

Claudin-1 和 HBME-1 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及临床意义

刘玉兰, 胡 婕, 陈金蓉, 陈仕高*

成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院病理科 四川成都

【摘要】目的 分析研究跨膜紧密连接蛋白-1 (Claudin-1) 和人骨髓内皮细胞标记物-1 (HBME-1) 在甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 组织中的表达和临床意义。**方法** 选取我院于 2019.1.3-2021.11.30 期间行外科手术的 99 例 PTC 患者作为研究对象, 观察 Claudin-1 和 HBME-1 蛋白的表达情况。通过单因素以及相关分析 Claudin-1 和 HBME-1 表达量与甲状腺乳头状癌临床病理特征之间的关系。**结果** 癌组织中 Claudin-1 和 HBME-1 的蛋白表达水平均高于癌旁组织 ($P < 0.001$)。癌组织中 Claudin-1 和 HBME-1 的蛋白表达水平均与病灶大小和被膜侵犯有相关性, 相关性分析表明在 PTC 中二者呈正相关。**结论** Claudin-1 和 HBME-1 在 PTC 癌组织中高表达, 均与病灶大小及被膜侵犯密切相关, 其异常表达可能共同参与 PTC 的发生以及恶性进展过程。

【关键词】 PTC; 临床意义; Claudin-1; HBME-1

【基金项目】 成都市卫生健康委员会项目 “Claudins 蛋白家族与 HBME-1 在甲状腺乳头状癌中表达的情况与其临床病理特征分析” (项目编号 No: 2020112)

【收稿日期】 2022 年 12 月 16 日 **【出刊日期】** 2023 年 3 月 13 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcan.20230001

Expression and clinical significance of Claudin-1 and HBME-1 in papillary thyroid carcinoma

Yulan Liu, Jie Hu, Jinrong Chen, Shigao Chen*

The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College • Department of Pathology, 416 Nuclear Industry Hospital, Chengdu, Sichuan

【Abstract】 Objective: To investigate the expression and clinical significance of transmembrane tight junction protein-1 (Claudin-1) and human bone marrow endothelial cell marker-1 (HBME-1/MC) in papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods** A total of 99 patients with thyroid papillary carcinoma who underwent surgical treatment from January 2019 to November 2021 in our Hospital were selected as the study subjects. The focal tissues and normal tissues adjacent to the carcinoma were removed surgically. The expression of Claudin-1 and HBME-1 was observed by immunohistochemical staining. The relationship between claudin-1 and HBME-1 expression levels and general features of thyroid papillary carcinoma was analyzed by univariate analysis and correlation analysis. **Results** The protein expression levels of Claudin-1 and HBME-1 in cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.001$). Protein expression levels of Claudin-1 and HBME-1 in cancer tissues were correlated with lesion size and capsule invasion, and correlation analysis showed positive correlation between claudin-1 and HBME-1 in PTC. **Conclusion** Both Claudin-1 and HBME-1 are highly expressed in papillary thyroid carcinoma tissues, and are closely related to the size of tumor lesion and capsular invasion, its abnormal expression may jointly participate in the occurrence of PTC and the process of malignant progression.

【Keywords】 Papillary thyroid carcinoma; clinical significance; Claudin-1; HBME-1

甲状腺癌的来源与类型多种多样, 其中最为常见的是甲状腺乳头状癌 (PTC), 占总数的 80% 以

上, 近年来其发病率持续上升^[1-3]。近年来, 检测肿瘤中各种蛋白的表达以辅助肿瘤的诊断已成为临床

*通讯作者: 陈仕高

研究的热点。Claudin 是一种跨膜紧密连接蛋白, 研究表明, Claudin-1 的过度表达可以抑制癌细胞的解离, 且 PTC 中 Claudin-1 蛋白的高表达与其区域淋巴结转移相关^[2]。因此, Claudin-1 的表达可以作为诊断 PTC 的标志物之一^[4]。人骨髓内皮细胞标记物-1 (HBME-1) 是内皮细胞微绒毛表面的抗原, 近年来学者们也开始关注其诊断价值。

本研究通过对甲状腺乳头状癌患者手术后的病理标本进行 Claudin-1 和 HBME-1 蛋白表达的相关实验, 以探索二者在 PTC 诊断中的应用价值及相关临床病理意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料

一般资料选自 2019 年 1 月-2021 年 11 月来我院行外科手术的 99 例 PTC 患者。

1.2 方法

1.2.1 实验试剂

Claudin-1 和 HBME-1 的一抗、二抗实验试剂均购自于福建福州迈新公司。

1.2.2 实验步骤及结果判读

使用免疫组化法检测 Claudin-1 和 HBME-1 蛋白的表达: ①严格按照说明书操作, 应用 EnVision 两步法。②结果采用半定量分级法。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据。

2 结果

2.1 病灶组织中 Claudin-1 和 HBME-1 的表达

癌组织中 Claudin-1 和 HBME-1 的表达均高于癌旁组织 ($\chi^2=87.469$ 、 $\chi^2=105.320$, 均 $P<0.001$), 差异有统计学意义。如见下表 1、表 2 和下图

表 1 两组 Claudin-1 免疫组化结果比较

| 组别 | n | 阳性 | 阴性 | 阳性率 |
|-----|----|----|----|-------|
| 观察组 | 99 | 70 | 29 | 70.7% |
| 对照组 | 99 | 6 | 93 | 6.5% |

表 2 两组 HBME-1 免疫组化结果比较

| 组别 | n | 阳性 | 阴性 | 阳性率 |
|-----|----|----|----|-------|
| 观察组 | 99 | 76 | 23 | 76.8% |
| 对照组 | 99 | 5 | 94 | 5.3% |

2.2 Claudin-1 和 HBME-1 的表达情况与甲状腺乳头状癌一般特征的单因素分析

病灶 >1 cm、被膜侵犯患者 Claudin-1、HBME-1 阳性率明显高于病灶 <1 cm、无被膜侵犯患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.293$, $\chi^2=9.556$, $P<0.05$); 见表 3。

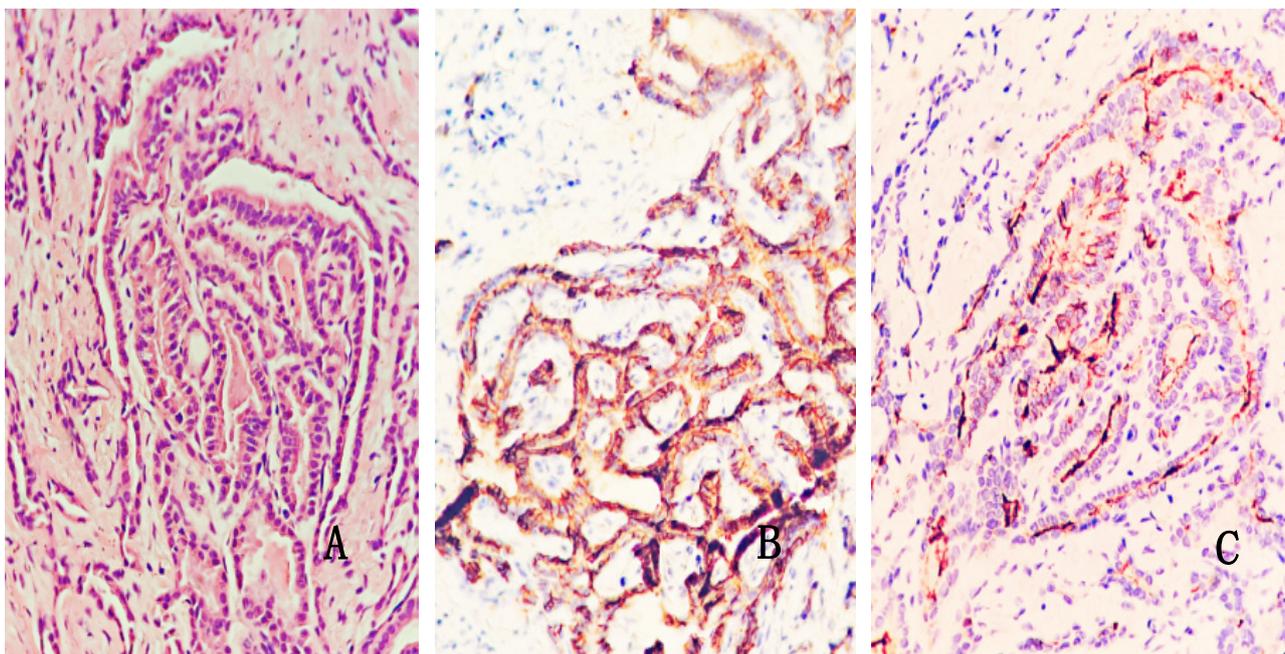


图 A PTC 的 HE 染色结果 HE 40×

图 B Claudin-1 阳性染色 IHC 40×

图 C HBME-1 阳性染色 IHC 40×

表3 Claudin-1 及 HBME-1 表达情况与甲状腺乳头状癌影响因素的单因素分析 [n (%)]

| 影响因素 | n | Claudin-1 阳性 | χ^2 | P | HBME-1 阳性 | χ^2 | P |
|-----------|-----|--------------|----------|-------|-----------|----------|--------|
| 性别 | | | | | | | |
| 男 | 23 | 14(0.607) | 1.4 | 0.237 | 13(0.565) | 6.886 | 0.009 |
| 女 | 76 | 56(0.737) | | | 63(0.829) | | |
| 年龄 (岁) | | | | | | | |
| >50 | 30 | 18(0.600) | 2.383 | 0.123 | 22(0.733) | 0.285 | 0.594 |
| ≤50 | 69 | 52(0.754) | | | 54(0.783) | | |
| 病灶大小 (cm) | | | | | | | |
| >1 | 30 | 26(0.867) | 5.293 | 0.021 | 29(0.967) | 9.556 | 0.002 |
| ≤1 | 69 | 44(0.638) | | | 47(0.681) | | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | |
| 有 | 4 | 3(0.750) | 0.037 | 0.847 | 3(0.750) | 0.007 | 0.932 |
| 无 | 95 | 67(0.705) | | | 73(0.768) | | |
| 肿瘤数量 (个) | | | | | | | |
| 1 | 66 | 45(0.682) | 0.61 | 0.435 | 51(0.773) | 0.028 | 0.866 |
| >1 | 33 | 25(0.758) | | | 25(0.758) | | |
| 被膜侵犯 | | | | | | | |
| 是 | 59 | 49(0.831) | 10.742 | 0.001 | 54(0.915) | 17.832 | <0.001 |
| 否 | 40 | 21(0.525) | | | 22(0.550) | | |

2.3 Claudin-1 和 HBME-1 的表达相关性分析

将单因素分析中差异有统计学意义 ($P<0.05$ 、 $P<0.01$) 的因素纳入 Spearman 等级相关分析, 结果显示, Claudin-1 与 HBME-1 表达呈正相关 ($r=0.224$, $P<0.05$), 如见下表 4。

表4 PTC 组织中 Claudin-1 及 HBME-1 表达的相关性

| Claudin-1 | HBME-1 | | r 值 | P 值 |
|-----------|--------|----|-------|-------|
| | 阳性 | 阴性 | | |
| 阳性 | 47 | 23 | 0.224 | 0.026 |
| 阴性 | 29 | 0 | | |

3 讨论

甲状腺乳头状癌一般为灰白色的实性肿瘤。HBME-1 是一种酸性氨基酸多聚糖蛋白, 一些研究发现, HBME-1 在恶性间皮瘤中高表达^[5], 并常用于帮助区分恶性甲状腺肿瘤和正常甲状腺组织。另

有研究表明, 在几乎所有的甲状腺乳头状癌病例的癌组织均出现 Claudin-1 的高表达^[6], 并且在其淋巴结转移灶内的癌组织中也过度表达, 研究发现, 在许多癌症中, Claudin-1 的表达与患者生存或复发的关系表明它可以作为一个预后标记和一个潜在的治疗靶点。

本研究发现, 观察组中 Claudin-1 和 HBME-1 阳性率明显高于对照组。将病灶组织中的 Claudin-1 和 HBME-1 阳性率进行单因素分析, 结果显示病灶 >1 cm、侵犯被膜者阳性率均明显升高。性别、年龄、淋巴结转移及肿瘤数量与 Claudin-1 阳性表达无明显相关, 但郭欣等^[7]研究结果表明伴有淋巴结转移的甲状腺乳头状癌患者中的 Claudin-1 阳性率较高, 与本研究淋巴结转移因素的研究结果不一致, 可能是本研究选取的样本量不足, 以致于差异无统计学意义 ($\chi^2=0.037$, $P>0.05$)。进一步使用相关性分析的结果表明, Claudin-1 与 HBME-1 高表达呈正

相关性 ($r=0.224$, $P<0.01$)。

综合上述研究结果, Claudin-1 及 HBME-1 的异常表达可能联合参与 PTC 的发生以及恶性进展的过程, 为 PTC 的靶向治疗和预后判断提供了新的参考指标。

参考文献

- [1] Maia FF, Zantut-Wittmann DE. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy[J]. Clinics, 2012, 67(8):945-954.
- [2] Zhu X, Yao J, Tian W. Microarray technology to investigate genes associated with papillary thyroid carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(5):3729-3733.
- [3] Raposo L, Morais S, Oliveira M J, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in Portugal[J]. Eur J Cancer Prev, 2016, 26(2):135-143.
- [4] Bhat AA, Syed N, Therachiyil L, et al. Claudin-1, a double-edged sword in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21,569.
- [5] Du YL, Liang Y, Cao Y, et al. LncRNA XIST Promotes migration and invasion of papillary thyroid cancer cell by modulating miR-101-3p/CLDN1 axis[J]. Biochem Genet, 2021, 59(2):437-452.
- [6] Hasimoto Y, Okada Y, Shirakura K, et al. Anti-claudin antibodies as a concept for development of claudin-directed drugs[J]. Pharmacol Exp Ther, 2019, 368(2): 179-186.
- [7] 郭欣, 吴志宇等. Claudin-1 蛋白在甲状腺癌中的表达及调控. 临床研究论著[J]. 2014, 30(5): 414-416.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS