



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.008
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.008
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):670-674.

· 专题研究 ·

甲状腺乳头状癌与桥本甲状腺炎中上皮膜抗原的表达及意义

杨岳¹, 张志勇², 房辉¹, 胡耀杰³, 吴晨鹏², 赵青梅¹, 李雪梅²

(河北省唐山市工人医院 1. 内分泌科 2. 病理科 3. 头颈外科, 河北唐山 063000)

摘要

目的: 探讨上皮膜抗原(EMA)在甲状腺乳头状癌(PTC)与桥本甲状腺炎组织中的表达及临床意义。
方法: 用免疫组化法检测54例PTC患者癌组织, 连同14例淋巴结转移癌、12例癌旁桥本甲状腺炎组织以及10例正常甲状腺组织中EMA蛋白的表达, 分析其与患者临床病理特征的关系。

结果: EMA蛋白表达于在胞浆及胞膜/腔缘。胞浆内EMA蛋白在正常甲状腺组织、桥本甲状腺炎组织、PTC组织、淋巴结转移癌组织中的阳性表达率差异有统计学意义($P < 0.05$), 分别为80.0%、25.0%、64.8%、35.7%; 胞浆内EMA蛋白的阳性表达与患者病灶大小有关($P < 0.05$)。胞膜/腔缘EMA蛋白在正常甲状腺组织、桥本甲状腺炎组织、PTC组织、淋巴结转移癌组织中的阳性表达率差异有统计学意义($P < 0.05$), 分别为10.0%、100.0%、44.4%、64.3%; 胞膜/腔缘EMA蛋白阳性表达与患者的临床病理因素均无关(均 $P > 0.05$)。

结论: 胞膜/腔缘EMA蛋白高表达可能提示桥本甲状腺炎更易发生PTC; 胞浆内EMA蛋白表达降低可考虑作为甲状腺微小癌筛查的辅助指标之一。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 桥本病; 黏蛋白-1
中图分类号: R736.1

Expression of epithelial membrane antigen in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma and its significance

YANG Yue¹, ZHANG Zhiyong², FANG Hui¹, HU Yaojie³, WU Chenpeng², ZHAO Qingmei¹, LI Xuemei²

(1. Department of Endocrinology 2. Department of Pathology 3. Department of Head and Neck Surgery, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract

Objective: To investigate the expression of epithelial membrane antigen (EMA) in tissue of papillary thyroid carcinoma (PTC) and Hashimoto's thyroiditis and the clinical significance.

Methods: The EMA protein expression in specimens of PTC tissue from 54 patients and tissue specimens of PTC adjacent Hashimoto's thyroiditis in 15 cases and metastatic lymph nodes in 12 cases, and normal thyroid tissues from 10 subjects were determined by immunohistochemical staining. The relations of EMA protein expression with the clinicopathologic features of the patients were analyzed.

Results: EMA protein expression was found in the cytoplasm and cell membrane/inner surface of cell membrane.

收稿日期: 2016-01-23; 修订日期: 2016-04-20。

作者简介: 杨岳, 河北省唐山市工人医院副主任护师, 主要从事内分泌肿瘤方面的研究。

通信作者: 张志勇, Email: zhiyongzhang1@hotmail.com

The positive expression rate of cytoplasm EMA in normal thyroid tissue, tissue of Hashimoto's thyroiditis, PTC and lymph node metastases was 80.0%, 25.0%, 64.8%, and 35.7% respectively, and the difference had statistical significance ($P<0.05$). The cytoplasm EMA positive expression was significantly associated with the tumor size of the patients ($P<0.05$). The positive expression rate of EMA in the cell membrane/inner surface of cell membrane in normal thyroid tissue, tissue of Hashimoto's thyroiditis, PTC and lymph node metastases was 10.0%, 100.0%, 44.4% and 64.3% respectively, and the difference had statistical significance ($P<0.05$); the EMA positive expression in the cell membrane/inner surface of cell membrane was irrelevant to any clinicopathologic factors of the patients (all $P>0.05$).

Conclusion: High EMA expression in the cell membrane/inner surface of cell membrane may suggest a high possibility of transformation of Hashimoto's thyroiditis to PTC. Decreased EMA expression in the cytoplasm can probably be used as an auxiliary index for screening of thyroid microcarcinoma.

Key words Thyroid Neoplasms; Carcinoma Papillary, thyroid; Hashimoto Disease; Mucin-1

CLC number: R736.1

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,约占全部恶性肿瘤的3%^[1]。其中乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)占甲状腺恶性肿瘤80%。近10年来,甲状腺癌发病率急剧增加^[2-3]。上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)是一种高分子量的糖蛋白,分布于大多数上皮细胞和癌^[4-6]。本研究通过检测EMA蛋白在PTC及桥本甲状腺炎的表达,分析其与PTC的临床病理特征间的关系,探讨EMA蛋白在PTC发生发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1—10月唐山市工人医院行PTC手术切除的标本共54例,同时取癌旁伴有桥本甲状腺炎标本12例、伴有淋巴结转移癌标本14例。另取正常甲状腺组织10例。54例PTC患者中男9例,女45例;年龄21~70岁,平均42.8岁;无淋巴结转移者36例,伴有淋巴结转移者18例。所有患者术前未进行放化疗,均接受手术切除治疗。

1.2 方法

采用Envision二步法进行免疫组化染色,并按说明书步骤操作。用已知阳性切片作为阳性对照,PBS代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判定

EMA蛋白定位于胞浆及胞膜/腔缘,根据阳性

标记的显色程度分为:无染色为(-);淡黄色,为弱阳性(+);棕黄色,为中阳性(++)。为了统计学处理,将(+)、(++)合并为阳性(+),(-)为阴性。

1.4 统计学处理

采用SPSS 14.0统计软件进行统计分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胞浆内EMA蛋白在各组中的表达

胞浆内EMA蛋白在正常甲状腺组织、桥本甲状腺炎组织、PTC组织、淋巴结转移癌组织中的阳性表达率分别为80.0%、25.0%、64.8%、35.7%。与正常甲状腺组比较,EMA蛋白的表达在桥本甲状腺炎组织中降低,差异有统计学意义($\chi^2=6.600$, $P=0.010$);与PTC组织比较,EMA蛋白的表达在桥本甲状腺炎组织及淋巴结转移癌组织均降低,差异有统计学意义($\chi^2=6.372$, $P=0.012$; $\chi^2=3.887$, $P=0.049$)。而正常甲状腺与PTC($\chi^2=0.328$, $P=0.567$)、正常甲状腺与淋巴结转移癌($\chi^2=2.997$, $P=0.083$)、桥本甲状腺炎与淋巴结转移癌($\chi^2=0.027$, $P=0.870$)比较,差异无统计学意义(图1)(表1)。

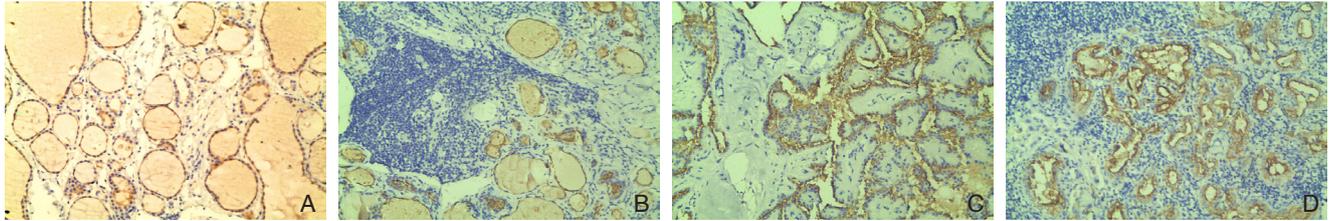


图 1 胞浆内 EMA 蛋白 (IHC×200) A: 正常甲状腺组织; B: 桥本甲状腺炎组织; C: PTC 组织; D: 淋巴结转移癌组织
Figure 1 EMA expression in the cytoplasm (IHC×200) A: Normal thyroid tissue; B: Tissue of Hashimoto's thyroiditis; C: PTC tissue; D: Lymph nodes metastasis

表 1 各组织中胞浆内 EMA 蛋白的表达 [n (%)]

组织	n	胞浆内 EMA	
		阴性	阳性
正常甲状腺	10	2 (20.0)	8 (80.0)
桥本甲状腺炎	12	9 (75.0)	3 (25.0)
PTC	54	19 (35.2)	35 (64.8)
淋巴结转移癌	14	9 (64.3)	5 (35.7)

2.2 胞浆内 EMA 蛋白的表达与 PTC 临床病理特征的关系

PTC 组织中, 胞浆内 EMA 蛋白的阳性表达与病灶大小有关, 在最大径 ≥ 1 cm 肿瘤中高表达, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.102$, $P<0.05$); 而 PTC 组中 EMA 蛋白表达阳性率与患者性别、年龄、肿瘤累及部位、病灶数目均无关, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 2)。

2.3 胞膜 / 腔缘 EMA 蛋白在各组中的表达

胞膜 / 腔缘 EMA 蛋白在正常甲状腺组织、桥本甲状腺炎组织、PTC 组织以及淋巴结转移癌组织中的阳性表达率分别为 10%、100%、44.4%、64.3%。与正常甲状腺组相比, EMA 的表达在桥本甲状腺炎组及淋巴结转移癌组中均升高,

差异有统计学意义 ($\chi^2=14.743$, $P=0.000$; $\chi^2=5.016$, $P=0.025$)。EMA 蛋白的表达在桥本甲状腺炎组织明显高于 PTC 组织, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.222$, $P=0.000$)。而其他各组织比较, 差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (图 2) (表 3)。

表 2 胞浆内 EMA 的表达与 PTC 临床病理特征的关系 [n (%)]

Table 2 Relations of the cytoplasm EMA expression with clinicopathologic features of PTC [n (%)]

临床病理特征	n	胞浆内 EMA		χ^2	P
		阴性	阳性		
性别					
男	9	3 (33.3)	6 (66.7)	0.000	1.000
女	45	16 (35.6)	29 (64.4)		
年龄 (岁)					
< 45	32	12 (37.5)	20 (62.5)	0.185	0.667
≥ 45	22	7 (31.8)	15 (68.2)		
部位					
单侧	40	16 (40.0)	24 (60.0)	0.860	0.354
双侧或峡部	14	3 (21.4)	11 (78.6)		
是否多灶					
单灶	44	17 (38.6)	27 (61.4)	0.558	0.455
多灶	10	2 (20.0)	8 (80.0)		
最大径 (cm)					
< 1	22	12 (54.5)	10 (45.5)	6.102	0.014
≥ 1	32	7 (21.9)	25 (78.1)		

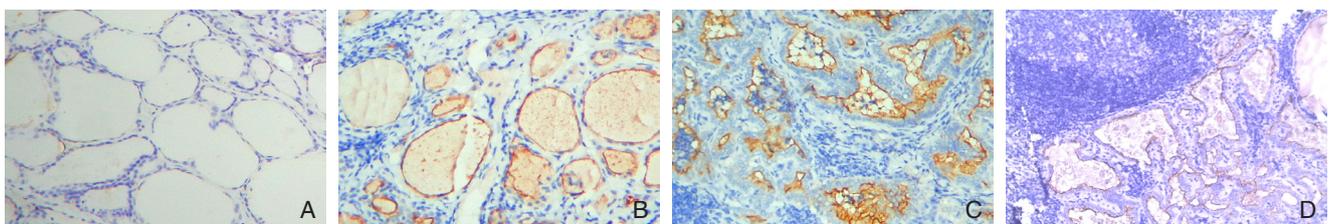


图 2 胞膜 / 腔缘 EMA 蛋白 (IHC×200) A: 正常甲状腺组织; B: 桥本甲状腺炎组织; C: PTC 组织; D: 淋巴结转移癌组织

Figure 2 EMA expression in the cell membrane/inner surface of cell membrane (IHC×200) A: Normal thyroid tissue; B: Tissue of Hashimoto's thyroiditis; C: PTC tissue; D: Lymph nodes metastasis

表3 各组织胞膜/腔缘EMA的表达[n(%)]

Table 3 EMA expression in the cell membrane/inner surface of cell membrane in each studied tissue[n(%)]

组织	n	胞膜/腔缘EMA	
		阴性	阳性
正常甲状腺	10	9 (90.0)	1 (10.0)
桥本甲状腺炎	12	0 (0.0)	12 (100.0)
PTC	54	30 (55.6)	24 (44.4)
淋巴结转移癌	14	5 (35.7)	9 (64.3)

2.4 胞膜/腔缘EMA蛋白的表达与与PTC临床病理特征的关系

PTC组织中,胞膜/腔缘EMA蛋白表达阳性率与患者性别、年龄、肿瘤累及部位、病灶大小、病灶数目均无关,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)(表4)。

表4 胞膜/腔缘EMA的表达与PTC临床病理特征的关系[n(%)]

Table 4 Relations of EMA expression in the cell membrane/inner surface of cell membrane with the clinicopathological features of PTC [n(%)]

临床病理特征	n	胞膜/腔缘EMA		χ^2	P
		阴性	阳性		
性别				0.135	0.713
男	9	3 (33.3)	6 (66.7)		
女	45	24 (53.3)	21 (46.7)		
年龄(岁)				0.464	0.496
<45	32	19 (59.4)	13 (40.6)		
≥45	22	11 (50.0)	11 (50.0)		
部位				0.019	0.890
单侧	40	22 (55.0)	18 (45.0)		
双侧或峡部	14	8 (57.1)	6 (42.9)		
是否多灶				0.002	0.969
单灶	44	25 (56.8)	19 (43.2)		
多灶	10	5 (50.0)	5 (50.0)		
最大径(cm)				1.524	0.215
<1	22	10 (45.5)	12 (54.5)		
≥1	32	20 (62.5)	12 (37.5)		

3 讨论

EMA蛋白是上皮组织来源肿瘤特异的抗原之一^[7]。其在肿瘤性上皮与正常上皮有所不同,而且低分化或未分化腺癌主以胞浆型分布,高分化腺癌主呈膜型分布^[8]。EMA蛋白胞膜分布一般限于上皮细胞的腔缘表面膜,细胞基底面及侧面胞膜无EMA分布^[9]。本研究中EMA蛋白的表达分别位于胞浆内或胞膜/腔缘。胞浆内EMA在正常甲状腺、PTC以及淋巴结转移癌中表达率为80.0%、

64.8%、35.7%,表明了从正常甲状腺组织-PTC-淋巴结转移癌中,胞浆内EMA蛋白的表达逐渐降低。而胞膜/腔缘内EMA蛋白的表达与胞浆内EMA蛋白表达呈相反的趋势,正常甲状腺组织(10.0%)、PTC(44.4%)、淋巴结转移癌组(64.3%),胞膜/腔缘内EMA蛋白的表达逐渐升高。究其原因,考虑EMA这种表达特征及分布类型的出现可能是由于EMA蛋白质在癌细胞浆内合成后向细胞胞浆外分泌转运造成的。因此,胞膜/腔缘内EMA蛋白的表达可能为PTC生物学行为逐渐变恶的一个辅助指标,这与杨竹林等^[10]在胆管癌的研究结果一致。本研究中胞膜/腔缘内EMA蛋白的表达在PTC转移癌中的表达显著升高,进一步佐证了胞膜/腔缘内EMA蛋白高表达是生物学行为转恶的指标,可能促进PTC的淋巴道转移。而且胞浆内EMA蛋白在最大径<1 cm PTC(微小癌)中表达阳性率低于≥1 cm直径的PTC,因此笔者推测胞浆内EMA蛋白在PTC时早期阶段起促进作用,而在肿瘤体积发展到一定阶段后作用减弱。胞浆EMA的表达可为甲状腺微小癌筛查的辅助指标之一。

桥本甲状腺炎为自身免疫性疾病^[11]。其发生是内分泌、癌基因突变、重排等多种因素共同作用,致使机体自身稳态调控失常、免疫系统失调^[12-15]。1952年Lindsay首次提出桥本甲状腺炎合并甲状腺癌。近年来,甲状腺癌,尤其是PTC合并桥本甲状腺炎的发病率呈逐年上升^[16-18]。两者的相关性已成为研究热点^[19]。桥本甲状腺炎是甲状腺癌的前驱病变^[20];桥本甲状腺炎与甲状腺癌从免疫因素、内分泌因素及高碘因素等方面有共同的致病因素^[21]。本研究结果表明,胞膜/腔缘EMA在癌旁桥本甲状腺炎的表达高于PTC,那么高表达的胞膜/腔缘EMA的桥本甲状腺炎成为PTC的癌前病变几率可能增加,其机制可能与EMA过表达引发的免疫系统失调有关。

综上所述,EMA蛋白在PTC细胞浆向胞膜转运过程中,可能导致PTC生物学行为逐渐变恶,胞膜/腔缘EMA蛋白高表达可能提示桥本甲状腺炎更易发生PTC。而胞浆EMA的表达可为甲状腺微小癌筛查的辅助指标之一。

参考文献

- [1] Siraj AK, Hussain AR, Al-Rasheed M, et al. Demethylation of TMS1 gene sensitizes thyroid cancer cells to TRAIL-induced

- apoptosis[J]. *J Clin Endocrin Metabol*, 2011, 96(1):E215-224.
- [2] Ho AS, Davies L, Nixon IJ, et al. Increasing diagnosis of subclinical thyroid cancers leads to spurious improvements in survival rates[J]. *Cancer*, 2015, 121(11):1793-1799.
- [3] Meza R, Chang JT. Multistage carcinogenesis and the incidence of thyroid cancer in the US by sex, race, stage and histology[J]. *BMC Public Health*, 2015, 15:789. doi: 10.1186/s12889-015-2108-4.
- [4] 臧益秀, 孙善平, 王晓, 等. 乳腺癌患者外周血EMA和EGP-2 mRNA的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(5):449-453.
- Zang YX, Sun SP, Wang X, et al. Expression of EMA and EGP-2 mRNA in peripheral blood of patients with breast carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2008, 17(5):449-445.
- [5] Peters IT, Hilders CG, Sier CF, et al. Identification of cell-surface markers for detecting breast cancer cells in ovarian tissue[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, [Epub ahead of print]
- [6] Kobayashi H, Sugimoto H, Onishi S, et al. Novel biomarker candidates for the diagnosis of ovarian clear cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2):612-618.
- [7] Yang E, Hu XF, Xing PX. Advances of MUC1 as a target for breast cancer immunotherapy[J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(8):905-922.
- [8] Nose F, Ichikawa T, Fujiwara M, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors[J]. *Am J Clin Pathol*, 2002, 117(4):546-551.
- [9] 吉亚南, 宋静慧. EMA 和 CK在上皮肿瘤微转移的应用[J]. *内蒙古医学杂志*, 2006, 38(3):257-259.
- Ji YN, Song JH. Application of Epithelial Membrane Antigen and Cytokeratin in Micrometastasis of Epithelial Tumors[J]. *Inner Mongolia Medical Journal*, 2006, 38(3):257-259.
- [10] 杨竹林, 钟德午. 胆管癌组织中EMA、CK的表达及其意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 1996, 12(1):22-24.
- Yang ZL, Zhong DW. EMA and CK expressions in cholangiocarcinoma tissue and the significance[J]. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*, 1996, 12(1):22-24.
- [11] Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(26):2646-2655.
- [12] Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review[J]. *J Autoimm*, 2015, 64:82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
- [13] Zaaber I, Mestiri S, Hammedi H, et al. Association of Interleukin-1B and Interleukin-4 Gene Variants with Autoimmune Thyroid Diseases in Tunisian Population[J]. *Immunol Invest*, 2016, 45(4):284-297.
- [14] Ramesh BG, Bhargav PR, Rajesh BG, et al. Genomics and phenomics of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a prospective study from Southern India[J]. *Ann Trans Med*, 2015, 3(19):280.
- [15] Yan N, Meng S, Song R H, et al. Polymorphism of IL37 gene as a protective factor for autoimmune thyroid disease[J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 55(3):209-218.
- [16] 陈强. 38例甲状腺乳头状癌临床病理与预后分析[J]. *医学理论与实践*, 2010, 23(1):55-56.
- Chen Q. Clinicopathologic and prognostic analysis of 38 cases of papillary thyroid carcinoma[J]. *The Journal of Medical Theory and Practice*, 2010, 23(1):55-56.
- [17] 苏清华, 周波. Fas蛋白与RCAS1在甲状腺乳头状癌组织中的表达及意义[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(6):769-772.
- Su QH, Zhou B. Expression and significance of FAS protein and RCAS1 in human papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Xian Jiaotong University:Medical Sciences*, 2012, 33(6):769-772.
- [18] 陈帅, 任建强, 潘炯, 等. GAL-3、CK19、HBME-1在甲状腺乳头状癌诊断中的应用价值[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(22):3692-3694.
- Chen S, Ren JQ, Pan J, et al. Diagnostic values of Gal-3, CK19, HBME-1 in papillary thyroid carcinoma[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(22):3692-3694.
- [19] Anand A, Singh KR, Kushwaha JK, et al. Papillary Thyroid Cancer and Hashimoto's Thyroiditis: An Association Less Understood[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2014, 5(3):199-204.
- [20] Okayasu I, Saegusa M, Fujiwara M, et al. Enhanced cellular proliferative activity and cell death in chronic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121(12):746-752.
- [21] Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas[J]. *Human Pathol*, 2001, 32(1):24-30.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 杨岳, 张志勇, 房辉, 等. 甲状腺乳头状癌与桥本甲状腺炎中上皮膜抗原的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(5):670-674. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.008

Cite this article as: Yang Y, Zhang ZY, FANG H, et al. Expression of epithelial membrane antigen in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma and its significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(5):670-674. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.008