

文章编号:1005-6947(2007)01-0051-04

· 基础研究 ·

# Galectin-3 在甲状腺良恶性病变中的表达

王侑

(山东省菏泽市立医院 普通外科, 山东 菏泽 274031)

**摘要:**目的 探讨 Galectin-3 在甲状腺病变中的表达及其对于良、恶性甲状腺肿瘤的鉴别价值。方法 采用 SP 免疫组织化学法对 99 例甲状腺手术切除标本进行 Galectin-3 的检测。结果 67 例甲状腺癌中 59 例表达阳性,阳性率 88.1%,阳性细胞弥漫性分布,其中,甲状腺滤泡癌 22 例(91.7%)、乳头状癌 24 例(88.9%)、髓样癌 10 例(83.3%)、未分化癌 3 例(75.0%)阳性。13 例甲状腺乳头状增生中 Galectin-3 表达全部阴性。19 例腺瘤仅 3 例呈弱阳性(15.8%),阳性细胞呈小灶性分布。良、恶性病变之间比较,差异有高度显著性( $P < 0.01$ )。甲状腺癌各组织学类型之间比较,差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。结论 Galectin-3 可有效地区别良、恶性甲状腺病变,可作为甲状腺肿瘤的鉴别诊断标志。 [中国普通外科杂志,2007,16(1):51-54]

**关键词:** 甲状腺肿瘤; 蛋白质 Galectin-3; 诊断,鉴别

**中图分类号:** R736.1 **文献标识码:** A

## The expression of Galectin-3 in benign and malignant thyroid lesions

WANG Yi

(Department of General Surgery, Heze Municipal Hospital, Heze, Shandong 274031, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the expression of Galectin-3 in thyroid lesions and its value in differentiating benign from malignant lesions. **Methods** Galectin-3 protein expression in 99 cases of thyroid lesions was studied by streptavidin/peroxidase (SP) immunohistochemistry technique. **Results** Fifty-nine of the 67 (88.1%) cases of thyroid carcinomas (22/24 follicular carcinomas, 24/27 papillary carcinomas, 10/12 medullary carcinomas and 3/4 anaplastic carcinomas) showed cytoplasmic immunohistochemical staining of Galectin-3, which was diffuse. As to the group of adenomas ( $n = 19$ ), only 3 cases were focally and weakly positive. There was no Galectin-3 expression in 13 cases of thyroid papillary hyperplasia. There was significant difference between the expression of Galectin-3 in malignant thyroid tumors and that in benign lesions ( $P < 0.01$ ), and no difference between the four histological types of thyroid cancer ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Galectin-3 may be useful in the diagnosis of thyroid carcinomas, and it can be regarded as a valuable molecular marker to distinguish benign from malignant lesions.

[Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(1):51-54]

**Key words:** Thyroid Neoplasms/diag; Galectin-3 Protein

**CLC number:** R736.1 **Document code:** A

甲状腺癌是临床上常见的一种恶性肿瘤,在病理诊断中对甲状腺滤泡性腺瘤和滤泡性癌的鉴别有时较为困难,需要病理医生多取材、多切片。另外由于在组织取材、包埋、切片过程中造成的假包膜侵犯、假血管侵犯,给病理诊断带来诸多不便。

冷冻切片在鉴别甲状腺良性乳头状增生和乳头状癌时也易产生误诊。本研究旨在探讨 Galectin-3 对鉴别甲状腺良、恶性病变的价值,为甲状腺肿瘤的早期诊断及鉴别诊断提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本

收集山东省菏泽市立医院 1990—2003 年间手术切除的甲状腺肿瘤组织石蜡包埋标本,所有

收稿日期:2006-01-20; 修订日期:2006-05-09。

**作者简介:**王侑,男,山东菏泽人,山东省菏泽市立医院副主任医师,主要从事肿瘤诊断与治疗方面的研究。

**通讯作者:**王侑 E-mail:wy-br@sina.com。

标本均经 10% 福尔马林固定、常规包埋,切片厚 4~5 $\mu\text{m}$ ,分别作 HE 和免疫组化染色。其中甲状腺癌 67 例,腺瘤 19 例,结节性甲状腺肿(结甲)伴乳头状增生 13 例。按 WHO 组织学分类:甲状腺滤泡癌 24 例,乳头状癌 27 例,髓样癌 12 例,未分化癌 4 例。

### 1.2 免疫组织化学检测方法

采用 SP 法,鼠抗人单克隆抗体 Galectin-3 购自上海长岛抗体诊断试剂有限公司,操作按说明书进行。

### 1.3 阳性判断标准

Galectin-3 肿瘤细胞胞质内出现棕黄色颗粒为阳性细胞,阳性细胞 10%~25% 为弱阳性(+),阳性细胞 26%~50% 为中度阳性(++),阳性细胞 >50% 为强阳性(+++)。

### 1.4 统计学处理

实验数据经 PEMS3.1 处理,结果以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

Galectin-3 在 13 例结甲伴乳头状增生中不表达(图 1)。67 例甲状腺癌中 59 例表达阳性,阳性率 88.1%,阳性细胞弥漫性分布,多为中~强阳性表达(图 2,3),其中,甲状腺滤泡癌表达率为 91.7% (22/24)、乳头状癌表达率为 88.9% (24/27)、髓样癌表达率为 83.3% (10/12)、未分化癌表达率为 75.0% (3/4)。19 例腺瘤 3 例弱阳性表达(15.8%),阳性细胞呈小灶性分布(图 4)。

经  $\chi^2$  检验,良性病变(腺瘤+甲状腺乳头状增生)与恶性病变比较,差异有高度显著性( $P < 0.01$ )。滤泡性腺瘤与滤泡性癌比较差异有高度显著性( $P < 0.01$ )。甲状腺乳头状癌与乳头状增生比较,差异均有高度显著性( $P < 0.01$ )。甲状腺癌各组织学类型之间比较,差异无显著性意义( $P > 0.05$ )(表 1)。

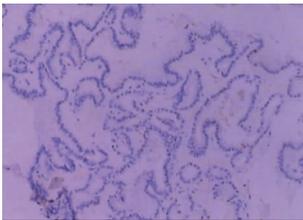


图 1 结节性甲状腺肿伴乳头状增生 Galectin-3 阴性(SP $\times$ 100)

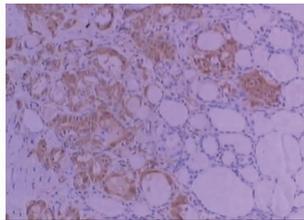


图 2 甲状腺滤泡癌 Galectin-3 强阳性(SP $\times$ 100)

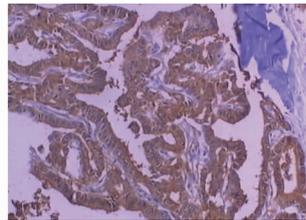


图 3 甲状腺乳头状癌 Galectin-3 强阳性(SP $\times$ 400)

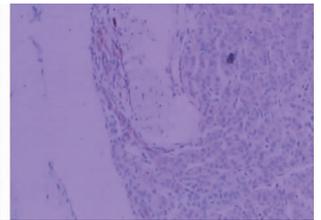


图 4 甲状腺滤泡性腺瘤 Galectin-3 呈小灶性弱阳性(SP $\times$ 100)

表 1 甲状腺病变中 Galectin-3 的表达

组织类型	n	Galectin-3 (%)	
		(+)	(-)
甲状腺癌	67	59(88.1)	8
滤泡癌	24	22(91.7)	2 <sup>2)</sup>
乳头状癌	27	24(88.9)	3 <sup>3)</sup>
髓样癌	12	10(83.3)	2
未分化癌	4	3(75)	1
甲状腺腺瘤	19	3(15.8)	16 <sup>1)</sup>
结甲伴乳头状增生	13	0(0.0)	13 <sup>1)</sup>

注:1)与甲状腺腺瘤比较, $\chi^2 = 53.879, P < 0.01$ ;2)与甲状腺滤泡癌比较, $\chi^2 = 33.013, P < 0.01$ ;3)与结甲伴乳头状增生比较, $\chi^2 = 24.994, P < 0.01$ 。

## 3 讨论

甲状腺良、恶性病变的形态学特征经常有相似之处,都可出现滤泡和乳头状结构,尤其是甲状腺滤泡癌,其滤泡结构分化可以非常好,以至于与正常甲状腺的滤泡几乎无法区分。肿瘤的

包膜浸润,血管侵犯以及甲状腺外的转移是滤泡癌的诊断要点,但在实际工作中,由于病理医生掌握标准不同,常常造成误诊。尽管有描述详细的形态学特征,不同病理医生之间的诊断符合率仍有很大差异,因此极需要寻找一些辅助手段协助诊断。

许多学者应用各种抗体在甲状腺肿瘤的诊断和鉴别诊断中做了研究,但还没有取得十分确定的结论。甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子只能确定是甲状腺起源的肿瘤,对良、恶性鉴别没有作用。有报道<sup>[1]</sup>CK19 是诊断甲状腺乳头状癌比较有效的辅助手段,p27 及 Ki-67 对鉴别良恶性甲状腺滤泡性肿瘤有重要价值<sup>[2]</sup>。目前除降钙素对甲状腺髓样癌较为特异外,尚缺乏对甲状腺癌各组织类型特异并确切的标记物。

Galectin 家族是一种内源性凝集素,存在于多种组织细胞的胞核、胞浆、胞膜上及细胞间,与含  $\beta$ -半乳糖苷残基的糖结合物具有很高的亲和力,在细胞与细胞、细胞与基质之间起特异性黏附分子作用,现已报道十余种<sup>[3]</sup>,其中以 Galectin-3 应用最广。Galectin-3 的分子量约 31 kDa,它包括三个独特的结构区:(1)一个含 12 个氨基酸的短-NH<sub>2</sub>末端,控制着它的靶细胞;(2)一个富有甘氨酸、酪氨酸和脯氨酸的重复、连续的胶原样物质,作为基质金属蛋白酶的底物;(3)COOH-末端区,为一个环绕着碳水化合物结合位点的球形结构<sup>[4]</sup>。Galectin-3 含有 4 个与 bcl-2 基因一样的氨基酸组合,而这些组合正是 bcl-2 抗细胞凋亡作用的关键部位<sup>[5]</sup>。很多甘氨酸结合物,包括 IgE、层黏蛋白、溶酶体相关黏膜蛋白、Mac-2 结合蛋白、癌胚抗原和黏蛋白等,被认为是 Galectin-3 的配体,因而该分子具有多种生物学功能<sup>[6]</sup>。体外研究表明它与细胞生长及分化有关,因而促进肿瘤发生、转移,包括血管生成、前体 RNA 剪接和抑制细胞凋亡的作用<sup>[4,6-8]</sup>。不同肿瘤中 Galectin-3 的表达有所不同,肝癌、胃癌、前列腺癌和中枢神经系统肿瘤中发现 Galectin-3 过表达,而在卵巢癌、子宫内膜癌及乳腺癌中的调控降低<sup>[4,9]</sup>。

目前 Galectin-3 在甲状腺肿瘤中表达的研究只局限于某一组织学类型,在甲状腺细针穿刺细胞学检查中应用较多<sup>[10]</sup>。Saggiorato 等<sup>[11]</sup>认为 Galectin-3 表达可作为术前诊断甲状腺微小浸润型滤泡癌有效的生物学标记。Cvejic 等<sup>[12]</sup>发现甲状腺髓样癌中, Galectin-3 染色强度及敏感性从临床 II 期(局限于甲状腺内)到 III 期(局部淋巴结转移)逐渐增高,提示 Galectin-3 与疾病进展密切相关,可能为淋巴结扩散的指征。

虽然有报道<sup>[13]</sup> Galectin-3 在甲状腺滤泡性腺瘤中有较高的表达率(45%),但阳性强度大多为低~中度,少数仅为局灶性阳性。本研究结果表明,甲状腺癌的 Galectin-3 阳性表达率显著高于良性病变(腺瘤+乳头状增生)( $P < 0.01$ ),并且呈中度及强阳性表达,与多数报道一致<sup>[14,15]</sup>,表明 Galectin-3 的表达情况对鉴别滤泡性癌与腺瘤及良、恶性乳头具有重要的参考价值。Galectin-3 在甲状腺癌各组织学类型之间比较,差异无显著性意义,与陈云等<sup>[16]</sup>的结果有所不同。

部分滤泡性腺瘤中灶性滤泡细胞 Galectin-3

阳性反应,提示存在着灶性细胞的恶性转化。在看似良性的甲状腺腺瘤中如出现 Galectin-3 阳性反应,强度在中度以上,应视为具有恶变为甲状腺癌潜能的高危病变,并多取材进一步证实。

有文献报道<sup>[17]</sup>运用癌胚抗原、降钙素和 Galectin-3 可有效地区分甲状腺组织中的实性细胞巢和 C 细胞。因为正常和增生的 C 细胞不表达 Galectin-3,因此 Galectin-3 可鉴别良、恶性 C 细胞。在甲状腺髓样癌中也检测到 Galectin-3 的表达,说明其表达不止是针对甲状腺滤泡细胞特异,对不同组织学起源的 C 细胞也有反应。

#### 参考文献:

- [1] Shin E, Chung WY, Yang WI, *et al.* RET/PTC and CK19 expression in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic correlation [J]. *J Korean Med Sci*, 2005, 20(1):98-104.
- [2] 郭贵龙,姚榛祥. p27 及 Ki-67 对鉴别良、恶性甲状腺滤泡状肿瘤的价值 [J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(5):289-292.
- [3] Yang RY, Hsu DK, Yu L, *et al.* Cell cycle regulation by galectin-12, a new member of the galectin superfamily [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(23):20252-20260.
- [4] Honjo Y, Inohara H, Akahani S, *et al.* Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(12):4635-4640.
- [5] Takenaka Y, Fukumori T, Yoshii T, *et al.* Nuclear export of phosphorylated galectin-3 regulates its antiapoptotic activity in response to chemotherapeutic drugs [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(10):4395-4406.
- [6] Mazurek N, Conklin J, Byrd JC, *et al.* Phosphorylation of the beta-galactoside-binding protein galectin-3 modulates binding to its ligands [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(46):36311-36315.
- [7] Kim HR, Lin HM, Biliran H, *et al.* Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(16):4148-4154.
- [8] Song YK, Billiar TR, Lee YJ. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: involvement of nitric oxide [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(3):1069-1075.
- [9] Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, *et al.* Down-regulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(3):661-668.
- [10] Inohara H, Honjo Y, Yoshii T, *et al.* Expression of galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms [J]. *Cancer*, 1999, 85(11):2475-2484.
- [11] Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, *et al.* Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,

- 2001, 86(11):5152-5158.
- [12] Cvejic D, Savin S, Golubovic S, *et al.* Galectin-3 and carcinoembryonic antigen expression in medullary thyroid carcinoma: possible relation to tumor progression [J]. *Histopathology*, 2000, 37(6):530-535.
- [13] Martins L, Matsuo SE, Ebina KN, *et al.* Galectin-3 messenger ribonucleic acid and protein are expressed in benign thyroid tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(10):4806-4810.
- [14] 滕晓东, 王丽君, 姚洪田, 等. 细胞角蛋白19、galectin-3、HBME-1在甲状腺病变上的表达及鉴别诊断意义[J]. *中华病理学杂志*, 2004, 33(3):212-216.
- [15] Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, *et al.* Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors [J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(1):48-57.
- [16] 陈云, 朱明华, 周晓军, 等. 甲状腺转录因子-1在滤泡源性甲状腺肿瘤中的表达及其与RET等3种基因表达的相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(4):257-261.
- [17] Faggiano A, Talbot M, Baudin E, *et al.* Differential expression of galectin 3 in solid cell nests and C cells of human thyroid [J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(2):142-143.

文章编号:1005-6947(2007)01-0054-01

· 病案报告 ·

## 甲状腺髓样癌合并甲亢误诊2例

屈志钢

(河北邯郸峰峰集团总医院 外三科, 河北 邯郸 056200)

**关键词:** 甲状腺功能亢进症; 甲状腺肿瘤/继发性; 病例报告

**中图分类号:** R736.1

**文献标识码:** D

### 1 病例报告

例1 女, 30岁。因“颈部增粗伴食欲亢进, 心悸、多汗、手颤5年”入院, 否认家族性甲状腺肿瘤病史。查: 甲状腺II度肿大, 于左叶甲状腺上极似可触及一肿物, 边界不清, 甲状腺上极可闻及血管杂音  $T_3$  7.72nmol/L,  $T_4$  4260nmol/L, TSH < 0.01IU/ml, TAG 3982 $\mu$ g/L, TMG > 600IU/ml。甲状腺B超: 双叶甲状腺增大, 血流信号增强, 伴左叶实质性肿物, 并回声不均质, 术前血钙 1.99mmol/L。诊断: 结节性甲状腺肿继发甲状腺功能亢进, 行甲亢术前准备后手术治疗, 术中探查发现双叶上极均触及小结节, 质脆, 无包膜, 气管旁见肿大淋巴结, 术中探大部切除之甲状腺送冷冻病理示甲状腺髓样癌, 遂行双叶甲状腺全切除并肿大淋巴结清扫。术后病理示双叶甲状腺癌伴甲亢, 淋巴结癌转移(6/10)。术后查CT示左肾上腺增生, 血钙与术

前无明显变化, 低于正常值, 术后CEA26.54ng/ml(术前未查)。术后行甲状腺素片替代治疗, 2个月后复查颈部无肿大淋巴结及甲亢症状, 随访半年仍健在。

例2 53岁。已婚, 因“颈部增粗伴多汗消瘦, 大便次数多2年, 伴吞咽困难2个月”入院, 否认家族性甲状腺肿瘤病史。体查: 甲状腺II度肿大, 于左叶甲状腺触及约2.5cm×2cm肿物, 质韧, 随吞咽上下活动, 甲状腺上极闻及血管杂音  $T_3$  3.78nmol/L,  $T_4$  175.8nmol/L, TGA < 10 $\mu$ g/L, TMG < 12.59IU/ml。术前B超示甲状腺双叶增大并左叶实质性肿物, 回声不均。血钙 2.02mmol/L。术前诊断为结节性甲状腺肿继发甲亢。行手术治疗, 术中探查双叶甲状腺肿大, 于左叶及峡部可及肿物, 质脆无包膜, 与周围粘连, 切除后送冷冻病理示甲状腺髓样癌, 遂行甲状腺近全切除术(仅保留右叶上极)及左侧淋巴结清扫术, 术后病理示双叶甲状腺髓样癌伴甲亢, 术后查肾上腺CT无增生, 术后血钙与术前无明显变化略低于正常值, 术后CEA值28.69ng/ml(术前未查)。术后行甲状腺素片替代治疗, 1个月后复查未见颈部肿大淋巴结, 后失访。

### 2 讨论

甲状腺髓样癌(MTC)是来源于滤泡旁细胞(C细胞, 降钙素细胞)的恶性肿瘤, 系甲状腺癌中少见的病理类型, 约3% - 10%。病理学家将其归入神经内分泌肿瘤, 即APUD肿瘤, 可分泌降钙素、促肾上腺皮质激素和癌胚抗原(CEA)多种活性物质, 较多发生原发双侧癌(1/4 ~ 1/3), 分散发型(SMTC)和家族型(FMTC), 其中FMTC属多发性神经内分泌瘤(MEN)的一部分。MTC临床表现可有心动、颜面潮红, 顽固性腹泻, 类癌综合征, 可与原发甲亢部分症状相混淆。

本文2例术前均误诊, 原因为: (1)本地区山区, 地方性甲状腺肿及原发性甲亢病例较多, 依据惯性思维诊断为结甲继发甲亢, 属于经验主义错误; (2)对MTC重视不足, 满足于甲亢典型症状, 忽视了MTC亦可出现部分相同症状, 如果术前查肾上腺CT或监测血钙及CEA可能有助MTC的诊断; (3)术前行细针穿刺细胞学检查(FNAC)。FNAC检查损伤小, 可重复使用, 诊断率高, 有人认为是目前甲状腺疾病确诊率最高的一种检查方法, 但应在术前碘剂准备充分后进行。

**收稿日期:** 2006-08-22。

**作者简介:** 屈志钢, 男, 河北邯郸人, 河北邯郸峰峰集团总医院主治医师, 主要从事乳腺癌方面的研究。

**通讯作者:** 屈志钢 E-mail: qujiahang

@163.com。