肿瘤诊断与治疗

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000768

分化型甲状腺癌术后患者血清 Cyfra 21.1、Gal-3、VEGF 水平及其意义

彭一帆[1]，山院飞[2]，赵胤铭[2]，张瑞明[3]

（1. 天津市环湖医院编辑部，天津 300060；2. 空军航空医学研究所附属医院普外科，北京 100089；3. 内蒙古医科大学附属医院普外科，呼和浩特 010059）

[摘 要]目的：探讨分化型甲状腺癌术后患者血清中细胞角蛋白 19 片段（cytokeratinfragment antigen 21.1，Cyfra 21.1）、半乳糖血凝素-3（galectin-3，Gal-3）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达水平及意义。方法：收集内蒙古医科大学附属医院分化型甲状腺癌术后患者 75 例（未复发 40 例、局部复发 35 例），甲状腺良性疾病术后患者 30 例（甲状腺腺瘤 10 例、结节性甲状腺肿 20 例），采用化学发光法（chemiLuminescence，CLIA）、酶联免疫吸附法（enzyme-linked immuno sorbent assay，ELISA）检测其血清 Cyfra 21.1、Gal-3、VEGF 浓度。结果：血清 Cyfra 21.1、Gal-3 水平在各组间无明显差异（F=1.425、P=0.245；F=1.503、P=0.227）。甲癌术后局部复发组血清 VEGF 水平较未复发组有所增高（F=8.859、P=0.000）。结论：Cyfra 21.1、Gal-3 血清水平暂不能用于甲状腺癌术后随访。血清 VEGF 水平可作为评估分化型甲状腺癌生物学行为的一项重要指标。

[关键词]细胞角蛋白 19 片段；半乳糖血凝素-3；血管内皮生长因子；甲状腺癌；血清

[中图分类号]R730 [文献标志码]A [收稿日期]2014-11-14

Serum levels of Cyfra 21.1, galectin-3 and VEGF in patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery

Peng Yifan[1], Shan Yuanfei[2], Zhao Yinming[2], Zhang Ruiming[3]

(1. Editorial Office, Tianjin Huanhu Hospital; 2. Department of General Surgery, Affiliated Hospital to Institute of Aviation Medicine; 3. Department of General Surgery, Affiliated Hospital to Inner Mongolia Medical University)

[Abstract] ***Objective*** To investigate the serum levels of cytokeratinfragment antigen 21.1 (Cyfra 21.1), galectin-3 (Gal-3), vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery and to explore their clinical significances. ***Methods*** Serum samples were collected from 75 patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery (35 with regional recurrence, 40 without recurrence) and 30 benign disease subjects (10 thyroid adenoma, 20 nodular goiter). Cyfra 21.1, Gal-3, VEGF levels were detected using CLIA and ELISA. ***Results*** Low Cyfra 21.1 and Gal-3 values were found in all subgroups, without significant differences (F=1.425, P=0.245; F=1.503, P=0.227). VEGF was significantly higher in patients with regional recurrence than in patients without recurrence and normal subjects (P=0.000). ***Conclusion*** The serum levels of Cyfra 21.1 and Gal-3 could not be used as reliable markers for prognostic in patients after thyroidectomy. Serum VEGF is significantly elevated in differentiated thyroid carcinoma patients with postoperative recurrence, making it an important indicator to reveal the biological behaviors of differentiated thyroid carcinoma.

[Key words] cytokeratinfragment antigen 21.1; galectin-3; vascular endothelial growth factor; thyroid carcinoma; human serum

作者介绍：彭一帆，Email：yian820628@126.com，
研究方向：临床医学及医学编辑出版。
通信作者：山院飞，Email：45189956@qq.com。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150910.1832.022.html
（2015-09-10）

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤，发病率约占全身恶性肿瘤的 1.5%[1]。目前甲状腺癌的发病率在世界各地均大幅增加[2]，其中分化型甲状腺癌发病率约占甲状腺癌的 85% 以上[3]。分化型甲状腺癌术后预后良好，可长期随访。本研究采用化学发光免疫分析法和酶联免疫吸附法检测血清细胞角蛋白 19 片段（cytokeratinfragment antigen 21.1，Cyfra 21.1）、半乳糖血凝素-3（galectin-3，Gal-3）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）值，判断其水平在分化型甲状腺癌术后患者的价值。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

罗氏 Elecsys2010 全自动型电化学发光检测仪；TECAN Safire2 高速多通道连续波长酶标仪。化学发光法：罗氏 Elecsys2010 全自动型电化学发光检测仪专业试剂，Cyfra 21.1（No.20822756 312）专用试剂盒。酶联免疫吸附法：人 Gal-3 ELISA 试剂盒（奥地利 Bender），人 VEGF 试剂盒（进口分装）购自上海宝曼生物科技有限公司。

1.2 研究对象

105 例甲状腺肿瘤患者均为内蒙古医科大学附属医院 2011 年 12 月至 2014 年 2 月期间的住院患者，皆有明确的病理学诊断。对照组良性甲状腺疾病术后患者包括：结节性甲状腺肿 20 例、甲状腺腺瘤 10 例，男性 11 例，女性 19 例，平均年龄 48（48.77±7.65）岁。甲癌术后未复发组 40 例，包括甲状腺乳头状癌 35 例、甲状腺滤泡状癌 5 例，男性 17 例，女性 23 例，平均年龄 50（50.45±7.00）岁，其中<45 岁者 7 例，≥45 岁者 33 例，肿瘤直径>1.0 cm 25 例，≤1.0 cm 15 例。甲癌术后局部复发组 35 例，包括甲状腺乳头状癌 31 例、甲状腺滤泡状癌 4 例，男性 12 例，女性 23 例，平均年龄 50（50.28±6.64）岁，其中<45 岁者 4 例，≥45 岁者 31 例，肿瘤直径>1.0 cm 18 例，≤1.0 cm 17 例。甲癌患者术后病程 3 月~10 年，平均（5.5±1.3）年，各组研究对象一般情况差异无统计学意义（详见表 1）。所有甲癌患者行标准甲癌根治术，皆给予促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）抑制治疗，尚未行 ^{131}I 治疗，术后复发病理诊断均经 HE 染色并由 2 位病理科医师确诊。

研究病例纳入标准如下：甲状腺功能各项指标均正常；行标准甲癌根治术，病理为分化型甲状腺癌。排除标准：甲状腺炎、甲功异常、高血压病、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺病、自身免疫性疾病、外周动脉粥样硬化、感染、严重心、肝肾功能不全、怀孕者、儿童。本研究由内蒙古医科大学的伦理委员会批准并签署知情同意书

1.3 检测方法

甲状腺癌患者术后定期复诊时（停服左甲状腺素钠片），采取清晨空腹静脉血 5 ml，凝固后 3 000 r/min 离心分离血清，-20 ℃保存备检，在 1 周内测定 Cyfra 21.1 水平，检测时严格按照罗氏 Elecsys2010 全自动型电化学发光检测仪及试剂盒说明书操作规程进行操作。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 ELISA 法测定血清 Gal-3、VEGF 水平。对照组抽血、检测方法同上。试验操作过程严格按照试剂盒说明进行，所有标本均为复管检测。

1.4 统计学处理

数据由 SPSS 19.0 统计程序分析，计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料用构成比表示。多组均数比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 法。检验水准 α=0.05。

2 结 果

甲状腺癌术后未复发组（40 例）与甲状腺癌术后局部复发组（35 例）及对照组血清 Cyfra 21.1 水平经统计学分析（F=1.425，P=0.245），3 组间无统计学差异（详见表 1）。血清 Gal-3 水平在甲状腺癌术后未复发组与甲状腺癌术后局部复发组及对照组间经统计学分析（F=1.503，P=0.227），3 组间亦无明细差异（详见表 1）。血清 VEGF 水平在 3 组间可见统计学差异（F=8.859，P=0.000）。进一步两两比较，对照组与未复发组血清 VEGF 水平无统计学差异（P=0.743），局部复发组与未复发组及对照组比较皆有统计学差异（P=0.000）（详见表 2）。

表 1 研究对象一般临床资料

Tab.1 General information of the research object

组别	性别		年龄		肿瘤大小（cm）		病理类型		术后病程（年）	
	男	女	<45	≥ 45	＞1.0	≤ 1.0	乳头状癌	滤泡状癌	≤ 5 年	＞5 年
对照组	11	19	3	27	-	-	-	-	-	-
未复发组	17	23	7	33	25	15	35	5	30	10
局部复发组	12	23	4	31	18	17	31	4	26	9
χ^2 值	0.570		0.999		0.935		0.020		0.005	
P 值	0.752		0.607		0.333		0.887		0.943	

注：－表示相关数据

表 2　血清指标浓度比较（$\bar{x}\pm s$，ng/ml）

Tab.2　Comparison of serum indexes（$\bar{x}\pm s$，ng/ml）

组别	例数（n）	Cyfra 21.1	统计值	Gal-3	统计值	VEGF	统计值	两两比较
对照组	30	1.76± 0.85	F=1.425	5.34± 0.99	F=1.503	285.64± 14.17	F=8.859	0.743[a]
未复发组	40	1.57± 0.69	P=0.245	5.29± 1.47	P=0.227	284.01± 16.92	P=0.000	0.001[b]
局部复发组	35	1.46± 0.59		4.81± 1.63		302.53± 27.62		0.000[c]

注：a 为对照组与未复发组比较 P 值，b 为对照组与局部复发组比较 P 值，c 为局部复发组与未复发组比较 P 值

3　讨　论

本研究检测了 75 例甲状腺癌术后患者血清，其中 35 例局部复发患者，并选取 30 例甲状腺良性疾病为对照组。

Appetecchia[4]推测血清细胞角蛋白 8、18 和 19 在甲状腺癌患者预后中有重要作用，甲状腺切除后反复测定血清 Cyfra 21.1 水平可能预测甲癌复发转移的风险。本研究发现分化型甲癌术后患者，局部复发组与未复发组血清 Cyfra 21.1 水平皆较低，且与对照组间无明显差异，这也验证了 Gao[5]、Išić[6]等的研究结果。Giovanella 等[7]大样本研究证实血清 Cyfra 21.1 水平从分化型甲状腺癌到低分化癌和未分化癌明显依次增加，血清 Cyfra 21.1 水平可能与肿瘤的恶性程度密切相关。Giovanella 等[8]检测 76 例晚期甲状腺癌患者血清 Cyfra 21.1 水平，结果显示 45 例转移灶无摄 ^{131}I 能力患者的 Cyfra 21.1 水平明显高于 31 例转移灶有摄 ^{131}I 能力的患者。提示血清 Cyfra 21.1 水平增加可能是分化型甲状腺癌去分化的一个标志，而分化型甲状腺癌分化程度较高，恶性程度小。

Gal-3 是一种 R-半乳糖特异凝集素，由 3 个具有特异功能的结构域组成。Nangia Makker[9]研究显示 Gal-3 可刺激细胞生长增殖、阻止肿瘤细胞凋亡，促进血管生成、肿瘤细胞与细胞外基质相互作用等，其异常表达在肿瘤的发生发展和转移中起重要作用。在其他恶性肿瘤[10]（包括乳腺癌、胃肠道肿瘤、肺癌、卵巢癌、黑色素瘤及非霍奇金淋巴瘤）患者的血清 Gal-3 浓度明显高于健康人，并且有转移者明显高于非转移者，血清 Gal-3 水平与肿瘤进展有明确关系[11]。本研究结果显示血清 Gal-3 水平在甲状腺癌术后未复发组与甲状腺癌术后局部复发组及对照组间无明细差异。Inohara[12]、许岚[13]等研究结果与本文大致相同。Saussez[14]、Išić 等[6]认为血清 Gal-3 水平在甲状腺肿瘤患者可能增高，但其不能用于鉴别甲状腺肿瘤良恶性。血清 Gal-3 水平可用于健康体检中区别甲状腺疾病患者。分析其原因考虑为：血清中的 Gal-3 依赖细胞蛋白质产生进入循环系统，除了肿瘤细胞，Gal-3 还可由炎性细胞和基质细胞产生[15]。这个过程受多种因素的影响，如细胞蛋白质的产生和释放、肿瘤的体系结构、肿瘤血管的发育等。这些原因可能使肿瘤患者血清 Gal-3 水平良恶性间差别不大。

血管生成是肿瘤生长和转移扩散的关键。VEGF 是一个 34~46 kD 的糖蛋白，是已知的针对内皮细胞特异性最高、促肿瘤血管构建作用最强的调节因子[16]，可以同时参与促进生理和病理性血管内皮细胞生长[17]。研究显示 VEGF 表达水平的上调将促进甲状腺癌及其他恶性肿瘤的发生发展。VEGF 的表达水平可用来预测甲状腺癌的远期预后及复发转移情况[18]。目前血清 VEGF 在甲状腺疾病中的作用目前尚不完全清楚，毒性弥漫性甲状腺肿（Graves，病）中 VEGF 可刺激内皮细胞增殖，导致甲状腺血管过度增生。在复发结节性甲状腺肿组织中，VEGF 的转录和表达显著增加。有报道证实[19] Graves，病和桥本甲状腺炎患者血清 VEGF 水平增加。另外 VEGF 表达在低分化癌显著增加，且与肿瘤淋巴结转移密切相关[20]。而血清 VEGF 水平在甲状腺髓样癌中无明显增加[21]。

本研究局部复发组血清 VEGF 水平较未复发组有所升高，有统计学意义，VEGF-C 已被证明是淋巴结转移的独立危险因素[22]。同时血清 VEGF 与甲状腺癌预后因素如肿瘤大小、肿瘤侵及被膜、淋巴结转移、远处转移等密切相关[23-24]。许多研究亦得出相同或相似的结果，Tuttle 等[25]认为复发性甲状腺癌病例较未复发病例血清 VEGF 水平明显升高。Zhou 等[26]研究显示远处转移和局部转移甲状腺癌病例血清 VEGF 水平皆较未转移病例明显升高。Klubo-Gwiezdzinska 等[27]研究显示远处转移病例血清 VEGF

水平明显高于未转移病例。然而，与未转移病例相比，局部转移病例血清 VEGF 水平并未增加。所有的研究都证实未复发患者和健康受试者血清 VEGF 水平无差异。

Cyfra 21.1、Gal-3 血清水平暂不能用于甲状腺癌术后随访。血清 VEGF 水平可作为评估分化型甲状腺癌生物学行为的一项重要指标。

参 考 文 献

[1] Curado MP，Edwards B，Shin HR，et al.Cancer incidence in five continents[M].Lyon，2009（9）：160.

[2] Pellegriti G，Frasca F，Regalbuto C，et al.Worldwide increasing incidence of thyroid cancer：update on epidemiology and risk factors[J].J Cancer Epidemiol，2013.http://dx.doi.org/10.1155/2013/965212.

[3] Jemal A，Siegel R，Xu J，et al.Cancer statistics，2010[J].CA Cancer J Clin，2010，60（5）：277-300.

[4] Appetecchia M，Meçule A，Ducci M，et al.Serum cytokeratins determination in differentiated thyroid carcinoma[J].J Exp Clin Cancer Res，2001，20（2）：253-256.

[5] Gao Y，Hankui L，Zhibin Y，et al.Tumor markers in thyroid carcinoma with pulmonary metastases after thyroidectomy[J].Lab Med，2009，40（1）：30-34.

[6] Išić T，Savin S，Cvejić D，et al.Serum Cyfra 21.1 and galectin-3 protein levels in relation to immunohistochemical cytokeratin 19 and galectin-3 expression in patients with thyroid tumors[J].Cancer Res Clin Oncol，2010，136（12）：1805-1812.

[7] Giovanella L，Ceriani L，Ghelfo A，et al.Circulating cytokeratin 19 fragments in patients with benign nodules and carcinomas of the thyroid gland[J].Int J Biol Markers，2008，23（1）：54-57.

[8] Giovanella L，Treglia G，Verburg FA，et al.Serum cytokeratin 19 fragments：a dedifferentiation marker in advanced thyroid cancer[J].Eur Endocrinol，2012，167（6）：793-797.

[9] Nangia Makker P，Balan V，Raz A，et al.Regulation of tumor progression by extracellular galectin-3[J].Cancer Microenvironment，2008，1（1）：43-51.

[10] Vereecken P，Zouaoui Boudjeltia K，Debray C，et al.High serum ge1ectin-3 in advanced melannme：Preliminary results[J].Clin Exp Dermatol，2006，31（1）：105-109.

[11] Iurisci I，Tinari N，Natoli C，et al.Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients[J].Clin Cancer Res，2000，6（4）：1389-1393.

[12] Inohara H，Segawa T，Miyauchi A，et al.Cytoplasmic and serum galectin-3 in diagnosis of thyroid malignancies[J].Biochem Biophys Res Communi，2008，376（3）：605-610.

[13] 许 岚，吴文君，朱圣伟，等.甲状腺结节患者的病理分型及血清半乳凝素_3 浓度[J].中国医师进修杂志，2007：30（12）：4-5.

[14] Saussez S，Glinoer D，Chantrain G，et al.Serum galectin-1 and galectin-3 levels in benign and malignant nodular thyroid disease[J].Thyroid，2008，18（7）：705-712.

[15] Savin SB，Cvejic DS，Jankovic MM，et al.Expression of galectin-1 and galectin-3 in human fetal thyroid gland[J].J Histochem Cytochem，2003，51（4）：479-483.

[16] Hirasaki S，Tanimizu M，Moriwaki T，et al.Efficacy of clinical pathway for the management of mucosal gastric carcinoma treated with endoscopic submucosal dissection using an insulated-tip diathermic knife[J].Intern Med，2004，43（12）：1120-1125.

[17] Jebreel A，England J，Bedford K，et al.Vascular endothelial growth factor（VEGF），VEGF receptors expression and microvascular density in benign and malignant thyroid diseases[J].Int J Exp Pathol，2007，88（4）：271-277.

[18] Klein M，Vignaud JM，Hennequin V，et al.Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma[J].J Clin Endocrinol Metab，2001，86（2）：656-658.

[19] Iitaka M，Miura S，Yamanaka K，et al.Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis[J].Clin Endocrinol Metab，1998，83（11）：3908-3912.

[20] Itoh A，Iwase K，Jimbo S，et al.Expression of vascular endothelial growth factor and presence of angiovascular cells in tissues from different thyroid disorders[J].World J. Surg，2010，34（2）：242-248.

[21] João Bugalho M，Madureira D，Espadinha C，et al.Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with medullary thyroid carcinoma[J].Eur J Endocrinol，2008，159（2）：167-169.

[22] Yu XM，Lo CY，Lam AK，et al.Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma[J].Annals of Surgery，2008，247（3）：483-489.

[23] Yu XM，Lo CY，Lam AK，et al.The potential clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor（VEGF）and VEGF-C in recurrent papillary thyroid carcinoma[J].Surgery，2008，144（6）：934-940.

[24] Klubo-Gwiezdzinska J，Junik R，Kopczynska E，Juraniec O，et al.The comparison of serum vascular endothelial growth factor levels between patients with metastatic and non-metastatic thyroid cancer，and patients with nontoxic multinodular goiter[J].European Journal of Endocrinology，2007，157（4）：521-527.

[25] Sorvillo F，Mazziotti G，Carbone A，et al.Recombinant human thyrotropin reduces serum vascular endothelial growth factor levels in patients monitored for thyroid carcinoma even in the absence of thyroid tissue[J].Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism，2003，88（10）：4818-4822.

[26] Zhou ZH，Cui XN，Xing HG，et al.Changes and prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in patients with differentiated thyroid cancer[J].Med Princ Pract，2013，22（1）：24-28.

[27] Klubo-Gwiezdzinska J，Junik R，Kopczynska E，et al.The comparison of serum vascular endothelial growth factor levels between patients with metastatic and non-metastatic thyroid cancer，and patients with nontoxic multinodular goiter[J].European Journal of Endocrinology，2007，157（4）：521-527.

（责任编辑：冉明会）