



· 论 著 ·

血清MIP-1 α 、S-TK1对于甲状腺癌术后放射性¹³¹I治疗效果评估的临床价值

武鸿文, 梅 艳, 王 乔, 袁 佳, 赵立威

四川省肿瘤医院核医学科, 四川 成都 610041

[摘要] 背景与目的: 血清胸苷激酶1 (serum-thymidine kinase 1, S-TK1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 均是肿瘤血清标志物, 其在血清中的水平与甲状腺癌的严重程度、预后密切相关, 探讨S-TK1、MIP-1 α 表达水平对甲状腺癌术后放射性¹³¹I治疗效果评估的临床价值。方法: 选取158例术前疑似甲状腺癌患者作为研究对象, 并以128名健康体检者作为对照。比较两组研究对象的血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平, 对所有恶性肿瘤患者进行清甲治疗后分为清甲成功组(58例)和未成功组(40例)以及转移阳性组(20例)和转移阴性组(78例), 比较各组血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平, 采用免疫组织化学染色技术检测两组患者甲状腺组织中MIP-1 α 、S-TK1表达水平, 并对影响术后疗效的相关因素进行单因素和logistic回归分析。结果: 与健康对照组和良性组相比, 恶性组患者MIP-1 α 、S-TK1表达水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后两次¹³¹I治疗前清甲成功组血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平相比清甲未成功组显著降低 ($P < 0.05$), 转移阳性组患者血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平均显著高于转移阴性组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。免疫组织化学染色结果显示, 恶性组患者甲状腺组织中MIP-1 α 蛋白阳性表达率(70.41%)显著高于良性组(18.33%), 且恶性组组织中S-TK1蛋白阳性表达率(68.37%)显著高于良性组(15.00%) ($P < 0.05$)。单因素分析结果表明, 病灶最大直径、体重指数 (body mass index, BMI)、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH)、MIP-1 α 及S-TK1表达水平对甲状腺癌术后首次¹³¹I清甲疗效具有明显影响 ($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果表明, 病灶最大直径、TSH、MIP-1 α 及S-TK1表达水平是影响术后首次清甲疗效的独立影响因素 ($P < 0.05$)。结论: 甲状腺癌患者血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平显著高于健康人群, 甲状腺癌患者发生转移后MIP-1 α 、S-TK1表达水平显著升高。病灶最大直径、TSH、MIP-1 α 及S-TK1表达水平是影响术后首次清甲疗效的独立影响因素。

[关键词] 甲状腺癌; 血清胸苷激酶1; 巨噬细胞炎性蛋白-1 α ; 疗效评估

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.11.007

中图分类号: R736.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)11-1088-08

The clinical value of serum MIP-1 α and S-TK1 in the evaluation of postoperative radioactive ¹³¹I treatment for thyroid carcinoma WU Hongwen, MEI Yan, WANG Qiao, YUAN Jia, ZHAO Liwei (Department of Nuclear Medicine, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China)

Correspondence to: WU Hongwen E-mail: vy1035beji386@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Serum-thymidine kinase 1 (S-TK1) and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) are serum tumor markers, and their expression levels in serum are closely associated with disease severity and prognosis of thyroid cancer patient. Therefore, this article aimed to explore clinical value of the expression levels of S-TK1 and MIP-1 α in the evaluation of postoperative radioactive ¹³¹I treatment for thyroid carcinoma. **Methods:** A total of 158 preoperative patients with thyroid cancer and 128 healthy subjects were selected as study group and control group. Serum MIP-1 α and S-TK1 levels were compared between the two groups. All patients with malignancy were divided into groups: the successful group (58 cases) and the unsuccessful group (40 cases), the metastasis positive group (20 cases) and the metastasis negative group (78 cases). The levels of serum MIP-1 α and S-TK1 were compared, and immunohistochemical staining technique was used to detect the expressions of MIP-1 α and S-TK1 in the thyroid tissues of different groups of patients. The factors affecting postoperative outcome were analyzed by single factor and logistic regression analysis. **Results:** The expression levels of MIP-1 α and S-TK1 were significantly higher in the thyroid malignant group than in the benign group and the healthy control group ($P < 0.05$). Compared with those who were unsuccessful, the serum expression levels of MIP-1 α and S-TK1 in the successful group before the ¹³¹I treatment were significantly reduced ($P < 0.05$). The

通信作者: 武鸿文 E-mail: vy1035beji386@163.com

serum levels of MIP-1 α and S-TK1 were significantly higher in the metastasis positive group than in the metastatic negative group ($P<0.05$). Immunohistochemical staining results showed that the positive expression rate of MIP-1 α protein in the thyroid tissues of the malignant group (70.41%) was significantly higher than in the benign group (18.33%), and the positive expression rate of S-TK1 protein was significantly higher in the malignant group (68.37%) than in the benign group (15.00%) ($P<0.05$). Univariate analysis showed that maximum diameter, body mass index (BMI), thyroid-stimulating hormone (TSH), the expression levels of MIP-1 α and S-TK1 had significant effects on the first postoperative ^{131}I clearing effect in patients with thyroid cancer ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed the largest diameter of the lesion and the expression levels of TSH, MIP-1 α and S-TK1 were independent factors influencing the efficacy of the first postoperative clearing effect ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression levels of MIP-1 α and S-TK1 are significantly higher in thyroid cancer patients than in healthy people. The expression levels of MIP-1 α and S-TK1 are significantly increased after metastasis in thyroid cancer patients, and the maximum diameter of lesion, TSH and the expression levels of MIP-1 α and S-TK1 are independent factors affecting the efficacy of the first postoperative clearing effect ($P<0.05$).

[Key words] Thyroid cancer; Serum thymidine kinase 1; Macrophage inflammatory protein-1 α ; Curative effect evaluation

甲状腺结节是人体常见的一种内分泌疾病,若不积极干预可发展为甲状腺癌。甲状腺癌作为人体内分泌系统较常见的恶性肿瘤之一,发病率虽只占恶性肿瘤1%左右,但近年来甲状腺癌发病率呈明显上升趋势^[1]。甲状腺癌患者主要临床表现包括甲状腺占位或颈部淋巴结肿大、吞咽困难、声音嘶哑等^[2]。因此,尽早诊断甲状腺癌对于患者治疗方案的选择及预后具有重要意义。血清胸苷激酶1 (serum-thymidine kinase 1, S-TK1) 是新发现的一种肿瘤血清标志物,在诊断肿瘤良恶性方面具有较高的诊断价值,有研究^[3]发现, S-TK1表达水平与甲状腺癌的严重程度呈显著正相关。巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 是人体内的一种重要趋化因子,亦称CC族趋化因子配体3 (CC chemokine ligand 3, CCL3), MIP-1 α 不仅可以促进T淋巴细胞在炎症部位的聚集,近年来有临床研究^[4]表明,肝癌、乳腺癌、甲状腺癌等多种恶性肿瘤患者血清中MIP-1 α 呈高表达。因此, S-TK1、MIP-1 α 可以作为甲状腺癌患者术前诊断、疾病治疗及预后评估的重要血清标志物。本研究通过检测甲状腺癌患者血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平,探讨两者表达水平与甲状腺癌诊断、预后评估及术后疗效的相关性,同时对影响患者术后疗效的相关影响因素进行分析。

1 资料和方法

1.1 病例资料

选取158例术前疑似甲状腺癌患者作为研究

对象,并以128名健康体检者作为对照。158例术前疑似患者中共有98例患者根据病理学检查结果确诊为甲状腺癌,其余60例为良性甲状腺结节。恶性组女性58例,男性40例;年龄32~72岁,平均(48.58 \pm 5.36)岁;良性组女性36例,男性24例;年龄31~74岁,平均(48.36 \pm 5.65)岁;对照组女性70例,男性58例;年龄35~74岁,平均(49.05 \pm 5.54)岁。对恶性组患者进行清甲治疗后,根据全身碘扫描结果分为清甲成功组(58例)和未成功组(40例),并根据患者是否发生转移分为转移阳性组20例和转移阴性组78例。各组患者年龄和性别等差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①所有恶性组患者均符合甲状腺癌诊断标准^[5],并接受甲状腺手术切除且于术后拟行首次 ^{131}I 治疗;②良性组患者经病理学检查属于良性甲状腺结节;③所有研究对象不存在严重心、肝、肺、肾功能不全的情况;④健康对照组为甲状腺检查正常且未合并其他重大疾病者;⑤年龄不小于18周岁;⑥均已签署知情同意书。

排除标准:①合并有桥本甲状腺炎、甲亢或其他甲状腺疾病;②临床资料不完整或未签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

全面收集所有研究对象的性别、年龄、身高、体重、甲状腺功能5项、TNM分期、病理学类型及淋巴结转移等临床资料。

1.3 全身碘扫描及首次¹³¹I清甲疗效判定

所有恶性肿瘤患者口服¹³¹I 100 mCi进行治疗, 1周后统一使用单光子发射计算机断层成像/计算机断层成像(single photon emission computed tomography/computed tomography, SPECT/CT)进行全身碘扫描(德国Siemens公司, 型号: SYMBIA型), 采集参数设置: 矩阵256×1 024, 采集速度为15 cm/min, 能峰364 KeV, 放大倍数1.0。然后进行断层显像采集, 采集参数设置: 矩阵64×64, 能峰364 KeV, 窗宽20%, 放大倍数1.0。另外使用同机进行CT定位扫描, 扫描区域为肋弓至颌下腺水平, 电压、电流分别设置为120 KV、30 mA。最后利用Esoft软件处理数据得到融和图像, 并由2名工作5年以上的副主任医师进行阅片, 得出扫描结论。

(1) 第一次清甲成功标准^[6]: 首次¹³¹I清甲治疗后1周对所有研究对象进行全身碘扫描及局部断层融合显像检查, 结果显示, 甲状腺床部位无残留或放射性浓聚及甲状腺组织。

(2) 淋巴结及肺转移判断标准^[6]: 治疗期间, 影像学检查如B超、CT或正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)提示存在肺、淋巴结或骨转移和(或)两次¹³¹I全身碘扫描过程中发现患者肺、淋巴结或骨等甲状腺外组织摄取¹³¹I。

1.4 血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平测定

分别于治疗前和治疗1周后于清晨采取空腹静脉血10 mL, 3 000 rpm离心10 min后取上清液, 采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测所有患者血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平。取240 ng/mL MIP-1 α 冻干粉, 按照1:20比例将其溶解得到120.000、60.000、30.000、15.000、7.500、3.750、1.875及0.000 ng/mL标准品, 在酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)上检测492 nm处的吸光度(*D*)值, 测定MIP-1 α 表达水平; 另称取S-TK1溶解, 制备8 000、4 000、2 000、1 000、500、250、125及0 pg/mL标准品, 并在酶标仪上检测

450 nm处的*D*值, 绘制标准曲线, 上述所有操作过程均参照说明书进行, 使用酶标仪进行样品检测, 绘制ELISA标准曲线并根据标准曲线计算各因子浓度。

1.5 恶性组和良性组甲状腺组织中MIP-1 α 、S-TK1组织化学染色分析

采用免疫组织化学染色检测恶性组和良性组MIP-1 α 、S-TK1在甲状腺组织中的表达情况。将患者所有组织标本用10%甲醛溶液进行固定及石蜡包埋处理后, 4~5 μ m切片后进行免疫组织化学染色: 先进行石蜡切片, 然后进行脱水, 使用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)冲洗, 使用3% H₂O₂于室温下温育10 min, 放于95 $^{\circ}$ C的枸橼酸缓冲液中进行抗原修复, 然后加入羊血清于室温条件下密封1 h, 再加入一抗(兔抗), 同时使用PBS替代一抗作为阴性对照组, 4 $^{\circ}$ C温育过夜后使用PBS冲洗, 加入二抗(山羊抗兔)并于室温条件下温育45 min; 再次使用PBS冲洗并使用二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色和苏木精复染, 然后使用0.1%盐酸乙醇进行分化和纯化水冲洗; 将切片脱水后进行透明封固, 并在光学显微镜下随机选取5个视野(400倍), 统计阳性细胞数量和细胞总数, 同时计算阳性细胞率, 阳性细胞率分为4个等级: 阳性细胞率 \leq 10%为1分, 阳性细胞率10%~50%为2分, 阳性细胞率50%~75%为3分, 阳性细胞率 $>$ 75%为4分。

1.6 统计学处理

所有数据均采用SPSS 19.0软件进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本*t*检验, 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用单因素和logistic回归多因素分析患者术后的疗效影响因素。*P* $<$ 0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术前各组研究对象血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平比较

相比健康对照组和良性组, 恶性组患者MIP-1 α 、S-TK1表达水平显著更高, 良性组MIP-1 α 、S-TK1表达水平高于健康对照组(*P* $<$ 0.05, 表1)。

表 1 术前各组研究对象血清MIP-1α、S-TK1表达水平比较

Tab. 1 Comparison of serum MIP-1α and S-TK1 expression levels in preoperative groups

Group	Case n	$(\bar{x} \pm s)$	
		MIP-1α $\rho_B / (ng \cdot L^{-1})$	S-TK1 $c_B / (pmol \cdot L^{-1})$
Malignant group	98	71.18 ± 5.69 [#]	6.58 ± 1.25 [#]
Benign group	60	29.55 ± 3.18 [*]	2.91 ± 0.52 [*]
Healthy control group	128	20.25 ± 3.01	1.85 ± 0.47

*: $P < 0.05$, compared with the healthy control group; #: $P < 0.05$, compared with the benign group

2.2 恶性组和良性组甲状腺组织中MIP-1α、S-TK1表达水平

免疫组织化学染色结果显示，MIP-1α蛋白阳性者染色主要表现为棕黄色颗粒状，恶性组患者甲状腺组织中MIP-1α蛋白阳性表达率（70.41%）显著高于良性组（18.33%），恶性组组织中S-TK1蛋白阳性表达率（68.37%）显著高于良性组（15.00%），差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。免疫组织化学染色结果见图1、2。

2.3 各组间血清MIP-1α、S-TK1比较

研究结果显示，与清甲未成功者相比，术后第2次¹³¹I治疗前清甲成功组MIP-1α、S-TK1血清

表达水平均显著下降（ $P < 0.01$ ，表2）。两次全身碘扫描结果和影像学检查结果显示，8例患者发生肺转移，12例患者发生淋巴结转移，转移阳性组患者MIP-1α、S-TK1血清表达水平均显著高于转移阴性组（ $P < 0.01$ ，表3）。

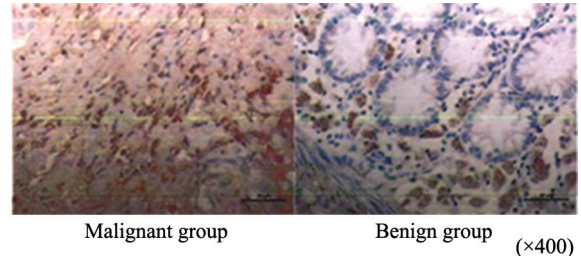


图 1 MIP-1α在恶性组和良性组中的免疫组织化学染色
Fig. 1 Immunohistochemical staining of MIP-1α in malignant group and benign group

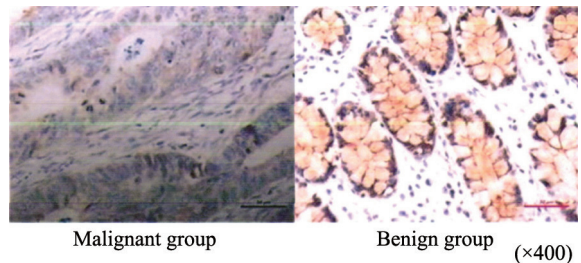


图 2 S-TK1在恶性组和良性组中的免疫组织化学染色
Fig. 2 Immunohistochemical staining of S-TK1 in malignant group and benign group

表 2 术后两次¹³¹I治疗前清甲成功组与未成功组血清MIP-1α、S-TK1表达水平比较

Tab. 2 Comparison of serum MIP-1α and S-TK1 expression levels between the successful group and the unsuccessful group before ¹³¹I treatment

Group	Case n	Before the first treatment		Before the second treatment	
		MIP-1α $\rho_B / (ng \cdot L^{-1})$	S-TK1 $c_B / (pmol \cdot L^{-1})$	MIP-1α $\rho_B / (ng \cdot L^{-1})$	S-TK1 $c_B / (pmol \cdot L^{-1})$
Successful group	58	48.36 ± 5.54	4.28 ± 0.82	36.36 ± 4.24	3.38 ± 0.73
Unsuccessful group	40	65.57 ± 5.18	5.41 ± 0.91	55.57 ± 4.89	4.61 ± 0.62
t value	-	15.516	6.410	20.700	8.706
P value	-	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

表 3 术后两次¹³¹I治疗前转移阳性组与转移阴性组血清MIP-1α、S-TK1表达水平比较

Tab. 3 Comparison of serum MIP-1α and S-TK1 expression levels between two groups before ¹³¹I treatment

Group	Case n	Before the first treatment		Before the second treatment	
		MIP-1α $\rho_B / (ng \cdot L^{-1})$	S-TK1 $c_B / (pmol \cdot L^{-1})$	MIP-1α $\rho_B / (ng \cdot L^{-1})$	S-TK1 $c_B / (pmol \cdot L^{-1})$
Metastasis positive group	20	88.36 ± 6.75	7.88 ± 1.23	75.25 ± 5.61	6.85 ± 1.08
Metastasis negative group	78	58.58 ± 5.46	5.61 ± 0.82	47.62 ± 5.21	5.14 ± 0.89
t value	-	20.705	7.820	20.833	7.331
P value	-	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$	$P < 0.01$

2.4 甲状腺癌患者术后首次¹³¹I清甲疗效的影响因素分析

单因素分析结果表明, 病灶最大直径、体重指数 (body mass index, BMI)、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH)、MIP-1 α 及S-TK1表达水平会明显影响甲状腺癌患者术后首次¹³¹I清甲疗效 ($P < 0.05$, 表4)。

2.5 甲状腺癌患者术后首次¹³¹I清甲疗效影响因素的logistic回归分析

分别以清甲疗效 (赋值: 清甲成功=1,

清甲未成功=0) 为因变量, 将病灶最大直径、BMI、TSH、MIP-1 α 及S-TK1表达水平作为自变量, 采用逐步回归法进行logistic回归分析。结果显示, 病灶最大直径、TSH、MIP-1 α 及S-TK1表达水平是影响术后首次清甲疗效的独立影响因素 ($P < 0.05$, 表5), 以上独立因素分别设为A、B、C、D、E, 得到回归方程为Logit (P) = 2.689 + 3.256A (病灶最大直径) - 1.859B (BMI) - 2.235C (TSH) - 3.524D (MIP-1 α) - 2.658E (S-TK1)。

表4 甲状腺癌患者术后首次¹³¹I清甲疗效的影响因素分析

Tab. 4 Analysis of influencing factors of the first ¹³¹I clearing effect in patients with thyroid cancer

Clinical information	Successful group (n=58)	Unsuccessful group (n=40)	χ^2	P value
Male/female	35/23	23/17	0.079	0.778
Age/year $\bar{x} \pm s$	48.42 \pm 5.25	48.65 \pm 5.38	1.308	0.193
Maximum diameter of lesion D/cm				
<1.0	8	18	17.023	0.000*
1.0-2.0	20	13		
>2.0	30	9		
¹³¹ I treatment time from surgery/month				
≤ 2	23	19	0.595	0.441
>2	35	21		
BMI/(kg·m ⁻²)				
≥ 30	21	25	6.571	0.010*
<30	37	15		
TNM staging				
I	12	8	0.212	0.976
II	23	12		
III	16	10		
IV	17	10		
TSH z_B /(μ U·mL ⁻¹)				
<60	8	3	12.304	0.002*
60-90	38	15		
>90	12	22		
MIP-1 α ρ_B /(ng·L ⁻¹)	48.36 \pm 5.54	65.57 \pm 5.18	15.516	<0.001*
S-TK1 c_B /(pmol·L ⁻¹)	4.28 \pm 0.82	5.41 \pm 0.91	6.410	<0.001*

*: $P < 0.05$, compared with the successful group

表 5 甲状腺癌患者术后首次¹³¹I清甲疗效影响因素的logistic回归分析Tab. 5 Logistic regression analysis of influencing factors of ¹³¹I clearing effect in patients with thyroid cancer

Variable	B	SE	Wald χ^2	P value	OR	95% CI
Maximum diameter of lesion	3.256	0.258	159.268	0.002	25.946	15.648-43.021
BMI	-1.859	0.265	49.212	0.026	0.156	0.093-0.262
TSH	-2.235	0.221	102.275	0.000	0.107	0.069-0.165
MIP-1 α	-3.524	0.145	590.658	0.015	0.029	0.022-0.039
S-TK1	-2.658	0.124	459.480	0.000	0.070	0.055-0.089

3 讨 论

临床上一般认为甲状腺结节包括良性病变和恶性病变,恶性甲状腺结节即甲状腺癌约占甲状腺结节的10%左右,属于一种常见的人体内分泌系统恶性肿瘤。由于恶性和良性甲状腺结节患者的临床表现存在一定交叉,故目前临床上对于恶性和良性甲状腺结节的诊断和鉴别仍存在一定困难。穿刺活检作为诊断良恶性甲状腺结节的金标准,具有准确度高等优点,但作为一种有创性检查会影响患者的依从性和接受程度,因此,研究甲状腺结节患者的血清学检查指标具有重要的临床意义^[7]。胸苷激酶作为嘧啶代谢过程中的一种关键酶,包括血清胸苷激酶1 (serum-thymidine kinase 1, S-TK1) 和S-TK2,其中S-TK1主要存在于细胞S期,具有催化脱氧胸苷转变为脱氧-1-磷酸胸苷酸的功能,可以为DNA合成提供重要原料^[3]。研究^[8]证实, S-TK1在人体正常细胞中几乎不表达,但在恶性肿瘤患者的血清中高表达,并且与癌细胞增殖速度呈显著正相关。已有研究^[9]报道, S-TK1在肝癌、乳腺癌、结肠癌和肺癌等恶性肿瘤患者血清内的表达水平显著升高。MIP-1 α 是人体内的一种重要的趋化因子,可以促进T淋巴细胞在炎症部位的聚集,同时可以趋化一些免疫细胞如自然杀伤细胞、单核细胞进入炎症部位。近年来有临床研究^[10]表明,肝癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤患者血清中MIP-1 α 表达水平显著高于健康人群 ($P < 0.05$)。有研究^[11]显示,甲状腺结节患

者血清MIP-1 α 水平与患者甲状腺恶性程度呈显著正相关 ($P < 0.05$)。本研究通过对比发现,恶性甲状腺病变患者MIP-1 α 、S-TK1血清表达水平显著高于甲状腺良性病变患者和健康对照组 ($P < 0.05$)。对恶性病变患者进行清甲治疗,结果显示,术后两次¹³¹I治疗前清甲成功组MIP-1 α 、S-TK1血清表达水平均显著低于清甲未成功组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。经过两次全身碘扫描及影像学检查,有20例患者发生转移(8例发生肺转移,12例发生淋巴结转移),转移阳性组患者血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平均显著高于转移阴性组,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。Khan等^[12]研究报道,甲状腺癌患者血清S-TK1、MIP-1 α 水平显著升高,且表达水平随着肿瘤分期升高而升高,与本研究结果具有一致性。这主要是由于S-TK1作为一种在细胞增殖过程中发挥重要作用的活性激酶,当肿瘤细胞发生大量增殖和转移时,细胞生长、分裂活动更加密集, S-TK1表达水平亦显著升高^[13]。而MIP-1可以趋化单核细胞和活化巨噬细胞,释放出大量溶菌酶会使患者免疫功能严重受损,而肿瘤作为正常细胞发生恶变后的产物,同时会表达正常细胞不表达的一些抗原,机体免疫系统识别肿瘤抗原后会将机体免疫反应激活,因此肿瘤作为一种广义免疫性疾病,恶性肿瘤发生转移和扩散后,患者组织中MIP-1 α 表达水平也会相应升高^[14]。赵江花等^[15]研究显示,甲状腺滤泡上皮细胞质中大量表达MIP-1 β (CCL4) 和MIP-1 α 等抗原抗体反应产物,且上述两种产物在甲状腺恶性肿瘤组织中的表达水平显著高于甲状腺结节组织。因此, MIP-1 α 、S-TK1表达水平与甲状

腺患者恶性病变程度呈显著相关性, 两者表达水平可以作为甲状腺结节良恶性病变早期诊断和术后疗效评价的重要血清学指标。

本研究对其他影响甲状腺癌患者术后疗效的相关因素进行分析, 单因素分析结果表明, 病灶最大直径、BMI、TSH、MIP-1 α 及S-TK1表达水平会明显影响甲状腺癌患者术后首次¹³¹I清甲疗效 ($P < 0.05$)。多因素分析显示, TSH水平、病灶最大直径、TSH、MIP-1 α 及S-TK1是影响术后首次清甲疗效的独立影响因素 ($P < 0.05$)。临床普遍认为较高的TSH有助于残留甲状腺组织对碘进行充分摄取, 本研究中60~90 $\mu\text{U}/\text{mL}$ TSH的患者具有最高的清甲成功率, 可能是因为TSH过高导致TSH受体饱和, 从而进一步影响碘摄取作用的限制程度。本研究发现, 较大病灶的最大直径清甲疗效更佳, 主要是由于病灶最大直径 ≤ 1 cm的甲状腺乳头状微小癌一般发展非常缓慢且危害很小, 因此, 甲状腺切除手术时清扫范围和清扫范围也相应缩小, 相对残留的甲状腺体较多会进一步影响患者清甲成功率^[16]。最近有研究^[17]显示, 肥胖或高BMI会增加甲状腺癌的患病风险并影响甲状腺癌患者的预后, 可能是因为胰岛素样生长因子1、脂肪因子及TSH等多种激素之间存在相互作用。Parascandolo等^[18]研究报道, BMI增加会导致TSH升高和总三碘甲状腺原氨酸水平下降, 从而激活cAMP/PI3K及RAS-BRAF信号转导通路, 导致肿瘤细胞发生快速增殖。宋韞韬等^[19]研究表明, BMI越高, 患者的肿瘤病灶范围一般越广, 因此更容易出现腺外侵犯, 从而导致肿瘤转移和肿瘤分期升高。

综上所述, 甲状腺癌患者血清MIP-1 α 、S-TK1表达水平显著高于健康人群, 且病灶最大直径、TSH、MIP-1 α 及S-TK1表达水平是影响术后首次清甲疗效的独立影响因素 ($P < 0.05$), MIP-1 α 及S-TK1表达水平与甲状腺癌患者术后疗效及是否转移密切相关。

[参 考 文 献]

- [1] HAUGEN B R, SAWKA A M, ALEXANDER E K, et al. American Thyroid Association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features [J]. *Thyroid*, 2017, 27(4): 481-483.
- [2] BELLANTONE R, RAFFAELLI M, DE CREA C, et al. Video-assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma: oncologic outcome in patients with follow-up ≥ 10 years [J]. *World J Surg*, 2018, 42(2): 402-408.
- [3] BAGEGNI N, THOMAS S, LIU N, et al. Serum thymidine kinase 1 activity as a pharmacodynamic marker of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in patients with early-stage breast cancer receiving neoadjuvant palbociclib [J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 123.
- [4] 杨雪, 孙晓菲, 范慧洁, 等. 血清TTF-1、MIP-1 α 水平与甲状腺乳头状微小癌的关系研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(5): 735-738.
YANG X, SUN X F, FAN H J, et al. Study on the relationship between serum levels of TTF-1, MIP-1 α and papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Pract J Cancer*, 2018, 33(5): 735-738.
- [5] 陈朝文, 颜南生. 甲状腺癌的诊断和二次手术 [J]. *北京医科大学学报*, 1998, 30(2): 235-241.
CHEN C W, YAN N S. Diagnosis and reoperation of thyroid cancer [J]. *J Beijing Med Univ*, 1998, 30(2): 235-241.
- [6] 白耀. 甲状腺病学: 基础与临床 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2003.
BAI Y. *Thyroid disease: basic and clinical* [M]. Beijing: Science and Technology Literature Press, 2003.
- [7] LIM H, DEVESA S S, SOSA J A, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1338-1348.
- [8] LI Y, WEI R, SONG S. Diagnostic and prognostic value of serum thymidine kinase 1 in cancer patients [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2018, 34(1): 168-170.
- [9] 陈胜武, 刘言, 冯长生, 等. 胸苷激酶1和生存素在甲状腺癌及腺瘤组织的表达及其临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(2): 301-303.
CHEN S W, LIU Y, FENG C S, et al. Expression and clinical significance of thymidine kinase 1 and Survivin in thyroid carcinoma and thyroid benign tumor [J]. *Chin J Exp Surg*, 2019, 12(2): 301-303.
- [10] 王晓桃, 何玉婵, 王航飞, 等. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α 通过骨硬化蛋白抑制骨髓瘤骨病患者成骨细胞功能研究 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(8): 1261-1266.
WANG X T, HE Y C, WANG H F, et al. MIP-1 α inhibiting osteoblast function in myeloma bone disease patients through increasing the sclerostin [J]. *Chongqing Med*, 2019, 48(8): 1261-1266.
- [11] 李向阳, 杨莹, 张励才, 等. 霍乱毒素B亚单位对小鼠免疫细胞及细胞因子的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(4): 585-589.
LI X Y, YANG Y, ZHANG L C, et al. Effect of cholera toxin B subunit on immune cells and cytokines in mice [J]. *Acta Univ*

- Med Anhui, 2019, 54(4): 585-589.
- [12] KHAN M A, MALIK N, KHAN K H, et al. Association of preoperative serum thyroid-stimulating hormone levels with thyroid cancer in patients with nodular thyroid disease [J] . World J Nucl Med, 2017, 16(3): 202-205.
- [13] NING S F, WEI W E, LI J L, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients [J] . J Cancer, 2018, 9(3): 494-501.
- [14] TSUBAKI M, TAKEDA T, TOMONARI Y, et al. The MIP-1 α autocrine loop contributes to decreased sensitivity to anticancer drugs [J] . J Cell Physiol, 2018, 233(5): 4258-4271.
- [15] 赵江花, 张国清, 唐文明, 等. 中药补气活血方联合噻托溴铵气雾剂治疗硅沉着病Ⅲ期的效果观察及对患者血清MIP-1 α 、MIP-1 β 的影响 [J] . 解放军预防医学杂志, 2018, 25(1): 30-32.
- ZHAO J H, ZHANG G Q, TANG W M, et al. Effect of Buqi Huoxue decoction combined with tiotropium bromide aerosol in the treatment of silicosis stage III and its influence on serum MIP-1 α and MIP-1 β [J] . Chin PLA J Prev Med, 2018, 25 (1): 30-32
- [16] 肖春莹, 周剑宇, 杨朝晖, 等. 超声微血流成像技术与常规彩色多普勒超声评价甲状腺微小癌供应血管及其对甲状腺微小癌预测价值的比较研究 [J] . 中国超声医学杂志, 2018, 34(12): 1073-1076.
- XIAO C Y, ZHOU J Y, YANG C H, et al. The comparison of vascular characteristics of thyroid microcarcinoma by conventional colour Doppler ultrasonography and superb microvascular imaging [J] . Chin J Ultrasound Med, 2018, 34(12): 1073-1076.
- [17] SADO J, KITAMURA T, SOBUE T, et al. Risk of thyroid cancer in relation to height, weight, and body mass index in Japanese individuals: a population-based cohort study [J] . Cancer Med, 2018, 7(5): 2200-2210.
- [18] PARASCANDOLO A, LAUKKANEN M O, DE ROSA N, et al. A dual mechanism of activation of the Sonic Hedgehog pathway in anaplastic thyroid cancer: Crosstalk with RAS-BRAF-MEK pathway and ligand secretion by tumor stroma [J] . Oncotarget, 2018, 9(4): 4496-4510.
- [19] 宋韞韬, 于文斌, 魏 炜, 等. 甲状腺乳头状癌腺外侵犯相关因素分析 [J] . 中国实用外科杂志, 2017, 37(11): 1272-1275.
- SONG Y T, YU W B, WEI W, et al. Analysis of correlative factors for extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma [J] . Chin J Pract Surg, 2017, 37(11): 1272-1275.
- (收稿日期: 2021-02-25 修回日期: 2021-05-27)