expression of NCAM(CD56) is associated with downregulation of VEGF-D production by tumour cells[J]. J Pathol, 2007, 212(4):411-419.

[5] Pazaitou-Panayiotou K, Capezzone M, Pacini F. Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Thyroid, 2007, 17(11):1085-1092.

[6] Laco J, Ryska A, Cáp J, et al. Expression of galectin-3, cytokeratin 19, neural cell adhesion molecule and E-cadherin in certain variants of papillary thyroid carcinoma[J]. Cesk Patol, 2008, 44(4):103-107.

[7] Zhu X, Sun T, Lu H, et al. Diagnostic significance of CK19, RET, galectin-3 and HBME-1 expression for papillary thyroid carcinoma[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(9):786-789.

[8] Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, et al. HBME-1 expression in follicular tumor of the thyroid: an investigation of whether it can be used as a marker to diagnose follicular carcinoma[J]. Anticancer Res, 2005, 25(1):179-182.

[9] Tabriz HM, Adabi KH, Lashkari A, et al. Immunohistochemical analysis of nm23 protein expression in thyroid papillary carcinoma and follicular neoplasm[J]. Pathol Res Pract, 2009, 205(2):83-87.

[10] Mataraci A, Özgüven Y, Kabukcuoglu F. Expression of cytokeratin 19, HBME-1 and galectin-3 in neoplastic and nonneoplastic thyroid lesions[J]. Pol J Pathol, 2012, 63(1):58-64.

[11] Paunovic I, Isic T, Havelka M, et al. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK19 and HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors[J]. APMIS, 2012, 120(5):368-379. (下转第 662 页)

CD8⁺T 细胞的增殖,选择性地促进干扰素(INF)- γ 的生成,同时对白细胞介素(IL)-4、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的生成具有一定作用^[8]。研究表明,血清 B7-H3 能够增强细胞因子的分泌和细胞免疫作用,在细菌感染性疾病患者体内血清中游离的 B7-H3 水平明显升高^[9]。血清 B7-H3 的检测方便易行、准确度高,在排除对血清 B7-H3 水平具有影响的肿瘤、自身免疫性疾病后,动态监测急性胰腺炎患者血清 B7-H3 水平,能够有效评估患者疾病的严重程度,避免重症急性胰腺炎合并感染的发生,为临床治疗提供有效指导。PCT 是无生物活性的降钙素前肽物质,正常生理状态下在人体中的水平较低,在严重细菌感染条件下,血清 PCT 水平会明显升高^[10]。sICAM-1 是一种免疫球蛋白,作为炎症因子,能够促进白细胞的黏附和聚集,使其穿越内皮细胞到达炎症部位,造成炎症扩大化。相关研究表明,急性胰腺炎患者合并有全身炎症反应与 sICAM-1 有密切的关系^[11]。

本研究单因素分析结果显示,3 组研究对象血清 B7-H3、PCT、ICAM-1 水平差异显著,通过组间两两比较发现,SAP 组患者血清 B7-H3、PCT、ICAM-1 水平明显高于 MAP 组和健康对照组,MAP 组血清 B7-H3、PCT、sICAM-1 水平明显高于健康对照组,表明血清 B7-H3、PCT、sICAM-1 水平与急性胰腺炎的发病密切相关,且能够反映急性胰腺炎的病情严重程度。NF- κ B 是一种免疫反应蛋白,具有基因转录调节作用,能够调控 TNF- α 、ICAM-1、和 IL-8 等炎性因子。相关研究表明抑制 NF- κ B 表达后炎性反应表现减轻,并向细胞核内转移^[12]。本研究单因素分析结果显示,3 组研究对象 NF- κ B 阳性表达率差异显著,通过组间两两比较分析发现,SAP 组和 MAP 组患者 NF- κ B 阳性表达率显著高于健康对照组,而 SAP 组患者 NF- κ B 阳性表达率显著高于 MAP 组,表明 NF- κ B 表达能够用来评估急性胰腺炎患者的病情。

目前,对重症急性胰腺炎病情的判断主要依靠 APACHE II 评分、Ranson 评分、Balthazar CT 分级等各种评分系统。这些评分系统用于急性胰腺炎病情轻重程度的评价项目指标较多,过程复杂,需要对患者进行密切监护,部分检查项目由于医疗条件和就诊时机的限制而难以获得全面有效的信息,严重阻碍了重症急性胰腺炎的诊断。因此选取有效血清评价指标评估急性胰腺炎的病情具有重要意义。本研究中,两组患者 APACHE II、RANSON 评分显示,SAP 组患者 APACHE II、RANSON 评分显著高于 MAP 组,表明 SAP 组患者病情严重程度明显高于 MAP 组,这也与 SAP 组患者血清 B7-H3、PCT、ICAM-1 水平和 NF- κ B 阳性表达率更高是一致的。相关性分析表明,血清 B7-H3、PCT、sICAM-1 水平和 NF- κ B 表达与 APACHE II、RANSON 评分正相关,说明血清 B7-H3、PCT、sICAM-1 水平和 NF- κ B 表达能够反映急性胰腺炎患者的病情严重程度,可用作评价病情严重程度的评价指标。

综上所述,血清 B7-H3、PCT、sICAM-1 水平和 NF- κ B 表达与胰腺炎病情严重程度密切相关,通过对其进行检测,能够有效评估重症急性胰腺炎合并感染患者的病情。

参考文献

[1] 王兴鹏,李兆申,袁耀宗,等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013)[J]. 中国实用内科杂志,2013,13(7):530-535.
[2] 黄忠,张红林. 急性胰腺炎残余感染期并发症临床诊治体会[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(13):1437-1438.
[3] 吴永升,楼芝英,朱元姬. sICAM-1 和 PCT 在急性胰腺炎诊治中的临床价值[J]. 放射免疫学杂志,2010,23(2):174-176.
[4] 李静. 尿胰蛋白酶原-2 检测诊断急性胰腺炎的价值[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(19):2415-2416.
[5] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013,62(1):102-111.
[6] 藏泽林,夏腾飞,雷霆,等. APACHE II 评分对重症急性胰腺炎病情评估的价值探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(10):1098-1099.
[7] Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparision of BISAP, ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(2):435-441.
[8] Chen XQ, Zhang GB, Li Y, et al. Circulating B7-H3(CD276) elevations in cerebrospinal fluid and plasma of children with bacterial meningitis[J]. J Mol Neurosci, 2008, 37(1):86-94.
[9] 白艳辉,陈旭勤,王浙东,等. 细菌性脑膜炎患儿脑脊液和血清 B7-H3、白细胞介素-1 β 水平变化及其临床意义[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(12):916-918.
[10] 余修中. 降钙素原对急性胰腺炎诊疗价值的临床研究[J]. 现代预防医学,2012,39(15):3942-3943,3950.
[11] 李春燕,雍桂珍,冯迎春,等. 急性胰腺炎患者 sICAM-1、TNF- α 和 D-2 聚体水平与病情严重程度的关系[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(32):3480-3484.
[12] 刘红波,杨安,秦志山,等. 胃癌中 NF- κ B 与 COX-2 表达的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(15):1597-1607.

(收稿日期:2016-09-04 修回日期:2016-12-25)

(上接第 659 页)

[12] Haas S, Gütgemann I, Wolff M, et al. Intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma: immunohistochemical aspects in a very rare type of cholangiocarcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31(6):902-906.
[13] Sempoux C, Jibara G, Ward C, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology[J]. Semin Liver Dis, 2011, 31(1):49-60.

[14] Ozolins A, Narbutis Z, Strumfa I, et al. Diagnostic utility of immunohistochemical panel in various thyroid pathologies[J]. Langenbeck Arch Surg, 2010, 395(7):885-891.
[15] 佟杰,罗杰,笄蓂. 甲状腺乳头状增生活跃与微小乳头状癌的诊断与鉴别诊断[J]. 诊断病理学杂志,2011,18(6):173-177.

(收稿日期:2016-08-15 修回日期:2016-11-02)