

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.24.020

甲状腺乳头状癌组织 SMYD2、GRK6 表达与临床病理特征、增殖基因和预后的关系分析 *

董校良¹ 王象征² 王捷³ 方炜⁴ 宫扣飞⁵

(1 南京中医药大学附属医院 / 南京市中西医结合医院普外科 江苏 南京 210002;

2 南京中医药大学附属医院 / 南京市中西医结合医院急诊外科 江苏 南京 210002;

3 合肥市第三人民医院心胸外科 安徽 合肥 230022; 4 合肥经开普仁医院普外科 安徽 合肥 230071;

5 合肥市第八人民医院普外科 安徽 合肥 230011)

摘要 目的:探讨甲状腺乳头状癌组织中 SET 和 MYND 域蛋白 2(SMYD2)、G 蛋白偶联受体激酶 6(GRK6)表达与临床病理特征、增殖基因和预后的关系。**方法:**选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月期间我院收治的 83 例甲状腺乳头状癌患者,取甲状腺乳头状癌患者手术切除的癌组织及癌旁组织(距肿瘤组织边缘 ≥ 5 cm)标本,采用 qRT-PCR 检测 SMYD2、GRK6 以及增殖基因[叉头盒蛋白 A1(FOXA1)、程序性细胞死亡基因 4(PDCD4)、Xklp2 靶蛋白(TPX2)]表达。分析 SMYD2、GRK6 表达与临床病理特征、增殖基因和预后的关系。分析甲状腺乳头状癌患者预后的影响因素。**结果:**癌组织 SMYD2、GRK6、FOXA1、PDCD4、TPX2 表达高于癌旁组织($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示:SMYD2、GRK6 表达与 FOXA1、PDCD4、TPX2 表达呈正相关($P<0.05$)。肿瘤直径 >1 cm、低中度分化、T3~T4a 期、N1a~N1b 期患者癌组织中 SMYD2、GRK6 表达高于肿瘤直径 ≤ 1 cm、高度分化、T1~T2 期、N0 期患者($P<0.05$)。SMYD2、GRK6 高表达组患者 3 年无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)生存率低于 SMYD2、GRK6 低表达组($P<0.05$)。Cox 比例风险模型分析结果显示 N1a~N1b 期、SMYD2 ≥ 2.95 、GRK6 ≥ 3.02 是甲状腺乳头状癌患者不良预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**甲状腺乳头状癌组织中 SMYD2、GRK6 表达增高,SMYD2、GRK6 过表达与癌细胞增殖、侵袭和术后预后不良有关。

关键词:甲状腺乳头状癌;SMYD2;GRK6;临床病理特征;增殖基因;预后

中图分类号:R736.1;R363 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)24-4699-06

Analysis of the Relationship between SMYD2 and GRK6 Expression and Clinicopathological Features, Proliferation Genes and Prognosis in Papillary Thyroid Carcinoma*

DONG Xiao-liang¹, WANG Xiang-zheng², WANG Jie³, FANG Wei⁴, GONG Kou-fei⁵

(1 General Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210002, China; 2 Emergency Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210002, China; 3 Cardio-Thoracic Surgery, Hefei Third People's Hospital, Hefei, Anhui, 230022, China; 4 General Surgery, Puren Hospital of Hefei Economic Development Zone, Hefei, Anhui, 230071, China; 5 General Surgery, Hefei Eighth People's Hospital, Hefei, Anhui, 230011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the SET and MYND domain-containing protein 2 (SMYD2), G-protein coupled receptor kinase 6 (GRK6) expression and clinicopathological features, proliferation genes and prognosis in papillary thyroid carcinoma tissues. **Methods:** A total of 83 patients with papillary thyroid carcinoma who were admitted to our hospital from January 2015 to December 2017 were selected. Surgically resected cancer tissues and paracancerous tissues (≥ 5 cm from the tumor tissue margin) of patients with papillary thyroid carcinoma were collected. The expression of SMYD2, GRK6 and proliferating proteins [forkhead box protein A1 (FOXA1), programmed cell death gene 4 (PDCD4), and target protein Xklp2 (TPX2)] were detected by qRT-PCR. The relationship between the expression of SMYD2 and GRK6 and clinicopathological features, proliferative proteins and prognosis were analyzed. The prognostic factors of patients with papillary thyroid carcinoma were analyzed. **Results:** The expression of SMYD2, GRK6, FOXA1, PDCD4 and TPX2 in cancer tissues were higher than those in paracancerous tissues ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the expression of SMYD2 and GRK6 were positively correlated with the expression of FOXA1, PDCD4 and TPX2 ($P<0.05$). The expression of SMYD2 and GRK6 in cancer tissues of patients with tumor diameter >1 cm, low and moderately differentiated, T3~T4a stage

* 基金项目:江苏省南京市医学科技发展项目(YKK15159);江苏省自然科学基金项目(BK201602307)

作者简介:董校良(1991-),男,本科,住院医师,研究方向:普通外科学,E-mail: lcxmj2009@163.com

(收稿日期:2021-04-23 接受日期:2021-05-17)

and N1a~N1b stage were higher than those of patients with tumor diameter ≤ 1 cm, highly differentiated, T1~T2 stage and N0 stage ($P<0.05$). The 3-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with high SMYD2 and GRK6 expression groups were lower than those with low SMYD2 and GRK6 expression groups ($P<0.05$). Cox proportional risk model analysis showed that N1a~N1b stage, SMYD2 ≥ 2.95 and GRK6 ≥ 3.02 were risk factors for poor prognosis in patients with papillary thyroid carcinoma ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of SMYD2 and GRK6 in papillary thyroid carcinoma tissues are increased, and the overexpression of SMYD2 and GRK6 are related to the proliferation, invasion and poor postoperative prognosis of cancer cells.

Key words: Papillary thyroid carcinoma; SMYD2; GRK6; Clinicopathological Features; Proliferation genes; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R736.1; R363 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)24-4699-06

前言

甲状腺乳头状癌是临床常见的内分泌系统恶性肿瘤,占甲状腺癌所有病理类型的 70%~80%,经手术和放射性碘治疗后患者整体预后良好,但是仍然存在复发和转移的可能^[1]。探索与甲状腺乳头状癌恶性行为和预后相关生物标志物可更有效地指导临床治疗。SET 和 MYND 域蛋白 2 (SET and MYND domain-containing protein 2, SMYD2) 是一种赖氨酸甲基转移酶,可使组蛋白 H3 和非组蛋白的蛋白质底物的 lys36 甲基化,促进癌细胞迁移及侵袭^[2],其在三阴性乳腺癌、肾细胞癌中高表达,发挥致癌基因作用^[3,4]。G 蛋白偶联受体激酶 6 (G protein-coupled receptor kinase 6, GRK6) 参与神经发育和免疫反应调控,参与恶性肿瘤发生和进展^[5,6]。然而,SMYD2、GRK6 是否参与甲状腺乳头状癌的进展尚不明确,为此本研究通过收集 83 例甲状腺乳头状癌患者的临床资料,探讨 SMYD2、GRK6 表达与临床病理特征、增殖基因和预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月期间我院收治的 120 例甲状腺乳头状癌患者,纳入标准:① 均行甲状腺全切或近全切手术和(或)颈部淋巴结清扫术治疗,术后病理组织学证实为甲状腺乳头状癌;② 术前未接受任何形式的治疗;③ 临床资料和病理结果完整。排除标准:① 其它类型甲状腺癌,合并其它部位

恶性肿瘤;② 不具备手术指征;③ 随访失联。经纳排标准筛选后剩余 83 例患者,其中男 46 例、女 37 例,年龄 30~52 岁,平均 (46.25 ± 5.02) 岁 (<40 岁 32 例, ≥ 40 岁 51 例);肿瘤直径: >1 cm 41 例, ≤ 1 cm 42 例;分化程度:低中度分化 25 例,高度分化 58 例;T 分期: T₁~T₂ 期 56 例, T₃~T₄ 期 27 例;N 分期: N0 期 74 例, N1a~N1b 期 9 例。本研究经我院医学伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

选取手术切除组织标本, Trizol 法 (Trizol 购自美国 Thermo Fisher 公司) 提取组织 RNA, 选取吸光度 260/280 比值位于 1.9~2.1 的 RNA, M-MLV 逆转录酶 (Epicentre 公司) 将 RNA 逆转录为 cDNA。取 2 μ L cDNA 样品, 采用 CFX96 实时荧光 PCR 仪 (美国 Bio-Rad) 运用 qRT-PCR 检测 SMYD2、GRK6 以及增殖基因 [叉头盒蛋白 A1 (Forkhead box protein A1, FOXA1)、程序性细胞死亡基因 4 (Programmed cell death gene 4, PDCD4)、Xklp2 靶蛋白 (Target protein Xklp2, TPX2)] 表达。引物合成及序列测定由上海基康公司完成, 引物序列见表 1。反应条件: 95℃ 预变性 10 min, 95℃ 变性 10 s, 60℃ 退火 20 s, 72℃ 延伸 10 s, 40 个循环。反应体系: SYBR® Premix Ex Taq™ II (2 $\times$) 12.5 μ L, dNTP 1.6 μ L, Taq DNA 聚合酶 1 μ L, 上下游引物 10 μ mol/L 各 1 μ L, 加反应缓冲液至 25 μ L。75℃ 读取荧光, 构建溶解曲线。以 β -actin RNA 为内参, $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 SMYD2、GRK6、FOXA1、PDCD4、TPX2 相对表达量。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

Items	Primer sequence
SMYD2	Upper reaches: 5'-ATCTCCTGTACCCAACGGAAG-3'
	Lower reaches: 5'-CACCTTGG CCTTATCCTTGTC-3'
GRK6	Upper reaches: 5'-TTTGGGCTGGATGGGTCTGTTC-3'
	Lower reaches: 5'-CGCTGCAGTTCCACAGCAATC-3'
FOXA1	Upper reaches: 5'-GCAATACTCGCCTTACGGCT-3'
	Lower reaches: 5'-TACACACCTTGGTAGTACGCC-3'
PDCD4	Upper reaches: 5'-GAAGGTTGCTGGATAGGC-3'
	Lower reaches: 5'-ATAAACACAGTTCTCCTGGTCATCA-3'
TPX2	Upper reaches: 5'-AACAATCCATTCCGTC AA-3'
	Lower reaches: 5'-TGCAGGTGGCATACAAGG-3'
β -actin	Upper reaches: 5'-TGCGTGACATTAAGGAGAA-3'
	Lower reaches: 5'-AAGGAA GGCTGGAAGAGT-3'

1.3 随访

所有甲状腺乳头状癌患者出院后采用电话或者门诊等方式定期随访,每两个月随访1次,统计随访期间患者肿瘤复发转移、死亡情况,随访3年,随访截止日期为2020年12月31日。无进展生存期(Progression-free survival, PFS)定义为自接受手术日期至肿瘤复发转移或发生任何原因死亡或随访结束时间,总生存期(Overall survival, OS)定义为接受手术日期至因任何原因引起的死亡或随访结束时间。

1.4 统计学分析

SPSS 25.00 进行数据分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行拟合优度检验,符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采

用独立样本 t 检验。Pearson 相关性分析 SMYD2、GRK6 与增殖基因相关性。Kaplan-Meier 法绘制不同 SMYD2、GRK6 表达下甲状腺乳头状癌患者生存曲线, Log-Rank 检验生存率的差异。Cox 比例风险模型分析甲状腺乳头状癌患者预后的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织中 SMYD2、GRK6 和增殖基因表达比较

癌组织 SMYD2、GRK6、FOXA1、PDCD4、TPX2 表达高于癌旁组织($P<0.05$), 见表 2。

表 2 癌组织和癌旁组织中 SMYD2、GRK6、FOXA1、PDCD4、TPX2 表达差异($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression differences of SMYD2, GRK6, FOXA1, PDCD4 and TPX2 in cancer tissues and paracancerous tissues ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SMYD2	GRK6	FOXA1	PDCD4	TPX2
Cancer tissues	83	2.98± 1.07	3.02± 1.24	4.16± 1.24	3.13± 0.76	3.91± 0.95
Paracancerous tissues	83	1.11± 0.27	1.06± 0.35	1.12± 0.54	0.97± 0.31	1.05± 0.21
t		15.438	13.859	20.478	23.975	26.781
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 SMYD2、GRK6 与增殖基因相关性

($P < 0.05$), 见表 3。

SMYD2、GRK6 表达与 FOXA1、PDCD4、TPX2 呈正相关

表3 甲状腺乳头状癌组织 SMYD2、GRK6 表达与癌细胞增殖基因相关系数(r, P)

Table 3 Correlation coefficient of SMYD2, GRK6 expression and cancer cell proliferation gene in papillary thyroid carcinoma(r, P)

Indexes	SMYD2		GRK6	
	r	P	r	P
FOXA1	0.427	0.002	0.508	0.000
PDCD4	0.462	0.000	0.361	0.009
TPX2	0.442	0.005	0.438	0.000

2.3 不同临床病理特征患者 SMYD2、GRK6 表达比较

肿瘤直径>1 cm、低中度分化、T₃~T_{4a}期、N1a~N1b期患者癌组织中SMYD2、GRK6表达高于肿瘤直径≤1 cm、高度分

化、T₁~T₂期、N₀期患者($P<0.05$);不同年龄、性别患者癌组织中 SMYD2、GRK6 表达比较无统计学差异($P>0.05$),见表4。

表 4 不同临床病理特征患者 SMYD2、GRK6 表达差异($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Expression differences of SMYD2 and GRK6 in patients with different clinicopathological characteristics($\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological characteristics	n	SMYD2	t	<i>P</i>	GRK6	t	<i>P</i>
Age							
<40 years	32	2.99± 1.02	0.130	0.897	3.01± 1.20	0.074	0.942
≥ 40 years	51	2.96± 1.03			3.03± 1.21		
Gender							
Male	46	2.99± 0.98	0.090	0.928	3.04± 1.19	0.154	0.878
Female	37	2.97± 1.03			3.00± 1.15		
Tumor diameter							
> 1 cm	41	3.65± 0.29	19.008	0.000	3.74± 0.51	14.821	0.000
≤ 1 cm	42	2.33± 0.34			2.32± 0.35		
Differentiated degree							

High differentiated	58	2.79± 0.70	4.254	0.000	2.76± 0.89	4.469	0.000
Low and moderately differentiated	25	3.42± 0.36			3.62± 0.55		
T stage							
T ₁ ~T ₂ stage	56	2.75± 0.63	5.356	0.000	2.71± 0.76	5.941	0.000
T ₃ ~T _{4b} stage	27	3.45± 0.32			3.67± 0.51		
N stage							
N ₀ stage	74	2.91± 0.45	4.038	0.000	2.93± 0.30	7.368	0.000
N _{1a} ~N _{1b} stage	9	3.53± 0.26			3.75± 0.43		

2.4 Kaplan-Meier 生存分析与预后的关系

经 3 年随访,83 例患者中,共 68 例生存,15 例死亡。根据 SMYD2、GRK6 表达均值将患者分为 SMYD2 高表达组 (SMYD2≥ 2.95,44 例)、SMYD2 低表达组 (SMYD2<2.95,39

例)、GRK6 高表达组 (GRK6≥ 3.02,43 例)、GRK6 低表达组 (GRK6<3.02,40 例)。经 Log-Rank 检验,SMYD2、GRK6 高表达患者的生存率(PFS 和 OS)均低于对应的低表达者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 5 和图 1。

表 5 生存资料比较结果

Table 5 Comparison results of survival data

Observation indexes			n	3 years of survival	Survival rate(%)	Log-Rank χ^2	P
PFS	SMYD2	High expression	44	26	59.1	6.615	0.013
		Low expression	39	33	84.6		
	GRK6	High expression	43	27	62.8	5.575	0.018
		Low expression	40	32	80.0		
OS	SMYD2	High expression	44	30	68.2	8.753	0.003
		Low expression	39	38	97.4		
	GRK6	High expression	43	43	67.4	7.783	0.005
		Low expression	40	40	97.5		

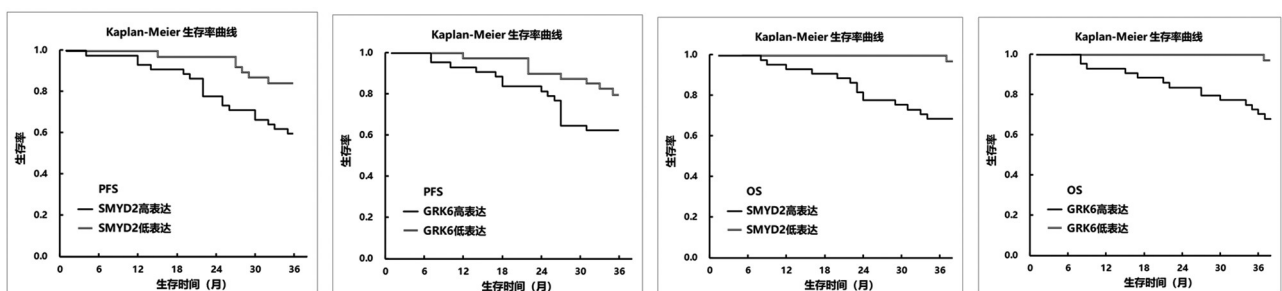


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-meier survival curve

2.5 Cox 比例风险模型分析患者预后的影响因素

以甲状腺乳头状癌患者随访期间预后生存情况为因变量 (1= 死亡,0= 存活),纳入年龄(赋值:连续性变量)、性别(赋值:1= 男,2= 女)、肿瘤大小(赋值:1≤ 1 cm,2=> 1 cm)、分化程度(赋值:1= 高度分化,2= 低中度分化)、T 分期 (赋值:1= T₁~T₂ 期,2= T₃~T_{4b} 期)、N 分期 (赋值:0= N₀ 期,1= N_{1a}~N_{1b} 期)、SMYD2 (赋值:1= SMYD2<2.95,2= SMYD2≥ 2.95)、GRK6 (赋值:1= GRK6<3.02,2= GRK6≥ 3.02) 为自变量。单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示:分化程度、T 分期、N 分期、SMYD2、GRK6 与甲状腺乳头状癌患者不良预后发生有关 ($P<0.05$),见表 6。多因素 Cox 比例风险回归分析显示:N_{1a}~

N_{1b} 期、SMYD2≥ 2.95、GRK6≥ 3.02 是甲状腺乳头状癌患者不良预后的危险因素($P<0.05$),见表 7。

3 讨论

甲状腺乳头状癌是甲状腺恶性肿瘤中具有良好分化和高存活率的病理类型,近年来随着临床医学诊断技术的不断提高,其检出率呈逐渐增加趋势^[7-9]。大多数甲状腺乳头状癌分化程度高,恶化程度低,潜伏时间长,生长缓慢,死亡率低,但是甲状腺乳头状癌早期易发生颈部淋巴结转移,即便接受根治手术,术后仍有复发和远处转移风险,降低患者生存率和生存质量^[10-12]。因此探讨与甲状腺乳头状癌相关的分子生物学标志物

对临床诊断、指导治疗、预后评估均有重要意义。

表 6 甲状腺乳头状癌患者预后影响因素的单因素 COX 比例风险回归分析

Table 6 Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in patients with papillary thyroid cancer

Variable	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
Age	-0.012	0.015	0.640	0.988(0.862~1.031)	0.654
Gender	0.121	0.106	1.303	1.129(0.905~1.231)	0.649
Tumor diameter	0.192	0.155	1.534	1.212(0.951~1.292)	0.433
Differentiated degree	0.411	0.197	4.353	1.508(1.435~1.642)	0.014
T stage	0.563	0.196	8.281	1.756(1.197~2.577)	0.004
N stage	0.582	0.165	12.441	1.790(1.679~1.842)	0.000
SMYD2	0.531	0.179	8.793	1.701(1.197~2.417)	0.003
GRK6	0.473	0.172	7.563	1.605(1.532~1.741)	0.005

Note: the constant items of single factor analysis were omitted in the table.

表 7 甲状腺乳头状癌患者预后影响因素的多因素 COX 比例风险回归分析

Table 7 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in patients with papillary thyroid cancer

Variable	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
N1a~N1b stage	0.561	0.192	8.537	1.752(1.605~1.882)	0.005
SMYD2 ≥ 2.95	0.501	0.185	7.334	1.650(1.532~1.742)	0.008
GRK6 ≥ 3.02	0.449	0.173	6.736	1.567(1.425~1.647)	0.011
Constant	0.160	0.080	4.049	1.174(1.004~1.373)	0.044

SMYD2 是一种蛋白质甲基转移酶,可在赖氨酸 4 或赖氨酸 36 处甲基化组蛋白 H3 和多种非组蛋白,参与机体发育和一系列病理生理过程^[13-15]。SMYD2 表达异常与恶性肿瘤发生和发展有关,现有报道显示 SMYD2 可通过使 lys860 位点甲基化下调肿瘤抑制蛋白 p53 活性,抑制其抗癌功能^[16],SMYD2 还可通过促使 β -连环蛋白甲基化激活 Wnt/ β -catenin 信号传导途径,驱动癌症发展^[17]。在非小细胞肺癌中,SMYD2 呈过表达,SMYD2 通过使间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 蛋白中赖氨酸残基 1451、1455 和 1610 甲基化,诱导棘皮动物微管结合蛋白 4 (EML4)-ALK 蛋白磷酸化,促使癌细胞增殖^[18]。SMYD2 在乳腺癌中高表达,SMYD2 通过 zeste 同源物 2 甲基化促进乳腺癌细胞增殖,上皮-间质转化和侵袭^[19]。SMYD2 在甲状腺乳头状癌的表达特点尚不清楚,本研究发现 SMYD2 在甲状腺乳头状癌组织表达高于癌旁组织,且 SMYD2 表达与肿瘤直径 >1 cm、低中分化、 $T_3 \sim T_{4a}$ 期、 $N_{1a} \sim N_{1b}$ 期有关,说明 SMYD2 在甲状腺乳头状癌中发挥致癌基因作用,其过表达可能促使甲状腺乳头状癌细胞侵袭和转移。相关性分析显示 SMYD2 表达与 FOXA1、PDCD4、TPX2 呈正相关,FOXA1 通过调控 G_1/S 细胞周期加速细胞增殖^[20]。PDCD4 可抑制 G_1 期增殖,参与癌细胞凋亡^[22]。TPX2 作为一种微管相关蛋白,其异常表达可诱导细胞中心体异常扩增和恶性转化,并促进细胞增殖,影响细胞周期和凋亡^[23,24]。可见 SMYD2 可上调细胞增殖基因 FOXA1、PDCD4、TPX2 的表达,促使癌细胞恶性增殖,抑制癌细胞凋亡,进而导致癌症进展。Komatsu 等人^[25]指出 SMYD2 过度表达可促使胃癌细胞增殖,且与其恶性结局有关。通过随访发现 SMYD2 表

达与甲状腺乳头状癌预后有关,SMYD2 过表达是甲状腺乳头状癌预后不良的危险因素,提示 SMYD2 可作为甲状腺乳头状癌预后评估的指标。

GPK 是磷酸化 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 的主要激酶,通过特异性磷酸化 G 蛋白偶联受体 (GPCR),导致 GPCR 解耦联以及调节蛋白结合,降低细胞膜功能性受体表达,导致受体介导的信号传导通路异常^[26]。GRK6 参与细胞凋亡和细胞周期等多种细胞信号通路,下调 GRK6 表达可抑制癌细胞增殖,并通过降低细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1) 和周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 的表达使细胞周期停止于 G_0/G_1 期,诱导癌细胞凋亡^[27]。但在肺腺癌中 GRK6 表达显著下调,GRK6 表达缺失通过抑制 CCAAT/增强子结合蛋白- α (C/EBP α) 结合,促进癌细胞迁移和侵袭^[28],提示 GRK6 在肺腺癌中似乎发挥抑癌基因作用。有关 GRK6 在甲状腺乳头状癌中作用的报道十分少见,本研究结果表明 GRK6 在甲状腺乳头状癌组织中高表达,GRK6 过表达与肿瘤直径 >1 cm、低中分化、 $T_3 \sim T_{4a}$ 期、 $N_{1a} \sim N_{1b}$ 期有关,说明 GRK6 在甲状腺乳头状癌中发挥致癌基因作用。进一步相关性分析发现 GRK6 过表达可能上调增殖基因 FOXA1、PDCD4、TPX2 的表达,说明 GRK6 可能通过调控癌细胞增殖基因表达,促使癌细胞增殖,参与甲状腺乳头状癌进展过程。梁波等人^[29]报道结果显示 GRK6 参与骨髓瘤细胞增殖和凋亡信号通路调节,沉默 GRK6 表达后骨髓瘤细胞增殖率下降,凋亡率上升。本研究生存分析和 COX 比例风险回归分析结果显示 GRK6 高表达与甲状腺乳头状癌患者术后 3 年死亡有关,推测与 GRK6 过表达促使癌细胞恶性增殖,导致癌细胞侵袭转移有

关。Tao 等人^[30]也指出 GRK6 的过表达是大肠癌患者总体生存率低下独立预测因素。

综上, 甲状腺乳头状癌组织中 SMYD2、GRK6 表达增高, SMYD2、GRK6 过表达可能通过促使癌细胞增殖参与甲状腺乳头状癌进展过程。SMYD2、GRK6 过表达是甲状腺乳头状癌术后预后不良的危险因素, 可作为甲状腺乳头状癌预后评估的辅助指标。

参考文献(References)

- [1] 尚培中, 柳勇, 南润玲. 甲状腺乳头状癌的诊断与治疗[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(10): 833-836
- [2] Yi X, Jiang XJ, Fang ZM. Histone methyltransferase SMYD2: ubiquitous regulator of disease[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 112
- [3] Li LX, Zhou JX, Calvet JP, et al. Lysine methyltransferase SMYD2 promotes triple negative breast cancer progression[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 326
- [4] Yan L, Ding B, Liu H, et al. Inhibition of SMYD2 suppresses tumor progression by down-regulating microRNA-125b and attenuates multi-drug resistance in renal cell carcinoma [J]. Theranostics, 2019, 9(26): 8377-8391
- [5] Zhang Z, Li Z, Chen W. Down-regulated G protein-coupled receptor kinase 6 leads to apoptosis in multiple myeloma MM1R cells[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 4253-4259
- [6] Raghuwanshi SK, Smith N, Rivers EJ, et al. G protein-coupled receptor kinase 6 deficiency promotes angiogenesis, tumor progression, and metastasis[J]. J Immunol, 2013, 190(10): 5329-5336
- [7] 黄金朗, 翁懿晖, 张恒玮, 等. 甲状腺乳头状癌的临床诊治进展[J]. 中国临床研究, 2020, 33(2): 246-248
- [8] Rogounovitch TI, Mankovskaya SV, Fridman MV, et al. Major Oncogenic Drivers and Their Clinicopathological Correlations in Sporadic Childhood Papillary Thyroid Carcinoma in Belarus [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(13): 3374
- [9] Lv P, Xue Y. ETS like-1 protein ELK1-induced lncRNA LINC01638 accelerates the progression of papillary thyroid cancer by regulating Axin2 through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 3873-3885
- [10] 王科, 王应强, 叶静, 等. LncRNA RP11-316M1.12 在甲状腺乳头状癌中的表达及对细胞侵袭、迁移的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(14): 2646-2650, 2622
- [11] Beatrous B, Johnson A, Jefferson G, et al. An interesting case of metastatic papillary thyroid carcinoma to the face [J]. Am J Otolaryngol, 2021, 42(6): 103110
- [12] Chen Y, Zhang G, Lin Y, et al. The advantages of carbon nanoparticles in level VII lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer[J]. Gland Surg, 2021, 10(6): 2028-2036
- [13] Wu L, Kou F, Ji Z, et al. SMYD2 promotes tumorigenesis and metastasis of lung adenocarcinoma through RPS7[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 439
- [14] Zhang B, Liao L, Wu F, et al. Synthesis and structure-activity relationship studies of LLY-507 analogues as SMYD2 inhibitors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2020, 30(22): 127598
- [15] Meng F, Liu X, Lin C, et al. SMYD2 suppresses APC2 expression to activate the Wnt/ β -catenin pathway and promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3): 997-1011
- [16] Saddic LA, West LE, Aslanian A, et al. Methylation of the retinoblastoma tumor suppressor by SMYD2 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(48): 37733-37740
- [17] Deng X, Hamamoto R, Vougiouklakis T, et al. Critical roles of SMYD2-mediated β -catenin methylation for nuclear translocation and activation of Wnt signaling [J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 55837-55847
- [18] Wang R, Deng X, Yoshioka Y, et al. Effects of SMYD2-mediated EML4-ALK methylation on the signaling pathway and growth in non-small-cell lung cancer cells [J]. Cancer Sci, 2017, 108(6): 1203-1209
- [19] Zeng Y, Qiu R, Yang Y, et al. Regulation of EZH2 by SMYD2-Mediated Lysine Methylation Is Implicated in Tumorigenesis[J]. Cell Rep, 2019, 29(6): 1482-1498, e4
- [20] Xu Y, Qin L, Sun T, et al. Twist1 promotes breast cancer invasion and metastasis by silencing Foxa1 expression[J]. Oncogene, 2017, 36(8): 1157-1166
- [21] 殷月玲, 于晓东. 甲状腺癌细针穿刺组织中 S100A13、FOXA1 表达量与细胞周期、细胞侵袭的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(1): 71-74
- [22] 谢茂云, 黄耀, 杨莉涛, 等. PDCD4 对甲状腺癌 SW579 细胞凋亡及成瘤能力的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(23): 3790-3793
- [23] Yan L, Li Q, Yang J, et al. TPX2-p53-GLI1 regulatory circuitry in cell proliferation, invasion, and tumor growth of bladder cancer [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(2): 1791-1803
- [24] Huang J, Liang Z, Guan C, et al. WDR62 regulates spindle dynamics as an adaptor protein between TPX2/Aurora A and katanin [J]. J Cell Biol, 2021, 220(8): e202007167
- [25] Komatsu S, Ichikawa D, Hirajima S, et al. Overexpression of SMYD2 contributes to malignant outcome in gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2015, 112(2): 357-364
- [26] Yu S, Sun L, Jiao Y, et al. The Role of G Protein-coupled Receptor Kinases in Cancer[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(2): 189-203
- [27] 张诤, 申洪昌, 付国斌, 等. GRK6 在胃癌中的表达及其预后价值 [J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(7): 50-55
- [28] Yao S, Wu D, Chen J, et al. Hypermethylation of the G protein-coupled receptor kinase 6 (GRK6) promoter inhibits binding of C/EBP α , and GRK6 knockdown promotes cell migration and invasion in lung adenocarcinoma cells[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(4): 605-617
- [29] 梁波, 尹俊杰, 王中良, 等. G 蛋白偶联受体激酶 6 对多发性骨髓瘤细胞增殖和凋亡的影响及其机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1801-1806
- [30] Tao R, Li Q, Gao X, et al. Overexpression of GRK6 associates with the progression and prognosis of colorectal carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5879-5886