



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.008
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.008
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(11):1462-1470.

· 专题研究 ·

BRAF^{V600E} 突变蛋白及 β -catenin、cyclin D1 在 cN0 期甲状腺微小乳头状癌中的表达及意义

宋创业¹, 孟艳林², 刘冰¹, 刘攀云³, 李伟⁴, 严丽⁵, 李晓武¹, 苗建军¹, 尚培中¹

(中国人民解放军陆军第八十一集团军医院 1. 普通外科 2. 疾病预防控制科 3. 内分泌科 4. 病理科, 河北 张家口 075000; 5. 河北医科大学第二医院 腺体外科, 河北 石家庄 050000)

摘要

背景与目的: 虽然甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 进展缓慢, 但仍常伴有颈部淋巴结转移。有研究提示, BRAF^{V600E} 突变及 Wnt/ β -catenin 信号通路中相关蛋白表达异常, 可能与 PTMC 发生发展、颈部淋巴结转移有关。因此, 本研究进一步探讨临床淋巴结阴性 (cN0) PTMC 病变组织中 BRAF^{V600E} 突变及 β -catenin、cyclin D1 表达及意义。

方法: 收集 2018 年 3 月—2021 年 9 月 120 例确诊为 cN0 期 PTMC 患者的手术标本及临床病理资料, 用免疫组化法检测 BRAF^{V600E} 突变及 β -catenin、cyclin D1 蛋白在标本中的表达, 并分析其与患者临床病理特征的关系。

结果: BRAF^{V600E} 突变蛋白、 β -catenin、cyclin D1 蛋白表达阳性率在 PTMC 组织中阳性表达均明显高于癌旁组织 (70% vs. 31.7%、35.8% vs. 20.8%、57.5% vs. 34.2%, 均 $P < 0.05$)。cyclin D1 蛋白阳性表达与肿瘤直径有关, BRAF^{V600E} 突变蛋白阳性表达与病灶数目有关, BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1 蛋白阳性表达均与中央区淋巴结转移有关 (均 $P < 0.05$)。

结论: cN0 期 PTMC 组织中 BRAF^{V600E} 突变及 β -catenin、cyclin D1 蛋白表达明显增强, 它们的表达可能是 PTMC 进展及中央区淋巴结转移的重要原因。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 淋巴转移

中图分类号: R736.1

Expressions of BRAF^{V600E} mutant protein, β -catenin and cyclin D1 in cN0 papillary thyroid microcarcinoma and the significance

SONG Chuangye¹, MENG Yanlin², LIU Bing¹, LIU Panyun³, LI Wei⁴, YAN Li⁵, LI Xiaowu¹, MIAO Jianjun¹, SHANG Peizhong¹

(1. Department of General Surgery 2. Department of Disease Prevention and Control 3. Department of Endocrinology 4. Department of Pathology, the 81st Group Military Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Zhangjiakou, 075000, China; 5. Department of Gland Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China)

Abstract

Background and Aims: Although the progression of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is

基金项目: 河北省张家口市科学技术局重点研发计划资助项目 (1921125H)。

收稿日期: 2021-11-23; **修订日期:** 2022-10-21。

作者简介: 宋创业, 中国人民解放军陆军第八十一集团军医院副主任医师, 主要从事甲状腺、乳腺外科疾病诊治方面的研究。

通信作者: 孟艳林, Email: scy251@163.com

relatively slow, cervical lymph node metastasis is still present. The previous study suggested that the BRAF^{V600E} mutation and the abnormal expressions of relevant proteins of the Wnt/β-catenin signaling pathway may be associated with the occurrence and development and cervical lymph node metastasis of PTMC. Therefore, this study was conducted to investigate further the BRAF^{V600E} mutation and the expressions of β-catenin and cyclin D1 in the clinically node-negative (cN0) PTMC tissue and the significance.

Methods: The surgical specimens and clinicopathologic data of 120 patients with confirmed cN0 PTMC from March 2018 to September 2021 were collected. The BRAF^{V600E} mutation and expression levels of β-catenin and cyclin D1 in the tissue samples were determined by immunohistochemical staining, and their relations with the clinicopathologic characteristics of patients were analyzed.

Results: The favorable expression rates of BRAF^{V600E} mutant protein, β-catenin, and cyclin D1 in PTMC tissue were significantly higher than those in tumor-adjacent tissue (70% vs. 31.7%, 35.8% vs. 20.8%, 57.5% vs. 34.2%, all $P < 0.05$). Positive expression of cyclin D1 protein was significantly related to tumor diameter, positive expression of BRAF^{V600E} mutant protein was significantly associated with the number of lesions, and positive expressions of BRAF^{V600E} mutant protein, β-catenin, and cyclin D1 were all mainly related to central lymph node metastasis (all $P < 0.05$).

Conclusion: BRAF^{V600E} mutation, β-catenin, and cyclin D1 expressions are significantly enhanced in cN0 PTMC tissue. Their expressions may be the essential reason for the progression and central lymph node metastasis of PTMC.

Key words Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; Lymphatic Metastasis

CLC number: R736.1

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 发病率逐年递增^[1]。在临床常见的 4 种组织病理学分型中, 甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 最为多发, 约占全部 TC 的 60%~70%^[2]。绝大多数 PTC 进展缓慢、恶性度低、预后良好, 但有少数患者仍可并发淋巴结或远处脏器转移, 是造成患者术后复发、生存质量下降的重要原因^[3-5], 此类患者放射性碘治疗无效, 预后较差^[6]。临床上把肿瘤直径 ≤ 1 cm 的 PTC 定义为甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)^[7-8], 虽生长缓慢, 但常伴有颈部淋巴结转移^[9], 对于术前查体及影像学检查未发现颈淋巴结转移 (cN0) 的 PTMC 患者, 常规行预防性中央区淋巴结清扫, 可以清除潜在的转移淋巴结, 手术更加彻底并能降低再手术的发生率, 但同时可导致神经损伤、乳糜漏、甲状旁腺功能减退等手术并发症的增加。有学者^[10-11]认为, BRAF^{V600E} 突变及 Wnt/β-catenin 信号通路中相关蛋白表达异常, 可能与 PTMC 发生发展、颈部淋巴结转移有关。本研究为进一步探讨 cN0 期 PTMC 中

BRAF^{V600E} 突变及 β-catenin、cyclin D1 蛋白表达情况与 PTMC 的发生发展及中央区淋巴结转移的相关性, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 3 月—2021 年 9 月收治经手术治疗的 cN0 期 PTMC 患者 120 例, 留取癌灶组织、癌旁组织及淋巴结标本, 癌旁组织取自距癌灶边缘 2 cm 以上的正常甲状腺组织, 淋巴结为中央区 (VI 区) 组织。其中男 31 例, 女 89 例; 年龄 23~76 岁, 平均年龄 (53.5 ± 12.7) 岁, 病变位于甲状腺左叶 36 例, 右叶 69 例, 双叶均有病变 15 例。手术方式: 甲状腺全切+双侧中央区淋巴结清扫术 15 例, 甲状腺全切+患侧中央区淋巴结清扫术 37 例, 甲状腺腺叶、峡部切除+患侧中央区淋巴结清扫术 68 例。纳入标准: (1) 首次就诊; (2) 术前查体、B 超、CT 等影像学检查未发现淋巴结转移 (cN0 期); (3) 行甲状腺切除术及 pCLND; (4) 切除

甲状腺组织经病理证实为PTMC；(5)手术前后相关实验室检查结果无缺失。排除标准：(1)非原发病变；(2)既往有PTMC手术治疗史；(3)合并其他恶性肿瘤；(4)伴有血液、免疫系统缺陷性疾病；(5)急慢性感染或近期应用免疫抑制剂等相关治疗药物。

1.2 试剂与设备

Ventana全自动免疫组化染色仪(美国Ventana公司)；兔单克隆阴性质控抗体、鼠单克隆抗体试剂、OptiView IHC检测试剂盒及扩增试剂盒(美国Roche公司)；兔抗人 β -catenin、cyclin D1多克隆抗体(美国Santa Cruz公司)；BenchMarkXT全自动切片染色机(美国Ventana公司)。

1.3 方法

1.3.1 BRAF^{V600E}蛋白检测 采用Ventana全自动免疫组化染色仪对标本进行免疫组化染色，检测BRAF^{V600E}蛋白的表达情况。取组织样本用4%中性甲醛固定，常规取材、脱水、石蜡包埋，进行4 μ m切片。依据Ventana全自动染色说明书进行实验操作，苏木精染色5 min后，显微镜下观察染色。结果判定：BRAF^{V600E}阳性定位于细胞质，100倍镜下随机计数5个视野，根据细胞着色强度及阳性细胞占整张切片同类型细胞的百分比进行分级。分别采用双盲评分法及阳性细胞所占同型细胞的百分比进行评分。细胞着色强度评分标准：0分：无着色；1分：淡黄色；2分：棕黄色；3分：棕褐色。阳性细胞所占百分比评分标准：1分：阳性细胞 $\leq 10\%$ ；2分：阳性细胞占11%~49%；3分：阳性细胞占50%~79%；4分：阳性细胞占比 $\geq 80\%$ 。结果判定标准：将两种评分相乘进行总体评分：0~4分为低表达，定义为阴性；5~12分为高表达，定义为阳性。

1.3.2 β -catenin、cyclin D1蛋白检测 取液氮冻存的PTMC组织和癌旁组织放入预冷4%多聚甲醛固定24 h、制成石蜡切片，10%山羊血清室温封闭1 h，分别滴加 β -catenin、cyclin D1抗体4 $^{\circ}$ C孵育过夜，次日蒸馏水漂洗3次，滴加二抗复合物室温孵育1 h，二氨基联苯胺显色，苏木精复染或不复染，脱水、透明、封片，显微镜观察并摄片。结果判定： β -catenin主要定位于细胞质，而cyclin D1定位于细胞核。染色阳性是指细胞核淡黄色至棕褐色着色，仅胞质染色视为阴性。综合判断高倍镜下

阳性细胞百分率和染色强度评分。按染色强度评分：无着色为0分，淡黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为3分。按阳性细胞百分率评分：高倍镜下随机选取5个视野取阳性细胞数之平均数为该例阳性细胞数结果，阳性细胞数 $\leq 5\%$ 为0分，6%~25%为1分，26%~50%为2分，51%~75%为3分， $>75\%$ 为4分。两项得分结果相乘：0~4分为低表达，定义为阴性；5~12分为高表达，定义为阳性。

1.4 统计学处理

采用IBM SPSS 23.0软件包进行统计分析，计数资料以例数表示，数据资料采用 χ^2 检验分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组样本中BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1蛋白表达情况

检测结果显示：BRAF^{V600E}蛋白定位于PTMC细胞质，在PTMC组织中呈阳性表达，在癌旁组织中呈阴性表达； β -catenin蛋白主要表达于PTMC细胞质中，部分癌旁组织细胞核内也可见表达；cyclin D1蛋白主要表达于PTMC细胞核内，在癌旁组织中呈阴性表达(图1)。

2.2 两组样本中BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1蛋白表达比较

在PTMC组织中BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1蛋白呈高表达，阳性表达率分别为70%、35.8%、57.5%，在癌旁组织中的阳性表达率分别为31.7%、20.8%、34.2%，差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.3 BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1蛋白表达与PTMC临床病理特征的关系

PTMC组织中，BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1蛋白阳性表达与性别、年龄无关(均 $P > 0.05$)；cyclin D1蛋白阳性表达与肿瘤直径有关，BRAF^{V600E}蛋白阳性表达与病灶数目有关，差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)；而BRAF^{V600E}、 β -catenin蛋白表达阳性率与肿瘤直径无关(均 $P > 0.05$)； β -catenin、cyclin D1蛋白表达阳性率与病灶数目无关(均 $P > 0.05$)；BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1蛋白阳性表达均与颈部中央区淋巴结转移有关(均 $P < 0.05$)(表2)。

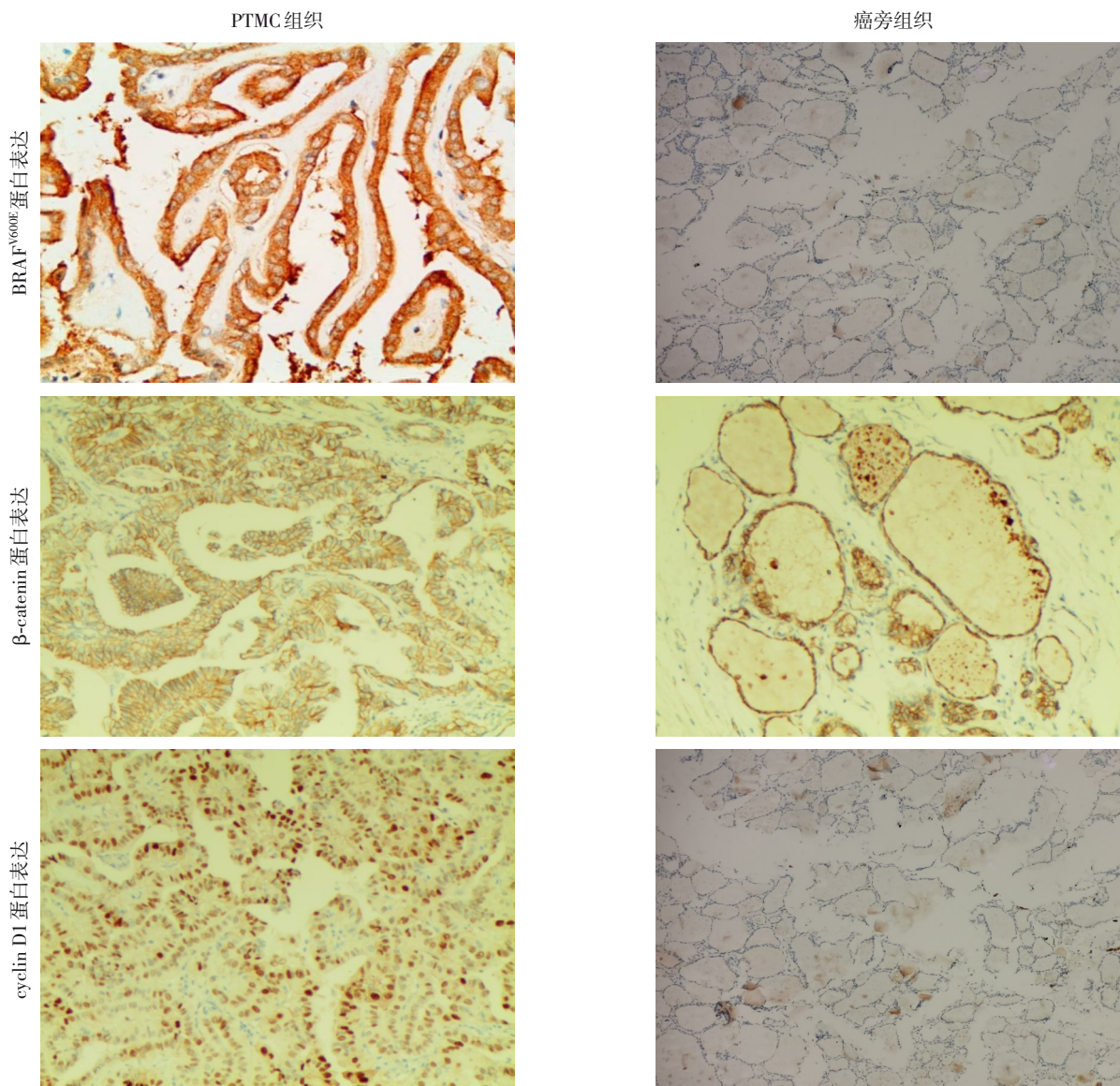


图 1 免疫组化检测 (×100)

Figure 1 Immunohistochemical staining (×100)

表 1 PTMC 和癌旁组织中 BRAF^{V600E}、β-catenin、cyclin D1 蛋白表达比较

Table 1 Comparison of BRAF^{V600E}, β-catenin and cyclin D1 protein expression in PTMC and paracancer tissues

组织类型	BRAF ^{V600E}		β-catenin		cyclin D1	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
PTMC 组织	84(70.0)	36(30.0)	43(35.8)	77(64.2)	69(57.5)	51(42.5)
癌旁组织	38(31.7)	82(68.3)	25(20.8)	95(79.2)	41(34.2)	79(65.8)
χ^2	35.276		6.648		13.158	
<i>P</i>	<0.001		0.001		<0.001	

表2 BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1蛋白表达与PTMC临床病理特征的关系 [n (%)]Table 2 Relations of BRAF^{V600E}, β -catenin and cyclin D1 protein expressions with the clinicopathologic feature of PTMC [n(%)]

参数	n	BRAF ^{V600E}		χ^2	P	β -catenin		χ^2	P	cyclin D1		χ^2	P
		(+)	(-)			(+)	(-)			(+)	(-)		
性别													
男	31	20(64.5)	11(35.5)	0.599	0.439	13(41.9)	18(58.1)	0.677	0.411	22(70.9)	9(29.1)	3.102	0.078
女	89	64(71.9)	25(28.1)			30(33.7)	59(66.3)			47(52.8)	42(47.2)		
年龄(岁)													
<45	68	44(64.7)	24(35.3)	2.094	0.148	26(38.2)	42(61.8)	0.394	0.530	40(58.8)	28(41.2)	0.112	0.737
≥45	52	40(76.9)	12(23.1)			17(32.7)	35(67.3)			29(55.8)	23(44.2)		
肿瘤直径(mm)													
<5	52	33(63.5)	19(36.5)	1.868	0.172	18(34.6)	34(65.4)	0.059	0.808	39(75.0)	13(25.0)	11.500	0.001
≥5	68	51(75.0)	17(25.0)			25(36.8)	43(63.2)			30(44.1)	38(55.9)		
病灶数目													
单灶	84	65(77.4)	19(22.6)	7.264	0.007	28(33.3)	56(66.7)	0.761	0.383	49(58.3)	35(41.7)	0.080	0.778
多灶	36	19(52.8)	17(47.2)			15(41.7)	21(58.3)			20(55.6)	16(44.4)		
包膜侵犯													
无	88	58(65.9)	30(34.1)	2.630	0.105	29(32.9)	59(67.1)	1.189	0.275	50(56.8)	38(43.2)	0.063	0.802
有	32	26(81.3)	6(18.7)			14(43.8)	18(56.2)			19(59.4)	13(40.6)		
中央区淋巴结转移													
无	70	42(60.0)	28(40.0)	8.000	0.005	31(44.3)	39(55.7)	5.220	0.022	33(47.1)	37(52.9)	7.374	0.007
有	50	42(84.0)	8(16.0)			12(24.0)	38(76.0)			36(72.0)	14(28.0)		

3 讨论

TC是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,约占所有内分泌肿瘤的95%,占全身实体恶性肿瘤的1%^[12]。PTC是临床常见的TC病理分型,生长缓慢,多见于年轻女性,预后良好,被称为“良性癌症”^[13-14]。临床上把肿瘤直径≤1 cm的PTC称为PTMC,在我国每年新发PTC中约30%~40%的患者为PTMC,部分PTMC病变可呈现出高侵袭性生物学行为,而并非单纯的PTC早期病变,且常伴有中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM),CLNM发生率可高达30%以上^[15-16]。有学者^[17-20]认为,PTMC的发生、发展及转移可能与BRAF^{V600E}基因突变、Wnt/ β -catenin信号通路蛋白表达异常有关。

BRAF基因,即鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1),位于人类7号染色体上,编码RAF家族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,调节丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(motigen-activated protein kinase/extracellular regulated protein kinase, MAPK/ERK)信号通路,影响细胞的分裂和分化,是人类最重要的原癌基因之一^[21-22]。BRAF^{T1799A}点突变是最常

见的BRAF基因突变类型,是指第15位外显子第1799位脱氧核苷酸上的胸腺嘧啶(T)被替换为鸟嘌呤(A),导致蛋白质第600位的缬氨酸(V)被谷氨酸(E)所代替,即BRAF^{V600E}突变, BRAF^{V600E}突变可诱导肿瘤细胞的无限增殖和分化^[23]。有研究^[24]表明,PTC病变组织中BRAF^{V600E}突变率保持在较高水平,且有明显的增长趋势。另有学者^[25-26]认为, BRAF基因是PTC特异度较高的分子标志物。本研究检测结果显示, BRAF^{V600E}突变蛋白在PTMC组病变组织中阳性率高达70.0%,而在癌旁组织中阳性率为31.8% ($P<0.05$);亦证实BRAF^{V600E}突变在cNO期PTMC发生、进展及中央区淋巴结转移过程中起重要作用 ($P<0.05$)。

临床上对Wnt/ β -catenin信号通路研究较多且较深入, Wnt/ β -catenin信号通路也叫经典Wnt信号途径,具体过程是:当经典的Wnt信号通路被激活后,分泌到细胞外的Wnt与跨膜受体LRP5/6以及Fzd结合形成复合物并激活受体,进而激活胞内的Dishevelled蛋白(Dsh),导致糖原合成酶3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3, GSK-3)活性受到抑制使其从axin上脱落,阻止 β -catenin降解复合体(主要由APC、axin、GSK-3构成)的形成,故 β -catenin也不会被磷酸化和降解,使胞内 β -catenin

表达升高。当胞内 β -catenin 达到一定水平时, 游离 β -catenin 发生核转移, 与转录因子 TCF/LEF 结合, 形成转录激活复合体, 最终实现某些特定基因 (如 C-myc、cyclin D1、MMP-7、CD44、survivin、PPAR- γ 、生长因子等) 表达的增强或减弱。Wnt/ β -catenin 信号通路在肿瘤发生、发展及转移的过程中起着重要作用, 亦是细胞生长增殖调控的关键途径^[27-28]。cyclin D1 是 Wnt 信号转导通路中重要的靶基因, 在多种肿瘤中 cyclin D1 过表达, β -catenin 的异常表达均和 Wnt 突变有密切联系。有研究^[29-31]证实, Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活在多种肿瘤的发生、发展、转移过程中起重要作用, 且恶性肿瘤组织中 β -catenin、cyclin D1 蛋白阳性表达均显著高于癌旁组织, 其表达程度与淋巴结转移密切相关。本研究结果显示, 在 PTMC 组织中 BRAF^{V600E}、 β -catenin、cyclin D1 蛋白呈高表达, 阳性率均高于癌旁组织, 分别为 70%、35.8%、57.5%, 组间对比具有统计学差异 ($P < 0.05$), 且 β -catenin、cyclin D1 蛋白表达阳性与颈部中央区淋巴结转移密切相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 故二者可能促进了 PTMC 患者发生发展及中央区淋巴结转移, 提示 β -catenin、cyclin D1 蛋白异常表达, 可作为 cN0 期 PTMC 可靠标志物。

本研究纳入的 120 例 PTMC 患者病理资料中, BRAF^{V600E} 表达阳性率 70.0% 与汪杰等^[32]报道的 29%~83% 基本一致。Zheng 等^[33]研究发现, PTMC 原发病灶和转移的淋巴结中常检测出 BRAF^{V600E} 突变。姬巍等^[34]研究结果显示, BRAF^{V600E} 突变型 PTMC 的组织侵袭力强, 容易侵犯甲状腺周围组织, 临床病理分期高; 肿瘤多灶、中央区淋巴结转移的 PTMC 患者, BRAF^{V600E} 突变率更高。本研究中 cyclin D1 蛋白阳性表达率为 57.5%, 肿瘤直径 ≥ 5 mm、中央区淋巴结转移的 PTMC 与 cyclin D1 表达明显相关 ($P < 0.05$)。BRAF^{V600E} 基因突变者 PTMC 组织中 cyclin D1 呈高表达, cyclin D1 表达上调与 BRAF^{V600E} 基因突变呈正相关, 可作为 PTMC 临床病理诊断的重要辅助指标, 亦可作为评估 PTMC 侵袭能力、淋巴结转移、手术方式、术后放射性碘治疗及内分泌治疗的重要参数。

综上所述, cN0 期 PTMC 组织中 BRAF^{V600E} 突变及 β -catenin、cyclin D1 蛋白表达明显增强; BRAF^{V600E} 突变及 β -catenin、cyclin D1 蛋白高表达促

进了 PTMC 的发生发展及中央区淋巴结转移。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 杜佳, 刘真真, 朱慧琪. miR-374、miR-451、miR-150 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2):204-207. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2022.02.007.
Du J, Liu ZZ, Zhu HQ. Expression and clinical significance of miR-374, miR-451, and miR-150 in papillary thyroid carcinoma tissues[J]. The Practical Journal of Cancer, 2022, 37(2):204-207. doi:10.3969/j.issn.1001-5930.2022.02.007.
- [2] 宋创业, 孟艳林, 刘冰, 等. 中性粒细胞淋巴细胞计数比值和血小板淋巴细胞计数比值与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(9):944-948. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20200509-00434.
Song CY, Meng YL, Liu B, et al. Correlation analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and central cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(9):944-948. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20200509-00434.
- [3] 叶丹, 章佳波, 姚玲莉, 等. CyclinD1、p27 表达与甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移超声特征的关系[J]. 临床荟萃, 2021, 36(3):262-265. doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2021.03.015.
Ye D, Zhang JB, Yao LL, et al. Relations between the expression of cyclin D1, p27 and the ultrasonographic features of central lymph node metastasis in the PTMC[J]. Clinical Focus, 2021, 36(3):262-265. doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2021.03.015.
- [4] 张霖雷, 付延英, 申伟, 等. 微小 RNA-221 对甲状腺癌细胞侵袭能力的影响及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(5):829-831. doi:10.3760/cma.j.cn421213-20200608-01193.
Zhang LL, Fu YY, Shen W, et al. Effect of microRNA-221 on invasion ability of thyroid cancer cells and mechanism[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2021, 38(5): 829-831. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20200608-01193.
- [5] 林钦, 张丽婷, 吴文艺, 等. 特异性核基质结合区结合蛋白 1 和微小 RNA-495-3P 在甲状腺乳头状癌侵袭和转移中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(1): 139-143. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20200520-01159.
Lin Q, Zhang LT, Wu WY, et al. Roles of special adenine-thymine-rich-binding rich sequence binding protein-1 and microRNA-495-3P in invasion and metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2021, 38(1): 139-143. doi:10.3760/cma.j.cn421213-20200520-01159.
- [6] 严丽, 李清怀, 冀宏, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(6):663-667. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2017.06.011.
Yan L, Li QH, Ji H, et al. Expression and significance of Wnt/ β -

- catenin signal transduction pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Hebei Medical University, 2017, 38(6): 663-667. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2017.06.011.
- [7] 宋创业, 孟艳林, 刘攀云, 等. PTMC临床病理特征与CLNM相关性分析[J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2021, 37(12):6-10. doi:10.3969/j.issn.1673-1492.2021.12.002.
- Song CY, Meng YL, Liu PY, et al. Correlation analysis of clinicopathological characteristics of PTMC with CLNM[J]. Journal of Hebei North University: Natural Science Edition, 2021, 37(12):6-10. doi:10.3969/j.issn.1673-1492.2021.12.002.
- [8] 马霖杰, 王少新, 李永金, 等. 甲状腺微小乳头状癌合并 BRAFV600E 基因突变伴侧颈淋巴结转移相关危险因素分析[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(5):243-247. doi: 10.3969/j.issn. 1000-8179.2021.05.420.
- Ma LJ, Wang SX, Li YJ, et al. Risk factors for lateral cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma harboring BRAFV600E mutations[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2021, 48(5): 243-247. doi: 10.3969/j.issn. 1000-8179.2021.05.420.
- [9] 王张中, 袁育韬, 伊丹丹, 等. 甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的相关因素[J]. 中国临床研究, 2021, 34(6):802-805. doi: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.06.019.
- Wang ZZ, Yuan YT, Yi DD, et al. Related factors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2021, 34(6):802-805. doi: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.06.019.
- [10] 戴维德, 马娜, 王川予, 等. 超声引导细针穿刺标本 BRAF V600E 及 CyclinD1 联合检测对于甲状腺癌患者颈部淋巴结转移的预测价值[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(6):589-592. doi: 10.13753/j.issn.1007-6611.2017.06.017.
- Dai WD, Ma N, Wang CY, et al. Predictive value of combined detection of BRAF V600E and Cyclin D1 by ultrasound-guided fine needle aspiration for cervical lymph node metastasis in patients with thyroid carcinoma[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2017, 48(6): 589-592. doi: 10.13753/j.issn. 1007-6611.2017.06.017.
- [11] 常得丰, 徐忠庆, 李兰兰, 等. 甲状腺乳头状癌中微小肿瘤病毒-322、细胞周期蛋白 D1 的表达与肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 基因 V600E 突变的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(6): 1120-1123. doi:10.3760/cma.j.cn421213-20201203-01933.
- Chang DF, Xu ZQ, Li LL, et al. Relationship between expression of microtumor virus-322 and cyclin D1 in papillary thyroid carcinoma and mutation of B1 gene V600E of murine sarcoma filtering toxin[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2021, 38(6):1120-1123. doi:10.3760/cma.j.cn421213-20201203-01933.
- [12] 申伟, 赵苏远, 张珊珊, 等. 长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因靶向作用于微小 RNA-145 对甲状腺癌细胞侵袭的影响及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(2):323-326. doi:10.3760/cma.j.cn421213-20200608-01194.
- Shen W, Zhao SY, Zhang SS, et al. Effect and mechanism of long noncoding RNA taurine upregulated gene 1 targeting microRNA-145 on the invasion of thyroid cancer cells[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2021, 38(2): 323-326. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20200608-01194.
- [13] 刘永鹏, 黄赞, 李佳, 等. 甲状腺球蛋白与甲状腺微小乳头状癌的相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(1):56-60. doi: 10.3760/cma.j.cn.115807-20191009-00187.
- Liu YP, Huang Z, Li J, et al. Analysis of correlation between thyroglobulin and papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2021, 15(1):56-60. doi:10.3760/cma.j.cn.115807-20191009-00187.
- [14] Randle RW, Bushman NM, Orne J, et al. Papillary thyroid cancer: the good and bad of the good cancer[J]. Thyroid, 2017, 27(7):902-907. doi: 10.1089/thy.2016.0632.
- [15] Zhang WD, Dai L, Wang YC, et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach versus endoscopic thyroidectomy via areola approach for patients with unilateral papillary thyroid carcinoma: a retrospective study[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2021, 31(5): 550-553. doi: 10.1097/SLE.0000000000000932.
- [16] 宋创业, 严丽, 孟艳林, 等. BRAF V600E 突变在 cN0 期 PTMC 中央区淋巴结转移中的预测价值[J]. 中华普外科手术学杂志: 电子版, 2020, 14(6): 631-634. doi: 10.3877/cma.j.issn. 1674-3946.2020.06.027.
- Song CY, Yan L, Meng YL, et al. The predictive value of BRAFV600E mutation for central lymph node metastasis (CLNM) in patients with cN0 papillary thyroid microcarcinoma (PTMC)[J]. Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery: Electronic Edition, 2020, 14(6): 631-634. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2020.06.027.
- [17] Erickson LA, Chen BY. Papillary thyroid carcinoma BRAF immunopositivity[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(1):267-268. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.11.021.
- [18] 章美武, 吕淑懿, 范晓翔, 等. 甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移的相关危险因素[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2021, 18(6): 570-577. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2021.06.006.
- Zhang MW, Lu SY, Fan XX, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound: Electronic Edition, 2021, 18(6): 570-577. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2021.06.006.
- [19] 张洁, 冯艳红, 何秀丽, 等. 常规超声特征及 BRAFV600E 基因突变与甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的相关性[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(3): 184-188. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.006.
- Zhang J, Feng YH, He XL, et al. Correlation between conventional ultrasound features and BRAFV600E gene mutation and central lymph node metastasis in thyroid papillary carcinoma[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 36(3): 184-188. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2022.03.006.
- [20] 冯铨, 徐菲, 刘尧, 等. β -连环素蛋白预测分化型甲状腺癌转移的

- 价值[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3):296-300. doi:10.3969/j.issn.1674-4136.2021.03.020.
- Feng D, Xu F, Liu Y, et al. The value of β -catenin in predicting metastasis of differentiated thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2021, 13(3): 296-300. doi: 10.3969/j.issn.1674-4136.2021.03.020.
- [21] 郑海红, 谢伯剑, 朱优优, 等. BRAFV600E 基因检测在术前辅助细针穿刺细胞学诊断甲状腺微小乳头状癌中的意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35(3): 228-230. doi: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.03.007.
- Zheng HH, Xie BJ, Zhu YY, et al. Significance of fine-needle aspiration biopsy with BRAFV600E gene detection in preoperative diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma[J]. Journal of Practical Oncology, 2020, 35(3): 228-230. doi: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.03.007.
- [22] 宋创业, 孟艳林, 严丽, 等. BRAFV600E 突变与 NLR 相关性及其对 cN0 期 PTMC 患者 CLNM 影响的临床研究[J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2021, 37(10):12-16. doi:10.3969/j.issn.1673-1492.2021.10.003.
- Song CY, Meng YL, Yan L, et al. Clinical study on the correlation between BRAFV600E mutation and NLR and its effect on CLNM in CN0 stage PTMC patients[J]. Journal of Hebei North University: Natural Science Edition, 2021, 37(10): 12-16. doi: 10.3969/j.issn.1673-1492.2021.10.003.
- [23] 宋创业, 孟艳林, 严丽, 等. 炎症指标、BRAFV600E 与甲状腺乳头状癌的相关性研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(10): 834-837. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2021.10.021.
- Song CY, Meng YL, Yan L, et al. Research progress on the correlation between inflammatory index, BRAFV600E and PTC[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2021, 24(10):834-837. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2021.10.021.
- [24] 任红臻, 张洁. BRAFV600E 突变与 PTC 临床危险因素相关性研究进展[J]. 新疆医学, 2022, 52(3):338-341.
- Ren HZ, Zhang J. Research progress on the correlation between BRAFV600E mutation and PTC clinical risk factors[J]. Xinjiang Medical Journal, 2022, 52(3):338-341.
- [25] 李小妹, 李想, 王利利, 等. BRAFV600E 基因突变与 PTC 患者病灶数目及碘摄入量的相关性分析[J]. 生物医学工程与临床, 2022, 22(6):761-766. doi:10.13339/j.cnki.sglc.20221021.012.
- Li XM, Li X, Wang LL, et al. Correlation analysis of BRAFV600E gene mutation, lesion numbers, and iodine intake in PTC patients[J]. Biomedical Engineering and Clinical Medicine, 2022, 22(6):761-766. doi:10.13339/j.cnki.sglc.20221021.012.
- [26] 李成乾, 许翔, 邢宝迪, 等. BRAF V600E 突变与甲状腺乳头状癌临床病理特征的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(19):3493-3497. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2022.19.009.
- Li CQ, Xu X, Xing BD, et al. The correlation between BRAF V600E mutation and the clinicopathological features of thyroid papillary carcinoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2022, 30(19): 3493-3497. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2022.19.009.
- [27] 王丹, 陈红. miR-9 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控甲状腺癌细胞侵袭和迁移的机制研究[J]. 河北医药, 2021, 43(6):846-850. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2021.06.010.
- Wang D, Chen H. Effects of miR-9 on the invasion and migration of thyroid cancer cells and its regulatory effects on Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Hebei Medical Journal, 2021, 43(6): 846-850. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2021.06.010.
- [28] 郑艳, 张茜, 孙菲. 敲低 S100A1 通过降低 WNT/ β -catenin 信号活性抑制甲状腺癌 SW579 细胞增殖[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(2):146-152. doi:10.3969/j.issn.1671-2587.2021.02.003.
- Zheng Y, Zhang Q, Sun F. Down-regulation of S100A1 negatively regulates Wnt/ β -catenin signaling activity and inhibits proliferation of thyroid cancer SW579 cells[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine, 2021, 23(2): 146-152. doi: 10.3969/j.issn.1671-2587.2021.02.003.
- [29] 张玉洲. 子宫内膜癌中 Wnt-1、 β -catenin 与 CyclinD1 的表达及临床意义[J]. 数理医学杂志, 2019, 32(9):1321-1322. doi:10.3969/j.issn.1004-4337.2019.09.024.
- Zhang YZ. Expression and clinical significance of wnt-1, β -catenin and cyclin D1 in endometrial carcinoma[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2019, 32(9): 1321-1322. doi: 10.3969/j.issn.1004-4337.2019.09.024.
- [30] 邹娜, 金波, 王红龙, 等. 乳腺癌中 Wnt 信号通路成分 NKD1、 β -catenin 和 Cyclin D1 蛋白的表达及意义[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(1):19-22. doi:10.11724/jdmu.2017.01.04.
- Zou N, Jin B, Wang HL, et al. Clinical significance of Wnt signal pathway member protein NKD1, β -catenin and Cyclin D1 expression in breast carcinoma[J]. Journal of Dalian Medical University, 2017, 39(1):19-22. doi:10.11724/jdmu.2017.01.04.
- [31] 苗玉, 周玮玮, 张欣, 等. Wnt 信号通路成员蛋白 NKD1、 β -catenin 和 Cyclin D1 在结直肠癌中的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(2): 146-151. doi: 10.13315/j.cnki.cjcep.2016.02.007.
- Miao Y, Zhou WW, Zhang X, et al. Expression of Wnt signal pathway member protein NKD1, β -catenin and Cyclin D1 and their significance in colorectal adenocarcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2016, 32(2): 146-151. doi: 10.13315/j.cnki.cjcep.2016.02.007.
- [32] 汪杰, 吴高松, 马小鹏, 等. 甲状腺肿瘤组织中 BRAF 基因突变及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(7):1102-1104. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2011.07.032.
- Wang J, Wu GS, Ma XP, et al. Detection of BRAF mutation and its clinical significance in thyroid cancer[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2011, 28(7):1102-1104. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2011.07.032.
- [33] Zheng HH, Gan MF, Zhang LN, et al. BRAF(V600E) gene mutation can predict central lymph node metastasis in thyroid papillary microcarcinoma[J]. Kuwait Med J, 2020, 52(1):61.
- [34] 姬巍, 董健, 昌红, 等. 甲状腺乳头状癌患者临床病理特征和 BRAF V600E 基因突变对其颈部淋巴结转移的影响[J]. 吉林大

学学报:医学版, 2022, 48(4):995-1002. doi:10.13481/j.1671-587X.20220420.

Ji W, Dong J, Chang H, et al. Influence of chinicopathological characteristics and BRAF V600E gene mutation in cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer[J]. Journal of Jilin University: Medicine Edition, 2022, 48(4):995-1002. doi:10.13481/j.1671-587X.20220420.

本文引用格式:宋创业, 孟艳林, 刘冰, 等. BRAF^{V600E} 突变蛋白及 β -catenin、cyclin D1 在 cN0 期甲状腺微小乳头状癌中的表达及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(11):1462-1470. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.008

Cite this article as: Song CY, Meng YL, Liu B, et al. Expressions of BRAF^{V600E} mutant protein, β -catenin and cyclin D1 in cN0 papillary thyroid microcarcinoma and the significance[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(11):1462-1470. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.008

(本文编辑 姜晖)

本刊常用词汇英文缩写表

C-反应蛋白	CRP	甲型肝炎病毒	HAV	心电图	ECC
Toll 样受体	TLRs	碱性成纤维细胞转化生长因子	bFGF	心脏监护病房	CCU
氨基末端激酶	JNK	聚合酶链反应	PCR	血管紧张素 II	AngII
白细胞	WBC	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	ABC 法	血管内皮生长因子	VEGF
白细胞介素	IL	辣根过氧化物酶	HRP	血管性血友病因子	vWF
半数抑制浓度	IC ₅₀	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	SABC 法	血红蛋白	Hb
变异系数	CV	磷酸盐缓冲液	PBS	血肌酐	SCr
标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法	SP 法	绿色荧光蛋白	GFP	血尿素氮	BUN
表皮生长因子	EGF	酶联免疫吸附测定	ELISA	血小板	PLT
丙氨酸氨基转移酶	ALT	美国食品药品监督管理局	FDA	血压	BP
丙二醛	MDA	脑电图	EEG	血氧饱和度	SO ₂
丙型肝炎病毒	HCV	内毒素/脂多糖	LPS	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	NADPH
超氧化物歧化酶	SOD	内皮型一氧化氮合酶	eNOS	严重急性呼吸综合征	SARS
磁共振成像	MRI	内生肌酐清除率	CCr	一氧化氮	NO
极低密度脂蛋白胆固醇	VLDL-C	尿素氮	BUN	一氧化氮合酶	NOS
低密度脂蛋白胆固醇	LDL-C	凝血酶时间	TT	乙二胺四乙酸	EDTA
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	凝血酶原时间	PT	乙酰胆碱	ACh
动脉血氧分压	PaO ₂	牛血清白蛋白	BSA	乙型肝炎病毒	HBV
二甲基亚砜	DMSO	热休克蛋白	HSP	乙型肝炎病毒 e 抗体	HBeAb
反转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	乙型肝炎病毒 e 抗原	HBeAg
辅助性 T 细胞	Th	人绒毛膜促性腺激素	HCG	乙型肝炎病毒表面抗体	HBsAb
肝细胞生长因子	HGF	三磷酸腺苷	ATP	乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg
干扰素	IFN	三酰甘油	TG	乙型肝炎病毒核心抗体	HBeAb
高密度脂蛋白胆固醇	HDL-C	生理氯化钠溶液	NS	乙型肝炎病毒核心抗原	HBeAg
谷胱甘肽	GSH	世界卫生组织	WHO	异硫氰酸荧光素	FLTC
固相 pH 梯度	IPG	双蒸水	ddH ₂ O	诱导型一氧化氮合酶	iNOS
核糖核酸	RNA	丝裂原活化蛋白激酶	MAPK	原位末端标记法	TUNEL
核因子- κ B	NF- κ B	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	MTT	杂合性缺失	LOH
红细胞	RBC	苏木精-伊红染色	HE	增强化学发光法	ECL
红细胞沉降率	ESR	胎牛血清	FBS	肿瘤坏死因子	TNF
环氧化酶-2	COX-2	体质量指数	BMI	重症监护病房	ICU
活化部分凝血活酶时间	APTT	天门冬氨酸氨基转移酶	AST	转化生长因子	TGF
活性氧	ROS	脱氧核糖核酸	DNA	自然杀伤细胞	NK 细胞
获得性免疫缺陷综合征	AIDS	细胞间黏附分子	ICAM	直接胆红素	DBIL
肌酐	Cr	细胞外基质	ECM	总胆固醇	TC
基质金属蛋白酶	MMP	细胞外调节蛋白激酶	ERK	总胆红素	Tbil
计算机 X 线断层照相技术	CT	纤连蛋白	FN		