

# 甲状腺乳头状癌及相关病变 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白的表达及意义

马秀梅<sup>1,2</sup> 那日苏<sup>1,2</sup> 王芳<sup>1,2</sup> 海玲<sup>1,2</sup> 杜华<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 探讨细胞周期有关的因子 c-Jun 激活区域结合蛋白-1 (Jab1)、S 期激酶相关蛋白 2 (Skp2) 和细胞周期素依赖激酶抑制剂 p27 蛋白在结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎和甲状腺乳头状癌中的表达及意义。方法 采用免疫组织化学方法检测结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎、伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌和伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌中 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白的表达。结果 Jab1、Skp2 蛋白的阳性表达率在伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌者 (86.9%、82.6%) 和伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者 (83.3%、66.7%) 均分别明显高于结节性甲状腺肿者 (26.3%、0%) 和桥本甲状腺炎者 (23.8%、4.8%) ( $P < 0.01$ )。p27 蛋白的阳性表达率在伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌者 (39.1%) 和伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者 (45.6%) 均分别明显低于结节性甲状腺肿者 (89.5%) 和桥本甲状腺炎者 (100%) ( $P < 0.01$ )。甲状腺乳头状癌中, 癌组织  $\phi > 1$  cm 者 Jab1 蛋白阳性表达率明显高于癌组织  $\phi \leq 1$  cm 者 ( $P < 0.01$ ); Jab1 和 Skp2 蛋白表达与 p27 蛋白表达均呈负相关性 ( $r_s = -0.344, P = 0.028; r_s = -0.421,$

$P = 0.006$ ); Jab1 蛋白表达与 Skp2 蛋白表达呈正相关性 ( $r_s = 0.43, P = 0.005$ ); 肿瘤侵袭区域 Jab1 蛋白表达阳性的细胞百分率 ( $61.22 \pm 8.99\%$ ) 明显高于肿瘤中心区域 ( $42.61 \pm 9.46\%$ ) ( $P < 0.01$ )。结论 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白表达可能参与结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎癌变为甲状腺乳头状癌的过程, 甲状腺乳头状癌中 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白表达之间可能存在相互调节的关系, Jab1 蛋白表达可能与甲状腺乳头状癌细胞的迁移和侵袭有关。

**关键词** 甲状腺乳头癌; 结节性甲状腺肿; 桥本甲状腺炎; Jab1; Skp2; p27

中图分类号 R 736.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)01-0124-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.01.027

甲状腺癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤, 占头颈部肿瘤首位, 临床发现的甲状腺结节中有 5% ~ 10% 为甲状腺癌。结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 可恶变为甲状腺癌, 尤其是甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC), 其中桥本甲状腺炎恶变为甲状腺乳头状癌的发病率呈上升趋势已经引起人们的高度重视, 同时也成为研究<sup>[1]</sup> 热点。肿瘤的发生发展是多基因参与及多阶段作用的结果, 而各种原因造成的细胞

2016-09-18 接收

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (编号: 2011MS1160)

作者单位: <sup>1</sup> 内蒙古医科大学附属医院病理科, 呼和浩特市 010050

<sup>2</sup> 内蒙古医科大学基础医学院, 呼和浩特市 010050

作者简介: 马秀梅, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: doctormaxiumei0471@126.com

40 cases) and cardiac function abnormal group (abnormal group 30 cases) according to NYHA-P, to compare NYHA-P, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular global radial strain (GRS), longitudinal strain (GLS), left ventricular systolic myocardial twist angle (TA) in all the subjects including 30 healthy volunteers (group C). **Results** The LVEF, GLS, GRS and TA were significantly lower in patients with CAD compared with the control group ( $P < 0.05$ ); the LVEF, GLS, GRS and TA in normal group were significantly higher when compared with the abnormal group ( $P < 0.05$ ): GLS, GRS, TA had no correlation with LVEF and had relation with NYHA-P in normal group, but there was positive correlation between GLS, GRS, TA with LVEF or NYHA-P in normal group and abnormal group, GLS-14.65% as the cut-off point can determine the NYHA-P more than 4.5 points with sensitivity of 87.30%, specificity degree of 75%, the Yuedden highest index was 0.653. **Conclusion**

The left ventricular myocardial strain and torsion detected by ultrasound speckletracking technology (STI) has unique advantages in evaluating local cardiac function, cardiac strain and torsion have higher sensitive in quantitatively evaluating clinical heart function in patients with CAD, but they are not necessarily related to left ventricular ejection fraction.

**Key words** coronary artery disease; New York Heart Association; strain; torsion angle

转化,最终都表现为细胞周期调控机制紊乱。细胞周期调控对肿瘤的发生发展有着重要的作用。为此,该课题采用免疫组织化学方法检测了与细胞周期有关的因子 c-Jun 激活区域结合蛋白-1 (c-Jun activation domain-binding protein-1, Jab1)、S 期激酶相关蛋白 2 (S kinase protein 2, Skp2) 和细胞周期素依赖激酶抑制剂 p27 在结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎、伴结节性甲状腺肿或桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌中的表达并探讨其意义,以期为甲状腺乳头状癌的发生机制提供资料。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集内蒙古医学院第一附属医院病理科 2000 年 1 月~2009 年 12 月临床病理资料完整的存档蜡块标本 81 例。所有患者术前未经任何治疗。将收集的标本根据 WHO 甲状腺肿瘤分类标准进行分组。结节性甲状腺肿 19 例,其中男 1 例,女 18 例,年龄 22~59 岁,中位年龄为 44 岁。桥本甲状腺炎 21 例,其中男 1 例,女 20 例,年龄 30~76 岁,中位年龄 46 岁。伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌 23 例,其中男 4 例,女 19 例,年龄 24~67 岁,中位年龄 47.5 岁。伴 HT 的甲状腺乳头状癌 18 例,其中男 0 例,女 18 例,年龄 31~72 岁,中位年龄 42.5 岁。

**1.2 方法** 采用标准非生物素辣根过氧化物酶 (non-biotin HRP) 免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 2 步法 (Zymed)。4  $\mu\text{m}$  连续切片,常规脱蜡和水化。3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  灭活内源性过氧化物酶 15 min。用枸橼酸盐缓冲液 (0.01 mol/L, pH = 6.4)、在 800 W 微波炉热抗原修复 12 min。兔抗人 Jab1 多克隆抗体 (1:50 稀释, Santa Cruz, 编号 sc-43157, 克隆系: FL-334)、鼠抗人单克隆抗体 Skp2 (1:50 稀释, Zymed 公司, ZM-0454, 克隆系: 1G12E9) 和 p27 (1:50 稀释, 美国 Santa Cruz 公司, 编号 sc-1641, 克隆系: F-8) 4  $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。然后加入 IgG (Fab fraction)-HRP 复合体在室温孵育 30 min。DAB 显色,苏木精复染细胞核。以 PBS 代替一抗作为阴性对照,以已知阳性的乳腺癌切片作为阳性对照。

**1.3 结果判断** Jab1、Skp2 和 p27 蛋白均以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性,可同时伴有细胞质染色,结果判断标准参照 Fromowitz 阳性细胞半定量分级法:

随机观察 10 个高倍视野,每个视野计数 100 个细胞。先根据阳性细胞数所占的百分数计分, $\leq 5\%$  为 0 分, $> 5\% \sim 25\%$  为 1 分, $> 25\% \sim 50\%$  为 2 分, $> 50\% \sim 75\%$  为 3 分, $> 75\%$  为 4 分。再根据阳性细胞染色强度计分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。根据两者相加所得的总分进行结果判定:0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(1+),4~5 分为中度阳性(2+),6~7 分为强阳性(3+)。统计时将弱阳性、中等阳性和强阳性计算为阳性结果。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学处理。对两组间 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白的表达以及三者与临床病理特征间的关系比较用  $\chi^2$  检验的 Fisher 确切概率法;肿瘤中心区域和侵袭区域中 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白的表达用 *t* 检验;三个因子之间的相互关系分析采用 Spearman 等级相关检验。以  $\alpha = 0.05$  为检验水准。

## 2 结果

**2.1 免疫组织化学染色结果** Jab1、Skp2 和 p27 蛋白阳性信号呈棕黄色或棕褐色颗粒,定位于细胞核,可同时伴有细胞质着色。Jab1 和 Skp2 在甲状腺乳头状癌的癌细胞主要呈强阳性表达,而在结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎的甲状腺滤泡上皮细胞主要呈阴性和弱阳性表达,少数呈中等阳性表达 (图 1); Skp2 在甲状腺乳头状癌的癌细胞主要呈强阳性和中等阳性表达,而在结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎的甲状腺滤泡上皮细胞主要呈弱阳性和阴性表达 (图 2); p27 蛋白在大多数结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎的甲状腺滤泡上皮细胞主要呈强阳性和中等阳性表达,而在甲状腺乳头状癌的癌细胞主要呈弱阳性和阴性表达 (图 3)。

**2.2 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白在甲状腺乳头状癌及相关病变中的表达** Jab1 蛋白的阳性表达率:伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌者 (86.9%) 明显高于结节性甲状腺肿者 (26.3%) ( $\chi^2 = 15.881, P = 0.000$ ); 伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者 (83.3%) 明显高于桥本甲状腺炎者 (23.8%) ( $\chi^2 = 13.745, P = 0.000$ ); 伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌者与伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者无明显差异 ( $\chi^2 = 0.106, P = 0.745$ )。Skp2 蛋白的阳性表达率:伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌者

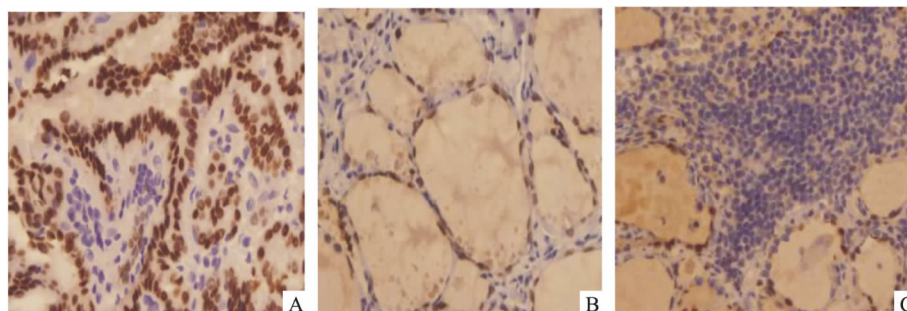


图1 Jab1 的染色表达

A:在甲状腺乳头状癌的癌细胞呈强阳性表达 IHC ×400;B:在结节性甲状腺肿的滤泡上皮细胞呈中等阳性表达 IHC ×200;C:在桥本甲状腺炎的滤泡上皮细胞呈中等阳性表达 IHC ×200

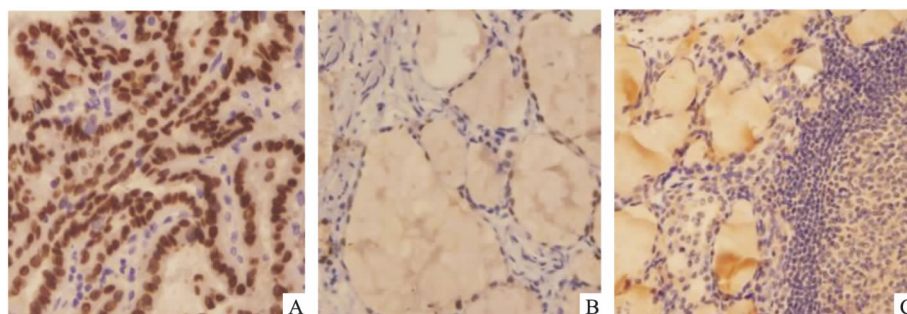


图2 Skp2 的染色表达

A:在甲状腺乳头状癌的癌细胞呈强阳性表达 IHC ×400;B:在结节性甲状腺肿的滤泡上皮细胞呈中等阳性表达 IHC ×200;C:在桥本甲状腺炎的滤泡上皮细胞呈弱阳性阳性表达 IHC ×200

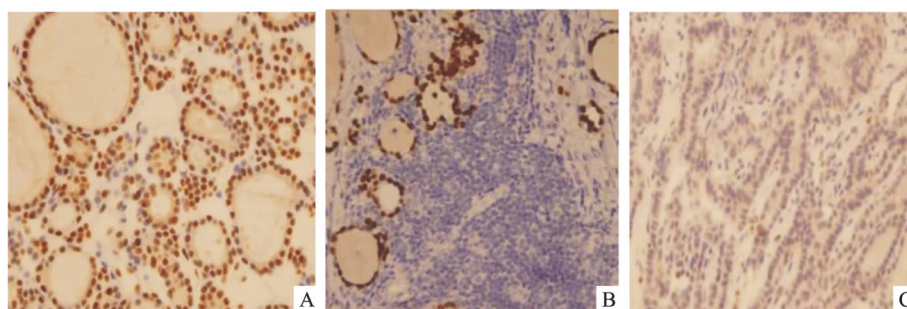


图3 p27 蛋白的染色表达 ×200

A:在结节性甲状腺肿的滤泡上皮细胞呈强阳性表达;B:在桥本甲状腺炎的滤泡上皮细胞呈强阳性表达;C:p27 蛋白在甲状腺乳头状癌的癌细胞呈弱阳性表达

(82.6%) 明显高于结节性甲状腺肿者(0%) ( $\chi^2 = 25.424, P = 0.000$ ); 伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者(66.7%) 明显高于桥本甲状腺炎者(4.8%) ( $\chi^2 = 14.045, P = 0.000$ ); 伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌者与伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者无明显差异( $\chi^2 = 0.661, P = 0.416$ )。p27 蛋白阳性表达率: 结节性甲状腺肿者(89.5%) 明显高于伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌者(39.1%) ( $\chi^2 = 11.182, P = 0.001$ ); 桥本甲状腺炎者

(100.0%) 明显高于伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者(45.6%) ( $\chi^2 = 12.911, P = 0.000$ ); 伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头状癌与伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌无明显差异( $\chi^2 = 0.117, P = 0.732$ )。见表1。

**2.3 甲状腺乳头状癌中 Jab1、Skp2 和 p27 的表达与临床病理特征的关系** 甲状腺乳头状癌组织中 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白的阳性表达率在不同的患者年龄( $\chi^2 = 0.106, P = 0.745$ ;  $\chi^2 = 0.000, P = 1.000$ ;

表1 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白在甲状腺乳头状癌及相关病变组织中的表达(n)

组织类型	n	Jab1					Skp2					p27				
		-	+	++	+++	阳性率(%)	-	+	++	+++	阳性率(%)	-	+	++	+++	阳性率(%)
结节性甲状腺肿	19	14	4	1	0.0	26.3	19	0	0	0	0.0	2	7	75	5	89.5
伴结节性甲状腺肿的 甲状腺乳头状癌	23	3	1	9	10	86.9*	4	3	10	6	82.6*	14	4	3	2	39.1*
桥本甲状腺炎	21	16	2	3	0	23.8	20	1	0	0	4.8	0	8	10	3	100.0
伴桥本甲状腺炎的甲 状腺乳头状癌	18	3	2	4	9	83.3 <sup>Δ</sup>	6	6	4	2	66.7 <sup>Δ</sup>	10	6	2	0	45.6 <sup>Δ</sup>

与结节性甲状腺肿者比较: \* P < 0.01; 与桥本甲状腺炎者比较: <sup>Δ</sup>P < 0.01

表2 甲状腺乳头状癌中 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白的表达与临床病理特征的关系(n)

临床病理 特征	n	Jab1 蛋白表达			Skp2 蛋白表达			p27 蛋白表达		
		阴性	阳性	阳性率(%)	阴性	阳性	阳性率(%)	阴性	阳性	阳性率(%)
年龄(岁)										
≤45	23	3	20	86.9	6	17	73.9	14	9	39.1
>45	18	3	15	83.3	4	14	77.8	10	8	44.4
性别										
女	37	4	33	89.2	10	27	72.9	21	16	43.2
男	4	2	2	50.0	0	4	100.0	3	1	25.0
φ										
≤1 cm	25	0	25	100.0	4	21	84.0	14	11	44.0
>1 cm	16	6	10	62.5	6	10	62.5	10	6	37.5

同一病理特征内, 与 φ ≤ 1 cm 者比较: \* P < 0.01

$\chi^2 = 0.112, P = 0.732$ )、性别 ( $\chi^2 = 1.855, P = 0.173$ ;  $\chi^2 = 0.340, P = 0.560$ ;  $\chi^2 = 0.029, P = 0.866$ ) 间的差异均无统计学意义; 甲状腺乳头状癌组织中 Skp2 和 p27 蛋白的阳性表达率与患者癌组织大小无显著相关 ( $\chi^2 = 1.419, P = 0.230$ ;  $\chi^2 = 0.170, P = 0.680$ ), 而甲状腺乳头状癌组织中, φ > 1 cm 的癌组织 Jab1 蛋白的阳性表达率高于 φ ≤ 1 cm 者 ( $\chi^2 = 8.185, P = 0.004$ )。见表 2。

**2.4 甲状腺乳头状癌组织中心区域和侵袭区域中 Jab1、Skp2 和 p27 表达** 为比较同一个甲状腺乳头状癌组织肿瘤中心区域和肿瘤周边侵袭区域中 Jab1、skp2 和 p27 蛋白阳性表达情况。随机观察 10 个高倍视野, 每个视野计数 100 个细胞, 计算阳性细胞率(阳性细胞率(%) = 阳性细胞数/总细胞数 × 100%)。经统计学检验, 同一个甲状腺乳头状癌组织周边侵袭区域 Jab1 蛋白的阳性细胞率明显高于肿瘤中心区域(P < 0.01)。而同一个甲状腺乳头状癌组织周边侵袭区域 Skp2 蛋白和 p27 蛋白的阳性细胞率与肿瘤中心区域相比无明显差异。见表 3。

**2.5 甲状腺乳头状癌中 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白表达的相关性分析** 应用 Spearman 等级相关分析表明, 甲状腺乳头状癌中 Jab1 和 Skp2 蛋白的表达呈正相关性( $r_s = 0.43, P = 0.005$ ) (表 4); 甲状腺乳头

状癌中 Jab1 和 p27 蛋白表达呈负相关性( $r_s = -0.344, P = 0.028$ ) (表 5); 甲状腺乳头状癌中 Skp2 和 p27 蛋白表达呈负相关性( $r_s = -0.421, P = 0.006$ ) (表 6)。

表3 甲状腺乳头状癌组织中心区域和侵袭区域 Jab1、Skp2 和 p27 蛋白阳性细胞率(n = 41  $\bar{x} \pm s$ )

蛋白	中心区域	侵袭区域	t 值	P 值
Jab1	42.6 ± 9.46	61.2 ± 8.99	0.000	<0.01
Skp2	61.1 ± 11.60	56.3 ± 9.95	0.684	>0.05
p27	33.2 ± 13.30	28.3 ± 12.90	0.098	>0.05

表4 甲状腺乳头状癌中 Jab1 和 Skp2 蛋白表达的相关性分析

Jab1	n	Skp2				$r_s$	P 值
		-	+	++	+++		
-	6	5	1	0	0	0.43	0.005
+	3	0	1	2	0		
++	13	3	4	4	2		
+++	19	2	3	8	6		

表5 甲状腺乳头状癌中 Jab1 和 p27 蛋白表达的相关性分析

p27	n	Jab1				$r_s$	P 值
		-	+	++	+++		
-	24	1	0	8	15	-0.344	0.028
+	10	1	1	4	4		
++	5	3	1	1	0		
+++	2	1	1	0	0		

表6 甲状腺乳头状癌中 p27 和 Skp2 蛋白表达的相关性分析

p27	n	Skp2				$r_s$	P 值
		-	+	++	+++		
-	24	1	5	10	8	-0.421	0.006
+	10	2	4	4	0		
++	5	5	0	0	0		
+++	2	2	0	0	0		

### 3 讨论

c-Jun 激活区域结合蛋白-1 (c-Jun activation domain-binding protein-1, Jab1) 最初被识别出是 c-Jun 辅助激活剂, Jab1 也是 COP9 信号复合体 (the constitutive photomorphogenic-9 signalosome, CSN) 的第 5 个成员和完整成分, 在各物种中保守性最高, 且内嵌有 CSN 的功能位点-JAMM 基序。CSN 在细胞中是一个多功能蛋白复合体, 参与调节信号转导、基因转录和蛋白稳定, 所以 Jab1 又称之为 CSN5, 这样, Jab1 通常又写成 Jab1/CSN5<sup>[2]</sup>。c-Jun 是激活蛋白-1 (the activating protein-1, AP-1) 复合体的一个成员。经研究<sup>[3-5]</sup>显示, Jab1 参与多种蛋白相互作用影响肿瘤形成过程中的很多阶段, Jab1/CSN5 和多种蛋白相互作用在本质上普遍是致癌的, 有成为一个有效治疗靶点的潜力。Jab1/CSN5 通过对细胞周期关键阴性调节蛋白和肿瘤抑制者在细胞亚定位、降解和去 NEDD 化修饰, 导致其被灭活, 包括 p53、Smad 4/7 和细胞周期素依赖激酶抑制剂 p27 (the cyclin-dependent kinase inhibitor p27<sup>Kip1</sup>) 等, 从而促进细胞增殖和抑制凋亡<sup>[6-10]</sup>。例如, Jab1/CSN5 诱导 P27 由细胞核穿梭移动到胞质, 通过包括 Skp1、Cull、Rbx1/Roc1 和 F-BOX 蛋白 S 期激酶相关蛋白 2 (S kinase protein 2, Skp2) 的泛素连接酶复合体 (SCF-Skp2) 将泛素分子加入, 多聚泛素化的 p27 在蛋白酶体内降解, p27 是一个推动细胞周期由 G1 期-S 期的 cyclinE-CDK2 和 cyclinA-CDK2 的抑制剂<sup>[11]</sup>。因此, p27 功能缺失, 细胞周期的闸移开, 细胞由 G1 期进入 S 期, 加速细胞周期的进程, 促进细胞增殖。其也能稳定一些蛋白, 包括缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 和 c-Jun, 也充当 MYC 的转录辅助激活剂, 这负责参与细胞增殖、血管形成和侵袭<sup>[6]</sup>。通过上调 RAD51 与 DNA 修复有关<sup>[12]</sup>, 通过正调节 OR-SRC 与激素受体信号有关, 通过激活 AP-1 与细胞增殖有关<sup>[13]</sup>, 通过负调节 P27 和 cyclinE 与细胞周期有关, 通过负调节 SMAD4/7 与 TGF- $\beta$  信号有关<sup>[6]</sup>。

本研究显示, 伴结节性甲状腺肿的甲状腺乳头

状癌者和伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者中 Jab1/CSN5 蛋白和 Skp2 蛋白的阳性表达率分别明显高于结节性甲状腺肿者和桥本甲状腺炎者; 结节性甲状腺肿者和桥本甲状腺炎者中 p27 蛋白的阳性表达率分别明显高于伴结节性甲状腺肿和伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者。可见, Jab1/CSN5 蛋白和 Skp2 蛋白的高表达、p27 蛋白的低表达可能参与由结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎恶变的甲状腺乳头状癌的发生。但本研究显示, 伴结节性甲状腺肿和伴桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌者中, Jab1/CSN5 蛋白、Skp2 蛋白和 p27 蛋白阳性表达率没有差别, 提示结节性甲状腺肿和桥本甲状腺炎恶变为甲状腺乳头状癌可能存在相同的机制。本研究同时显示, 甲状腺乳头状癌中, Jab1/CSN5 蛋白表达和 Skp2 蛋白表达均与 p27 蛋白表达成负相关性, 这可能是 Jab1/CSN5 蛋白高表达和 Skp2 蛋白高表达参与甲状腺乳头状癌发生的原因, 因有研究<sup>[6-11]</sup>显示, Jab1/CSN5 蛋白和 Skp2 蛋白均能加速 p27 蛋白的降解, 促进细胞的增殖和抑制凋亡。另外本研究显示, 甲状腺乳头状癌组织中, Jab1/CSN5 蛋白表达和 Skp2 蛋白表达成正相关性, 提示 Jab1/CSN5 蛋白和 Skp2 蛋白表达之间可能存在相互调节的关系, 但哪个是上游需进一步探讨。

本研究还进一步显示,  $\phi > 1$  cm 的甲状腺乳头状癌者 Jab1/CSN5 蛋白阳性表达率明显高于  $\phi \leq 1$  cm 的甲状腺乳头状癌者, 目前研究显示,  $\phi > 1$  cm 的甲状腺乳头状癌的预后明显差于  $\phi \leq 1$  cm 的甲状腺乳头状癌。可见, Jab1/CSN5 可能与甲状腺乳头状癌的预后有关。本研究同时还显示, 同一个甲状腺乳头状癌组织周边侵袭区域, Jab1/CSN5 蛋白的阳性细胞率明显高于肿瘤中心区域, 可见, Jab1/CSN5 蛋白表达能促进甲状腺乳头状癌细胞的侵袭。其机制有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Di Pasqual M, Rothstein J L, Palazzo J P. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas [J]. Hum Pathol, 2001, 32(1):24-30.
- [2] Echaliier A, Pan Y, Birol M, et al. Insights into the regulation of the human cop9 signalosome catalytic subunit, CSN5/Jab1 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(4):1273-8.
- [3] Choi H Y, Park N, Na J B, et al. Direct binding of Copine3 with Jab1 activates downstream ErbB2 signaling and motility in SKBr3 breast cancer cells [J]. Oncol Rep, 2016, 35(2):1147-52.
- [4] Guo H, Jing L, Cheng Y, et al. Down-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p57 is mediated by Jab1/Csn5 in hepato-

- carcinogenesis [J]. *Hepatology*. 2016, 63(3):898–913.
- [5] Jumpertz S, Hennes T, Asare Y, et al. The  $\beta$ -catenin E3 ubiquitin ligase SLAH-1 is regulated by CSN5/JAB1 in CRC cells [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(9):2051–9.
- [6] Shackelford T J, Claret F X. JAB1/CSN5: a new player in cell cycle control and cancer [J]. *Cell Div*, 2010, 5:26.
- [7] Pan Y, Zhang Q, Atsava V, et al. Suppression of Jab1/CSN5 induces radio- and chemo-sensitivity in nasopharyngeal carcinoma through changes to the DNA damage and repair pathways [J]. *Oncogene*, 2013, 32(22):2756–66.
- [8] Schütz A K, Hennes T, Jumpertz S, et al. Role of CSN5/JAB1 in Wnt/ $\beta$ -catenin activation in colorectal cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(11):1645–51.
- [9] Pan Y, Zhang Q, Tian L, et al. JAB1/CSN5 negatively regulates p27 and plays a role in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res* 2012, 72(7):1890–900.
- [10] Sorbye S W, Kilvaer T K, Valkov A, et al. Prognostic impact of Jab1, p16, p21, p62, Ki67 and Skp2 in soft tissue sarcomas [J]. *PLoS One* 2012, 7(10):e47068.
- [11] Chan C H, Morrow J K, Li C F, et al. Pharmacological inactivation of Skp2 SCF ubiquitin ligase restricts cancer stem cell traits and cancer progression [J]. *Cell*, 2013, 154(3):556–68.
- [12] Pan Y, Claret F X. Targeting Jab1/CSN5 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2012, 326(2):155–60.
- [13] Claret F X, Hibi M, Dhut S, et al. A new group of conserved co-activators that increase the specificity of AP-1 transcription factors [J]. *Nature*, 1996, 383(6599):453–7.

## Expression and significance of Jab1, Skp2 and p27 in papillary thyroid carcinoma and its related lesion

Ma Xiumei<sup>1,2</sup>, Na Risu<sup>1,2</sup>, Wang Fang<sup>1,2</sup>, et al

(<sup>1</sup>Dept of Pathology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University Huhhot 010050;

<sup>2</sup>Basic Medical College of Inner Mongolia Medical University Huhhot 010050)

**Abstract Objective** To investigate the expression and significance of cell cycle related factors Jun activation-domain binding protein 1 (Jab1), S kinase protein 2 (Skp2) and cyclin-dependent kinases inhibitor p27 in nodular goiter, Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. **Methods** The expressions of Jab1, Skp2 and p27 protein were examined by immunohistochemistry method in 19 cases of nodular goiter, 21 cases of Hashimoto's thyroiditis, 23 cases of papillary thyroid carcinoma with nodular goiter and 18 cases of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis. **Results** The positive rates of Jab1 and Skp2 protein expression, thyroid papillary carcinoma with nodular goiter (86.9%, 82.6%) and with Hashimoto's thyroiditis (83.3%, 66.7%) were significantly higher than nodular goiter (26.3%, 0%) or Hashimoto's thyroiditis (23.8%, 4.8%) ( $P < 0.01$ ), respectively. The positive rate of p27 protein expression, thyroid papillary carcinoma with nodular goiter (39.1%) and with Hashimoto's thyroiditis (45.6%) were significantly lower than nodular goiter (89.5%) and Hashimoto's thyroiditis (100%) ( $P < 0.01$ ), respectively. In thyroid papillary carcinoma, the positive rate of Jab1 protein expression, the thyroid papillary carcinoma with diameter greater than 1 cm were higher than the thyroid papillary carcinoma with diameter less than 1 cm ( $P < 0.01$ ); Jab1 and Skp2 expressions were negatively correlated with p27 expression ( $r_s = -0.344$ ,  $P = 0.028$ ;  $r_s = -0.421$ ,  $P = 0.006$ ); Jab1 expression was positively correlated with Skp2 expression ( $r_s = 0.43$ ,  $P = 0.005$ ); the percent rate of carcinoma cells with Jab1 expression was significantly higher in the invasive region ( $61.22 \pm 8.99$ )% compared to the center of the tumors ( $42.61 \pm 9.46$ )% ( $P < 0.01$ ). **Conclusion**

Jab1, Skp2 and p27 protein may have participated in canceration of nodular goiter and Hashimoto's thyroiditis. In papillary thyroid carcinoma, Jab1, Skp2 and p27 may have mutually positive regulation. Jab1 protein expression may be associated with increased cell migration and invasion in papillary thyroid carcinoma.

**Key words** papillary thyroid carcinoma; nodular goiter; Hashimoto's thyroiditis; Jab1; Skp2; p27