

论著 · 临床研究

MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 联合检测在甲状腺癌中的诊断价值

林 胜

(资阳市第一人民医院检验科, 四川资阳 641300)

摘 要:**目的** 探究模型基质金属蛋白酶 1(MT1-MMP)、长链非编码 RNA SNG15(LncRNA SNHG15)、Yes 相关蛋白(YAP)联合检测在甲状腺癌中的诊断价值。**方法** 选取该院 2015 年 7 月至 2017 年 7 月确诊的甲状腺癌患者共 186 例作为观察组,与同期健康者 50 例作为对照组,比较两组研究对象组织 MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 表达水平,并比较甲状腺癌不同临床病理参数与 MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 表达水平的关系。**结果** 观察组组织 MT1-MMP、LncRNA SNHG15 及 YAP 表达阳性率均明显高于对照组($P<0.05$)。瘤体直径大于 2 cm 的 YAP 表达水平明显高于瘤体直径小于 2 cm($P<0.05$)。出现包膜浸润的 YAP 及 LncRNA SNHG15 表达水平明显高于未出现包膜浸润的组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。出现淋巴转移的组织 MT1-MMP 表达水平明显高于未出现淋巴转移的组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。TNM 分级为Ⅲ级和Ⅳ级的组织 YAP 表达水平明显高于Ⅰ和Ⅱ级的组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** MT1-MMP 的高表达与甲状腺癌包膜浸润和淋巴转移有关,YAP 与甲状腺癌更强的增殖能力有关,LncRNA SNHG15 与包膜浸润密切相关。

关键词:甲状腺癌; 基质金属蛋白酶 1; Yes 相关蛋白; 长链非编码 RNASNHG 15

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.013 **中图法分类号:**R446.19

文章编号:1673-4130(2019)04-0431-04 **文献标识码:**A

Diagnostic value of combined detection of MT1-MMP, LncRNA SNHG15 and YAP in thyroid carcinoma

LIN Sheng

(Department of Laboratory Medicine, the First People's Hospital of Ziyang, Ziyang, Sichuan 641300, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of combined detection of MT1-MMP, LncRNA SNHG15 and YAP in thyroid carcinoma. **Methods** A total of 186 thyroid carcinoma patients from July 2015 to July 2017 were selected as the observation group and 50 healthy patients were selected as control group. The expression levels of MT1-MMP, LncRNA SNHG15, and YAP in tissues of the two groups were compared. The relationships between the clinical pathological parameters of thyroid carcinoma and the expression levels of MT1-MMP, LncRNA SNHG15, YAP were analyzed. **Results** The positive rate of MT1-MMP, YAP and LncRNA SNHG15 in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The expression level of YAP in tumors larger than 2 cm diameter was significantly higher than that in tumors less than 2 cm ($P<0.05$). The expression level of YAP and LncRNA SNHG15 with envelope infiltration were significantly higher than those without envelope infiltration ($P<0.05$). The expression level of MT1-MMP in lymph node metastasis group was significantly higher than that in non-lymphatic metastasis group ($P<0.05$). The expression level of YAP in grades Ⅲ and Ⅳ of TNM were significantly higher than those in grades Ⅰ and Ⅱ ($P<0.05$). **Conclusion** High expression level of MT1-MMP is associated with infiltration of thyroid carcinoma capsules and lymphatic metastasis. YAP is associated with greater proliferative capacity of papillary thyroid carcinoma, and LncRNA SNHG15 is closely associated with infiltration of capsules.

Key words: thyroid carcinoma; MT1-MMP; Yes-associated protein; long non-coding RNA SNHG 15

甲状腺癌是最常见的一种恶性肿瘤,多发于儿童或 40 岁以下的女性,甲状腺癌生长较为缓慢,但易出现局部或淋巴转移,并且临床预后差异较大,目前缺乏有效的诊断手段^[1]。模型基质金属蛋白酶 1(MT1-

作者简介:林胜,女,研究员,主要从事临床检验基础方向研究。

本文引用格式:林胜. MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 联合检测在甲状腺癌中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(4):431-434.

续表 3 MT1-MMP、YAP、LncRNA SNHG15 表达与甲状腺癌临床病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	MT1-MMP			YAP			LncRNA SNHG15		
		数值	<i>t</i>	<i>P</i>	数值	<i>t</i>	<i>P</i>	数值	<i>t</i>	<i>P</i>
≤2 cm	112	69.17±4.15	0.865	0.316	68.54±4.76	7.143	0.000	4.28±1.24	0.967	0.286
>2cm	74	69.81±4.17			80.45±4.93			4.43±1.32		
包膜浸润										
有	79	74.32±4.29	5.628	0.000	73.13±4.73	0.143	0.876	4.93±1.43	5.331	0.000
无	107	65.81±4.02			73.39±4.78			3.90±1.20		
淋巴转移										
有	99	76.25±4.33	7.632	0.000	73.04±4.73	0.253	0.804	4.24±1.25	0.104	0.279
无	87	61.66±3.96			73.55±4.90			4.45±1.38		
TNM 分级										
I / II	95	69.18±4.12	0.705	0.354	67.10±4.70	7.125	0.000	4.21±1.22	1.575	0.096
III / IV	91	69.69±4.11			79.37±4.89			4.47±1.34		
病理类型										
乳头状癌	112	78.23±4.01	4.454	0.003	80.11±4.87	3.980	0.012	4.57±1.02	2.976	0.031
滤泡状癌	41	74.17±4.20			76.74±5.02			4.43±1.30		
未分化癌	17	60.24±4.39			55.23±5.42			3.23±1.01		
髓样癌	16	54.21±4.38			57.10±5.83			4.05±1.03		

2.3 MT1-MMP、YAP、LncRNA SNHG15 表达与甲状腺癌临床病理参数的关系 不同性别和年龄段患者组织 MT1-MMP、YAP 蛋白表达阳性率及 LncRNA SNHG15 蛋白相对表达量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),瘤体直径大于 2 cm 的组织 YAP 表达水平明显高于瘤体直径小于 2cm 的组织,差异有统计学意义($P<0.05$),出现包膜浸润的组织 YAP 及 LncRNA SNHG15 蛋白表达水平明显高于未出现包膜浸润的组织,差异有统计学意义($P<0.05$),出现淋巴转移的组织 MT1-MMP 表达水平明显高于未出现淋巴转移的组织,差异有统计学意义($P<0.05$),TNM 分级为Ⅲ级和Ⅳ级的组织 YAP 表达水平明显高于Ⅰ和Ⅱ级的组织,差异有统计学意义($P<0.05$),MT1-MMP、YAP 及 LncRNA SNHG15 表达水平的增高在乳头状腺癌患者中的增高最为明显,其次为滤泡状癌。见表 3。

3 讨 论

甲状腺癌是发病率最高的内分泌系统恶性肿瘤之一,在儿童和年轻女性中多发,严重威胁着人类健康。甲状腺癌早期症状较为隐匿,较难诊断和发现,易发生肿瘤转移,且其预后差异较大^[6]。目前关于甲状腺癌的发病机理尚不完全明确,是当下研究热点之一。

甲状腺癌具有较高的淋巴转移率和较强的侵袭性,研究表明细胞基底膜和间质组织的破坏是恶性肿瘤转移的关键。MT1-MMP 是一种胶原蛋白酶,被活

化后可降解层黏连蛋白、胶原蛋白、玻璃黏连蛋白、间质胶原等多种细胞外基质蛋白,破坏细胞外基质微环境的平衡^[7]。本次研究结果表明,甲状腺癌患者瘤体组织中的 MT1-MMP 蛋白表达水平明显高于健康人群,并且出现包膜浸润和淋巴转移的瘤体组织的 MT1-MMP 蛋白表达水平明显高于未出现浸润和转移的组织。以往研究也发现,MT1-MMP 在肺癌、黑色素瘤、肝癌等的浸润和转移中起着重要作用^[8]。一方面,MT1-MMP 可降解细胞外基质导致肿瘤细胞易脱落转移,另一方面可能是由于 MT1-MMP 可上调血管内皮生长因子的活性,促进肿瘤组织的血管和淋巴的生成,从而导致浸润和淋巴转移^[9]。

YAP 蛋白是一种转录调控因子,在细胞增殖中起着重要作用,YAP 可通过调节 SMAD 以及转录增强区域对转录进行调控,与肿瘤细胞的恶性增殖密切相关^[10]。本次研究结果显示,甲状腺癌患者瘤体组织中的 YAP 表达水平明显高于健康人群,并且瘤体直径大于 2 cm 和 TNM 分级为Ⅲ级Ⅳ级的 YAP 表达水平明显高于其他类型组织,表明高 YAP 表达水平预示着较为严重的肿瘤等级和较差的预后。前期研究也提示,YAP 表达水平与恶性肿瘤术后生存期存在负相关性^[11]。YAP 不但有促进增殖的能力,还可以诱导 survivin 蛋白表达,减少肿瘤细胞凋亡,表明高 YAP 水平预示肿瘤细胞有更强的增殖能力^[12]。

LncRNA SNHG15 是一类长度为 200 个核酸的保守非编码 RNA,与组织分化、细胞增殖、胚胎发育

等过程密切相关^[4]。目前关于 LncRNA SNHG15 与甲状腺癌关系的研究极少。本次研究结果显示,甲状腺癌患者瘤体组织中的 LncRNA SNHG15 表达水平明显高于健康人群,出现包膜浸润的组织 LncRNA SNHG15 蛋白表达水平明显高于未出现包膜浸润的组织。以往研究显示,LncRNA SNHG15 的过表达可能与瘤体组织的大小、血管侵犯等有关^[13],是影响肝癌预后的独立危险因素^[14],本次研究发现,LncRNA SNHG15 仅与肿瘤的浸润有关,这可能是受到样本数量过小等因素的影响,未来需要更多大样本研究进行验证。

本次研究使用免疫组化对 MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 的表达进行定性和定位分析,使用 Western blot 法对 MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 的表达进行定量分析。除上述两种方法外,今后的实验中还可采用实时荧光定量 PCR 法检测组织和外周血中 MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 表达水平,以进一步验证本实验的研究结果。

综上所述,MT1-MMP 的高表达预示着甲状腺癌的包膜浸润和淋巴转移,YAP 高表达预示着甲状腺癌更强的增殖能力和更差的预后,LncRNA SNHG15 也与包膜浸润密切相关,因此 MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 联合检测有助于判断甲状腺癌的恶性程度、浸润转移及预后效果,为临床诊疗提供依据。

4 结 论

本次研究使用免疫组化和 Western blot 法发现,MT1-MMP、LncRNA SNHG15、YAP 在甲状腺癌患者中存在过表达,并且其表达水平与瘤体直径、包膜浸润以及是否出现淋巴转移有关,三项指标联合检测有望为甲状腺癌的临床诊疗提供新思路。

参考文献

[1] XING M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications [J]. *Endocr Rev*, 2016, 28(7): 742-748.

[2] ZHANG Y, LUO Y K, ZHANG M B, et al. Values of ultrasound features and MMP-9 of papillary thyroid carcinoma in predicting cervical lymph node metastases[J]. *Sci*

Rep, 2017, 7(1): 6670-6673.

[3] 曹龄之, 杨凡慧, 温琬玲, 等. Annexin-Ⅱ 及 VEGF-C 在甲状腺乳头状癌中的表达及其意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(5): 542-544.

[4] LIAO T, WEN D, MA B, et al. Yes-associated protein 1 promotes papillary thyroid cancer cell proliferation by activating the ERK/MAPK signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11719-11728.

[5] 陈蓉. Galectin-3 与 CD44v6 检测运用于甲状腺癌鉴别诊断中的价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(5): 564-567.

[6] CHOW T L, LIM B H, KWOK S P. Sentinel lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma[J]. *ANZ J Surg*, 2015, 74(1/2): 10-12.

[7] LINDER S. MT1-MMP: Endosomal delivery drives breast cancer metastasis[J]. *J Cell Bio*, 2015, 211(2): 215-218.

[8] BOUCHARD G, THERRIAULT H, GEHA S, et al. Radiation-induced lung metastasis development is MT1-MMP-dependent in a triple-negative breast cancer mouse model[J]. *Bri J Canc*, 2017, 116(4): 479-488.

[9] LI W, LI S, DENG L, et al. Decreased MT1-MMP in gastric cancer suppressed cell migration and invasion via regulating MMPs and EMT[J]. *Tum Bio J Int Soc Oncodev Bio Med*, 2015, 36(9): 6883-6889.

[10] KIM H M, JUNG W H, KOO J S. Expression of Yes-associated protein (YAP) in metastatic breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 11248-11257.

[11] 周京旭, 李蔚怡, 李猛, 等. Hippo-YAP 蛋白与中晚期结直肠癌患者术后预后的相关性[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 17(6): 681-684.

[12] ABYLKASSOV R, XIE Y. Role of Yes-associated protein in cancer: An update[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2277-2282.

[13] 帅勇锋, 占大钱, 王小军, 等. LncRNA SNHG15 在甲状腺癌细胞中的表达及作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11): 1590-1595.

[14] 尹艳桃, 倪亚光, 覃丽. lncRNA 在肿瘤中的表达及作用机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015, 31(4): 352-359.

(收稿日期: 2018-08-10 修回日期: 2018-11-27)

(上接第 430 页)

[13] 何荣华, 岳新荣. 缬沙坦对冠心病患者血清 hs-CRP 和颈动脉斑块的影响[J]. *安徽医药*, 2015, 19(2): 382-384.

[14] 蒙涛, 马树人, 谷阳, 等. 缬沙坦对冠心病合并高血压患者血浆线粒体转录因子 A 的影响及临床治疗效果[J]. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(6): 687-690.

[15] 唐慧芸, 王烨, 姜盈纓, 等. 脂蛋白(a)与稳定性冠心病的关系及他汀类药物对其水平的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(6): 666-671.

(收稿日期: 2018-10-16 修回日期: 2018-10-27)