

RRBP1 在早期发现甲状腺微小癌中的诊断意义

董孟权, 杨丽英(河北省唐山市丰南区医院头颈外科 063300)

【摘要】 目的 观察核糖体结合蛋白 1(RRBP1)在早期发现甲状腺微小癌中的诊断意义。方法 收集 60 例甲状腺微小癌、50 例甲状腺瘤及 50 例健康者的静脉血标本,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(QRT-PCR)检测 RRBP1 的表达,并分析 RRBP1 在甲状腺微小癌中的表达与临床病理特征的关系。结果 RRBP1 在甲状腺微小癌中的表达明显高于甲状腺瘤及健康者,差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,RRBP1 在甲状腺瘤中的表达也明显高于健康者($P < 0.05$)。此外,RRBP1 在甲状腺癌患者中的表达与肿瘤大小及淋巴结转移明显相关($P < 0.05$),而与患者的年龄、性别、吸烟史、肿瘤的好发部位无明显相关。结论 RRBP1 表达与甲状腺微小癌的发生相关,其表达的检测有助于甲状腺微小癌的诊断。

【关键词】 甲状腺微小癌; 核糖体结合蛋白 1; 实时荧光定量聚合酶链式反应; 临床病理特征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.14.044 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)14-2078-02

Diagnostic significance of RRBP1 in early detection of thyroid microcarcinoma DONG Meng-quan, YANG Li-ying (Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei 063300, China)

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic significance of ribosome binding protein 1 (RRBP1) in the early detection of thyroid microcarcinoma. Methods QRT-PCR was used to detect the expression of RRBP1 in blood samples collected from 60 patients with thyroid microcarcinoma, 50 patients with thyroid neoplasm and 50 healthy people. Meanwhile, the relationship between RRBP1 expression and clinicopathological characteristics in thyroid microcarcinoma was analyzed. Results RRBP1 expression in thyroid microcarcinoma was significantly higher than that in thyroid neoplasm and healthy people, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Meanwhile, RRBP1 expression in thyroid neoplasm was significantly higher than that in healthy people ($P < 0.05$). Moreover, RRBP1 expression in thyroid microcarcinoma was significantly correlated with the tumor size and lymph node metastasis ($P < 0.05$), but had no obvious correlation with the age, sex, smoking history, tumor predilection locations. Conclusion RRBP1 expression is associated with the occurrence of thyroid microcarcinoma and its detection may be beneficial for the diagnosis of thyroid microcarcinoma.

【Key words】 thyroid microcarcinoma; RRBP1; QRT-PCR; clinicopathological characteristics

甲状腺微小癌性的病灶微小,发病隐匿,无明显的临床表现,往往不容易被诊断^[1-3]。近年来,研究表明分子标记物的检测有助于甲状腺微小癌的诊断^[4-5]。核糖体结合蛋白(RRBP1)为一种粗面内质网蛋白,近年来研究表明其表达与多种恶性肿瘤的发生相关^[6-8],然而其表达与甲状腺微小癌的关系尚不明确。本研究检测了不同甲状腺病变患者中 RRBP1 的表达,以评估 RRBP1 的检测对甲状腺微小癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2014 年 12 月本院穿刺或术后病理诊断确诊为乳头状甲状腺微小癌患者 60 例。其中,男 22 例,女 38 例,年龄 38~69 岁,平均 45.7 岁;吸烟史 18 例,无吸烟史 42 例;肿瘤直径小于 0.5 cm 21 例,直径大于或等于 0.5 cm 39 例;淋巴结转移 11 例,无淋巴结转移 49 例;癌位于单侧甲状腺 47 例,位于双侧 13 例。另选同期经穿刺或术后病理确诊为甲状腺瘤 50 例,男 24 例,女 26 例,年龄 32~56 岁,平均 40.2 岁。健康者来源于本院健康查体者,男 25 例,女 25 例,年龄 36~58 岁,平均 45.5 岁。各组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 实时荧光定量聚合酶链式反应(QRT-PCR) 依据试剂盒的操作步骤严格进行,患者的血液标本收集后,采用 Trizol 法提取 RNA,以生物分光光度计测定 RNA 浓度,反转录试剂盒(Applied Biosystems, USA)将 RNA 反转录成 cDNA,于荧光

定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)检测 RRBP1 的表达,以 GAPDH 作为内参。采用 $Folds = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 RRBP1 在不同组表达的倍比关系,其中计算公式为 $\Delta\Delta Ct = [Ct(\text{目的基因}) - Ct(\text{GAPDH})]_{\text{实验组}} - [Ct(\text{目的基因}) - Ct(\text{GAPDH})]_{\text{对照组}}$ 。其中 RRBP1 的引物序列为 5'-AGTTCGGACCAG GTGAGG-GAGCAC-3', 5'-GCGTCTTCAGCTGAACGGGGTCT-3', 内参 GAPDH 的引物序列为 5'-CTGAACGGGAAGCTCACT-GG-3', 5'-TGAGGTCCACCACCCTGTTG-3'。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RRBP1 在甲状腺微小癌、甲状腺瘤及正常患者中的表达 QRT-PCR 检测结果显示 RRBP1 在甲状腺微小癌、甲状腺瘤及健康者中的相对表达值分别为 8.92 ± 2.12 、 5.23 ± 1.98 、 3.25 ± 1.04 ,组内比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中,RRBP1 在甲状腺微小癌中的表达明显高于甲状腺瘤 ($P < 0.05$)及健康者($P < 0.01$),同时 RRBP1 在甲状腺瘤中的表达也明显高于健康者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 RRBP1 在甲状腺癌中的表达与临床病理特征的关系 分析 RRBP1 在甲状腺癌患者中的表达与临床病理特征的关系,结果表明 RRBP1 在甲状腺癌组织中的表达与肿瘤的直径

及淋巴结转移相关($P < 0.05$),而与患者的年龄、性别、吸烟史及肿瘤的好发部位无明显相关。见表 1。

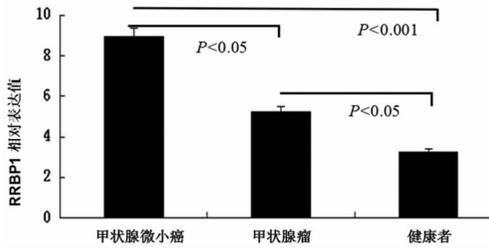


图 1 QRT-PCR 检测 RRBP1 在甲状腺微小癌、甲状腺瘤及健康者中的表达

表 1 甲状腺微小癌中 RRBP1 表达与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	RRBP1 相对表达值	P	
年龄(岁)	<45	32	9.52±1.68	0.755
	≥45	28	8.32±1.86	
性别	男	38	8.39±1.78	0.778
	女	22	9.45±1.83	
吸烟史	有	18	9.78±1.77	0.596
	无	42	8.06±1.82	
肿瘤直径(cm)	<0.5	21	7.62±1.62	0.004
	≥0.5	39	10.22±1.42	
好发部位	单侧	47	9.12±1.85	0.875
	双侧	13	8.72±1.79	
淋巴结转移	有	11	11.32±1.62	0.000
	无	49	6.52±1.54	

3 讨论

近年来,分子标记物的检测在肿瘤的早期诊断中发挥着重要作用。文献[4]发现分子标记物的检测有助于区分甲状腺微小癌及良性病变。Marchetti 等^[5]发现通过检测 BRAF 在甲状腺活检组织中的突变有助于甲状腺微小癌的诊断。其中,RRBP1 为一种粗面内质网蛋白,在核糖体结合及新生蛋白跨膜易位过程中的发挥重要作用^[9-11]。研究发现 RRBP1 不仅高表达癌细胞系,在乳腺癌^[6]、肺癌^[7]及结直肠癌组织^[8]中均发现了其高表达,提示 RRBP1 为肿瘤发生相关的癌基因。然而,RRBP1 是否高表达于甲状腺癌,是否有助于甲状腺微小癌的鉴别诊断,有待进一步研究。

本研究结果表明,RRBP1 在甲状腺微小癌中的表达明显高于甲状腺瘤及健康者,同时 RRBP1 在甲状腺瘤中的表达也明显高于健康者,提示 RRBP1 的表达可能与甲状腺微小癌的发生有关,其表达的检测有助于区分甲状腺微小癌、甲状腺瘤及健康者。此外,结果也显示 RRBP1 在甲状腺微小癌中的表达与肿瘤直径及淋巴结转移相关;肿瘤直径大于或等于 0.5 cm 患者中 RRBP1 的表达明显高于直径小于 0.5 cm 患者中的表达,淋巴结患者中 RRBP1 的表达也明显高于无淋巴结转移患者中的表达,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示 RRBP1 的表达可能与甲状腺癌细胞的增殖及侵袭相关,其表达的检测有助于判别甲状腺微小癌淋巴结转移的潜能。因此,本文认为 RRBP1 可能为甲状腺微小癌发生相关的新型分子标记物,其表达的检测有助于甲状腺微小癌的早期诊断。

然而,目前关于 RRBP1 在健康者中的表达量,尚无参考标准,不能确定 RRBP1 表达的临界值以明确区分甲状腺微小

癌、甲状腺瘤及健康者,大样本量的深入研究将具有重要的临床意义。此外,关于 RRBP1 在甲状腺微小癌的发生、发展中的生物学功能及其作用机制仍不清楚。其中,Tsai 等^[7]研究发现 RRBP1 的高表达可增强抗凋亡蛋白 GRP78 的表达,抑制肺癌细胞的凋亡,进而促进其生长。RRBP1 高表达于甲状腺微小癌是否与其调控 GRP78 相关,仍有待于后续研究证实。

参考文献

- [1] Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience[J]. Nucl Med Commun, 2004, 25(6): 547-552.
- [2] Yan B, Liu DG, Lu HL, et al. Images for diagnosis. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as skull base metastasis[J]. Chin Med J, 2010, 123(19): 2750-2752.
- [3] Jedrzkiewicz J, Witt BL. FNA diagnosis of a metastatic papillary thyroid carcinoma arising from a previously unknown follicular variant of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Diagn Cytopathol, 2014, 42(8): 711-715.
- [4] Cardoso CM, Groth-Pedersen L, Hoyer-Hansen M, et al. Depletion of kinesin 5B affects lysosomal distribution and stability and induces peri-nuclear accumulation of autophagosomes in cancer cells[J]. PLoS One, 2009, 4(2): 4424.
- [5] Marchetti I, Iervasi G, Mazzanti CM, et al. Detection of the BRAF(V600E) mutation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual macrodissection: an easy tool to improve the preoperative diagnosis [J]. Thyroid, 2012, 22(3): 292-298.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Krasnov GS, Oparina N, Khankin SL, et al. Colorectal cancer 2D-proteomics: identification of altered protein expression[J]. Mol Biol, 2009, 43(2): 348-356.
- [9] Chereau N, Buffet C, Tresalle C, et al. Does extracapsular extension impact the prognosis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(5): 1659-1664.
- [10] Benyamini P, Webster P, Meyer DI. Knockdown of p180 eliminates the terminal differentiation of a secretory cell line[J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(2): 732-744.
- [11] 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.