

OBR 在甲状腺乳头状癌中的表达与临床关系研究*

侯 森^{1,2} 崔 文^{2△} 张国安²

(¹ 济南大学山东省医学科学院, 山东 济南 250022; ² 济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)

摘 要 **目的** 瘦素(leptin)及其受体与肥胖密切相关,而肥胖是患甲状腺癌的高危险因素之一。目前瘦素与甲状腺癌的相关性研究较少。本实验将重点探讨瘦素受体(OBR)在甲状腺癌中的表达与临床特征的关系。**方法** 利用免疫组织化学检测 76 例甲状腺乳头状癌组织(其中 26 例发生淋巴结转移,50 例未发生淋巴结转移)和 16 例甲状腺腺瘤组织中瘦素受体的表达情况。**结果** OBR 在甲状腺乳头状癌的阳性表达率(73.68%)与在甲状腺腺瘤的阳性表达率(43.75%)比较有显著性差异($P<0.05$)。在甲状腺乳头状癌中,56 例阳性表达组的肿块直径大小(2.37 ± 1)cm 与 20 例阴性表达组的肿块直径大小(1.5 ± 1)cm 比较有明显差异,差别有统计学意义($P<0.01$)。OBR 表达与年龄、术前体重、绝经情况、淋巴结转移、多发性等因素无统计学意义($P>0.05$)。**结论** OBR 的表达与甲状腺乳头状大小有关,可能参与肿瘤细胞的增殖、生长。

关键词 乳头状甲状腺癌;瘦素受体;免疫组化;增殖

中图分类号:R736.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-9760(2012)12-402-03

Expression and clinical correlation studies of OBR in papillary thyroid carcinoma

HOU Sen, CUI Wen, ZHANG Guo-an

(University of Jinan & Shandong Academy of Medical sciences, Jinan 250022, China)

Abstract: Objective Leptin and its receptor are closed correlation with obesity, and obesity is one of high risk factors in papillary thyroid carcinoma. But there is no obviously evidence that how leptin works in papillary thyroid carcinoma. So our study's purpose is that expression and clinical correlation studies of Leptin receptor in papillary thyroid carcinoma. **Methods** The expression of obr was detected by immunohistochemistry(IHC)with streptavidin-peroxidase(SP)in 76 PTC tissues(26 with lymph node metastases, 50 without lymph node metastases)and 16 thyroid adenoma tissues. **Results** The rates of positive expression obr were 73.68% (56/76)and 43.75% (7/16)in papillary thyroid carcinoma and thyroid adenoma tissues. The difference between the two groups was significant($P<0.05$). In papillary thyroid carcinoma tissues, the tumor size of the positive expression group(2.37 ± 1 cm)was obviously different with the negative expression group. The difference was significant($P<0.01$). And the expression of obr was not significant related to age, preoperative body weight, menostasis, lymph node metastases and multifocality. **Conclusion** The expression of leptin receptor is associated with tumor size. Maybe leptin and its receptor participate in propagation and growth of the tumor cells.

Key words: Papillary thyroid carcinoma; Leptin receptor; Immunohistochemistry; Propagation

甲状腺癌是一种内分泌系统疾病,其中甲状腺乳头状癌(PTC)占 80%~85%。近些年,甲状腺癌的发病率在全球呈上升趋势^[1-2]。1994 瘦素(Leptin)被发现^[3],1995 年 OBR 成功克隆。许多研究证明,瘦素及其受体参与某些恶性肿瘤的发

生、发展过程,如乳腺癌^[4]、卵巢癌^[5]、前列腺癌^[6]等。目前 Leptin 在甲状腺乳头状癌中的作用尚不明确。本研究旨在探讨甲状腺乳头状癌组织中 OBR 表达与部分临床特征之间的关系,为临床治疗 PTC 提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 组织来源

收集济宁医学院附属济宁市第一人民医院病

* [基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2009CM070),济宁市科技发展计划(2011-31),济宁医学院青年基金(JYQ2011KM006)资助

△ [通信作者] 崔文, E-mail: cuiwenmd@163.com

理科 2010 年和 2011 年甲状腺乳头状癌组织标本 76 例包含 20 名男性和 56 名女性(其中 26 例发生淋巴结转移,50 例未发生淋巴结转移)和甲状腺腺瘤组织标本 16 例。

1.2 主要试剂与材料

羊抗人 OBR 多克隆一抗 ob-r(M18) 购自 Santa Cruz 公司(sc-1834);二抗和 SP 试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。柠檬酸抗原修复液(Ph6.0)购自福州迈新生物技术开发有限公司。相关实验设备。

1.3 免疫组织化学方法

载玻片处理:泡酸,清洗,多聚赖氨酸(APES)挂胶,考片。石蜡切片,厚约 4 μm 。方法步骤:1)切片二甲苯脱蜡,乙醇梯度水化,PBS 清洗;2)在 pH6.0 的柠檬酸缓冲液中煮 10min 进行抗原修复,冷却至室温。PBS 清洗;3)3% 过氧化氢在 37℃ 孵育 10min。PBS 清洗;4)10% 兔血清 37℃ 封闭 10min;5)一抗 4℃ 过夜,PBS 清洗;6)二抗 37℃ PBS 清洗;7)DAB 显色 2~5min;8)苏木精复染,脱水,封片。以 PBS 代替一抗作空白对照。

1.4 结果判定

阳性信号为棕黄色,主要位于细胞膜或细胞膜和胞浆。每例免疫组化染色的切片由两位有经验

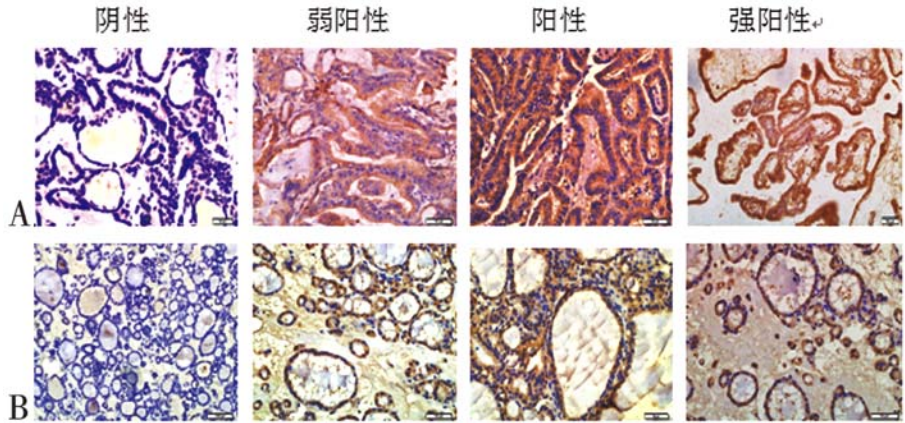
的临床病理医生对染色结果进行判读,综合累积高倍镜下阳性细胞百分率评分和染色强度评分。1)按染色强度评分:阴性者为 0 分,弱阳性者为 1 分,中等阳性者为 2 分,强阳性者为 3 分。2)按阳性细胞百分率评分:高倍视野下观察每张切片随机选取 10 个视野,计数 500 个肿瘤细胞,计算每张切片中阳性肿瘤细胞占总计数肿瘤细胞的百分比。 $\leq 5\%$ 为 0 分,5%~25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分, $> 50\%$ 为 3 分。3)染色强度和阳性细胞百分率乘积积分 ≤ 1 分为阴性(-),2~3 分为(+),4~6 分为(++),6 分以上为(+++)。

1.5 统计学处理

应用 SPSS16.0 统计软件,对实验数据进行分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。根据数据类型,对结果行 t 检验、 χ^2 检验等相关分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

OBR 主要表达在甲状腺乳头状癌组织和甲状腺腺瘤组织中的细胞膜和(或)胞浆中。如图 1A、B。OBR 在甲状腺乳头状癌的阳性表达率(73.68%)与甲状腺腺瘤的阳性表达率(43.75%)比较有显著性差异($P < 0.05$),见表 1。



A:OBR 在甲状腺乳头状癌中的不同表达(SP $\times$ 200)
B:OBR 在甲状腺腺瘤中的不同表达(SP $\times$ 200)

图 1 OBR 的主要不同表达

表 1 OBR 在甲状腺乳头状癌和甲状腺腺瘤的表达结果

OBR 表达	OBR 表达		χ^2	P
	阳性	阴性		
甲状腺乳头状癌	56	20	5.478	0.019*
甲状腺腺瘤	7	9		

临床数据与甲状腺癌 OBR 表达相关研究分析,OBR 表达与患者性别、年龄、体重和绝经情况无明显差异($P > 0.05$),也与甲状腺癌组织的淋巴结转移和肿块多发性无明显差异($P > 0.05$)。甲状腺癌中 56 例阳性表达组的肿块直径大小(2.37

± 1)cm 与阴性表达组的肿块直径大小(1.51 ± 1)cm 比较有明显差异,差别有统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 76 例甲状腺乳头状癌 OBR 表达的
临床参数比较($\bar{x} \pm s, n, \%$)

临床参数	OBR 表达		t/χ^2	P
	阳性	阴性		
N	56	20		
年龄(岁)	47.7 ± 14.7	48.9 ± 8.9	0.338	0.736
术前体重(kg)	67.2 ± 12	66.2 ± 8.5	0.382	0.703
绝经情况(56 名女性)	15(35.7)	5(35.7)	0.000	1.000
淋巴结转移	20(35.7)	6(30)	0.214	0.644
肿块大小(cm)	2.37 ± 1.0	1.51 ± 1.0	3.189	0.002*
多发性	32(57.1)	13(65.0)	0.377	0.539

3 讨论

许多研究证明,肥胖是甲状腺乳头状癌发生的高危因素之一,可能增加患病风险。Kitahara 等^[7]在研究中表明超重者($BMI = 25.0 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$)和肥胖者($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)与正常体重者($BMI = 18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$)的危害度比分别为 1.20 和 1.53。Brindel 等^[8]也研究证明在 18 岁时超重和肥胖的女性比正常体重的女性有较高患甲状腺癌的风险。瘦素及其受体作为脂肪因子的一种,可能参与甲状腺癌的发生和发展。

Leptin 和 OBR 在甲状腺癌中的作用研究较少。于宵等^[9]研究表明甲状腺乳头状癌组织瘦素表达阳性率显著高于甲状腺腺瘤组织及癌旁组织,同时证明瘦素能促进血管生成。Cheng 等^[10]研究发现瘦素及其受体的表达与肿块的大小和淋巴结转移有关,可能与甲状腺癌的侵袭性有关。同年,Uddin 等^[11]研究报道相似的结论,瘦素受体的高表达与高龄、癌症晚期、肿块大小等因素有关。本实验研究得出:甲状腺乳头状癌组的 OBR 阳性表达明显高于甲状腺腺瘤组,与于宵等人^[9]实验结果相似;OBR 阳性表达与肿块大小有关联,结果与 Cheng 等人^[10]结果部分一致。但研究表明 OBR 阳性表达与年龄、术前体重、绝经情况、淋巴结转移、多发性等因素无统计学意义,与 Cheng 和 Uddin 研究结果不同。

在多种恶性肿瘤中,瘦素及其受体发挥出不同

作用,已超出其原本的生理作用。其在甲状腺癌中的作用信号通路和所参与的分子目前还尚未清楚,还需大量体内实验做进一步的研究,探明瘦素及其受体在甲状腺癌的作用机制。

参考文献:

- [1] Guignard R, Truong T, Rougier Y, et al. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia[J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(10): 1140-1149.
- [2] Capezzone M, Morabito E, Bellitti P, et al. Increasing incidence of thyroid cancer in Basilicata: an Italian study[J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30(6): 507-512.
- [3] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-432.
- [4] Tessitore L, Vizio B, Pesola D, et al. Adipocyte expression and circulating levels of leptin increase in both gynaecological and breast cancer patients[J]. Int J Oncol, 2004, 24(6): 1529-1535.
- [5] Uddin S, Bu R, Ahmed M, et al. Overexpression of leptin receptor predicts an unfavorable outcome in Middle Eastern ovarian cancer[J]. Mol Cancer, 2009, 8: 74.
- [6] Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3): 1341-1345.
- [7] Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U. S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(3): 464-472.
- [8] Brindel P, Doyon F, Rachedi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(5): 581-590.
- [9] Yu X, Tang JW, Wang B, et al. The expression of leptin in thyroid papillary carcinoma and its effect on intratumor angiogenesis and metastasis[J]. China Oncology, 2011, 21(4): 283-286.
- [10] Cheng SP, Chi CW, Tzen CY, et al. Clinicopathologic significance of leptin and leptin receptor expressions in papillary thyroid carcinoma[J]. Surgery, 2010, 147(6): 847-853.
- [11] Uddin S, Bavi P, Siraj AK, et al. Leptin-R and its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(1): 191-202.

(收稿日期 2012-10-10)