

血清 MUC1 和 Hpa 检测对甲状腺乳头状癌及淋巴转移的诊断价值*

刘 春¹, 葛 倩^{2**}

(1. 内江市第二人民医院 普外科, 四川 内江 641200; 2. 重庆医科大学附属第一医院 内分泌科, 重庆 400016)

[摘要] 目的: 检测甲状腺乳头状癌患者血清黏蛋白 1 (MUC1) 和乙酰肝素酶 (Hpa) 水平, 探讨两者在甲状腺乳头状癌及淋巴转移诊断中的价值。方法: 选取甲状腺乳头状癌患者 60 例、甲状腺良性结节患者 80 例以及健康体检者 60 例为研究对象, 检测 3 组被检者血清中 MUC1 和 Hpa 水平, 同时对比甲状腺乳头状癌淋巴结转移与无淋巴结转移患者血清 MUC1 和 Hpa 水平; 根据所有被检者血清 MUC1 和 Hpa 检测结果绘制 ROC 曲线, 分析 MUC1 和 Hpa 两项指标对甲状腺乳头状癌的诊断价值。结果: 甲状腺乳头状癌组患者血清中 MUC1 和 Hpa 水平明显高于甲状腺良性结节组和健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 有淋巴结转移的甲状腺乳头状癌患者血清中 MUC1 水平显著高于无淋巴结转移患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而血清 Hpa 水平与是否有淋巴结转移无关 ($P > 0.05$); 绘制 ROC 曲线比较显示, MUC1 对鉴别甲状腺乳头状癌的价值显著高于 Hpa 检测, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 血清 MUC1 与 Hpa 水平对甲状腺乳头状癌的诊断均具有一定的临床意义。

[关键词] 癌, 乳头状; 甲状腺; 黏蛋白 1; 乙酰肝素酶

[中图分类号] R736.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)12-1370-04

Diagnostic Value of Serum MUC1, Hpa Detection in Papillary Thyroid Neoplasms and Lymph Node Metastasis

LIU Chun¹, GE Qian²

(1. Department of General surgery, Neijiang Second People's Hospital, Neijiang 641200, Sichuan, China; 2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the levels of Mucins1 (MUC1) and Heparanase (Hpa) as marker in diagnosis of papillary thyroid neoplasms and lymph node metastasis. **Methods:** Sixty patients with papillary thyroid neoplasms, 80 patients with benign thyroid nodules and 60 normal persons were enrolled in this study. The levels of serum MUC1 and Hpa of three groups were measured and the differences were contrasted. The levels of serum MUC1 and Hpa of patients with and without lymph node metastasis were compared. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn according to the levels of MUC1 and Hpa in all subjects and diagnostic value of serum MUC1, Hpa in papillary thyroid neoplasms were analyzed. **Results:** The levels of MUC1 and Hpa in papillary thyroid neoplasms group were significantly higher than those in other two groups ($P < 0.05$). The expression of MUC1 in patients with lymph node metastasis was significantly higher than patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$), but the level of Hpa in serum was not significantly different between patients with and without lymph node metastasis ($P > 0.05$). The MUC1 showed significantly higher clinical value in diagnosis of thyroid cancer than Hpa according to ROC curve analysis ($P < 0.05$). **Conclu-**

*[基金项目] 国家级临床重点专科建设项目[卫办医政函(2011)873号]

**通信作者 E-mail: liusieot@163.com

网络出版时间: 2015-11-17 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20151117.1325.018.html>

sion: The levels of MUC1 and Hpa both have important value in the diagnosis of papillary thyroid neoplasms. The serum MUC1 may have better application value than Hpa, and MUC1 as an important biological detection index is closely related with thyroid cancer incidence, predicting lymph node metastasis and prognosis.

[**Key words**] carcinoma, papillary; thyroid gland; mucins 1; heparanase

甲状腺癌乳头状癌是甲状腺癌的一种最常见病理分型,约占甲状腺癌发生率的 80%,其淋巴结转移率为 4.1% ~ 42.6%^[1-2]。目前临床上对于甲状腺乳头状癌诊断的方法主要有超声检查和细胞学活检,准确性都偏低^[3-4]。因此,寻找针对甲状腺乳头状癌诊断和浸润转移的特异性检测方法,一直是近年来临床医师关注的问题。血清黏蛋白 1 (mucins 1, MUC1) 和血清乙酰肝素酶 (heparanase, Hpa) 水平是机体两种重要的肿瘤生物学标志物,在肿瘤疾病的发生发展以及浸润转移中都发挥着重要作用^[5-6]。本研究通过对患者血清中 MUC1 和 Hpa 水平进行检测,探讨 MUC1 和 Hpa 水平在甲状腺乳头状癌诊断中的价值及在淋巴结转移中的作用,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月 ~ 2015 年 1 月甲状腺乳头状癌患者 60 例,其中男 24 例,女 36 例;17 ~ 72 岁,平均(46.5 ± 21.9)岁;淋巴结转移患者 27 例,无淋巴结转移患者 33 例。选取同期就诊的经病理学证实为甲状腺良性结节患者 80 例,其中男 33 例,女 47 例;19 ~ 73 岁,平均(47.4 ± 19.3)岁;其中甲状腺囊腺瘤 36 例,结节性甲状腺肿 44 例。另选取健康志愿者 60 例,其中男 23 例,女 37 例;17 ~ 72 岁,平均(46.9 ± 18.7)岁。经病理学检查确诊为甲状腺乳头状癌和甲状腺良性结节患者;经甲状腺功能检查,排除甲亢、桥本甲状腺炎及毒性弥漫性甲状腺肿等自身免疫性甲状腺病患者;排除心脑血管系统疾病、肝肾功能疾病、胃肠道系统疾病以及其他系统恶性肿瘤患者,排除甲状腺癌微小瘤患者。本研究方案获得医院伦理道德委员会批准,所有研究对象均对本研究知情,签署知情同意书。

1.2 标本采集及检测

所有患者于手术当天采集外周静脉空腹晨血 4 mL,健康组于体检当天采集外周静脉晨血 4 mL,所有标本于 2 h 内送检;3 000 r/min 离心 10 min

分离血清,置于 -80 ℃ 超低温冰箱保存备用。血清 MUC1 水平采用放射免疫法检测,试剂盒购自美国 BIOCHECK 公司;血清 Hpa 水平采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测,Hpa 检测试剂盒由博研生物科技有限公司提供。所有检测均由专人严格按照试剂盒使用说明书进行操作。

1.3 观察指标

比较各组被检者血清 MUC1 和 Hpa 水平;记录甲状腺乳头状癌患者的淋巴结转移情况,比较肿瘤淋巴结转移患者及无淋巴结转移患者血清 MUC1 和 Hpa 水平;根据 3 组被检者血清 MUC1 和 Hpa 检测结果绘制 ROC 曲线,分析血清 MUC1 和 Hpa 对甲状腺乳头状癌的诊断效能。

1.4 统计学方法

运用 SPSS 19.0 软件对采集数据进行统计学分析,所有计量资料以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析及 *t* 检验对各组数据进行比较;所有计数资料以率 (%) 表示,采用 χ^2 检验;绘制 ROC 曲线,采用 MedCalc v9.0 统计软件比较 ROC 曲线下面积,分析两项指标对甲状腺乳头状癌的诊断价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MUC1 和 Hpa 水平

甲状腺乳头状癌组患者血清 Hpa 和 MUC1 水平均显著高于良性甲状腺结节组和健康对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);良性甲状腺结节组患者血清 MUC1 和 Hpa 水平与健康对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 淋巴结转移与无淋巴结转移患者 MUC1 和 Hpa 水平

淋巴结转移组患者血清中 MUC1 水平明显高于无转移组患者,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);淋巴结转移组患者血清中 Hpa 水平与无淋巴结转移组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 各组被检者血清中 MUC1 和 Hpa 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum MUC1 and Hpa level between each group

组别	n	MUC1 (U/mL)	Hpa (U/mL)
甲状腺乳头状癌组	60	38.28 ± 17.69	76.89 ± 29.22
甲状腺良性结节组	80	16.79 ± 7.96	52.45 ± 10.51
健康对照组	60	15.42 ± 6.77	50.71 ± 11.24
F		29.368	58.957
P		0.000	0.000

表 2 淋巴结转移与无淋巴结转移患者血清 MUC1 和 Hpa 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum MUC1 and Hpa level between patients with lymph node metastasis and patients without lymph node metastasis

组别	n	MUC1 (U/mL)	Hpa (U/mL)
淋巴结转移组	27	50.27 ± 11.58	77.78 ± 7.91
无淋巴结转移组	33	28.59 ± 10.65	75.52 ± 8.76
P		0.000	0.517

2.3 MUC1 和 Hpa 诊断甲状腺乳头状癌的 ROC 曲线

MUC1 的 ROC 曲线下面积为 0.885 (95% CI 为 0.789 ~ 0.948), 血清 Hpa 的 ROC 曲线下面积为 0.741 (95% CI 为 0.624 ~ 0.837), 两种检测方法 ROC 曲线下面积差异有统计学意义 ($Z = 2.081, P < 0.05$)。见图 1。

3 讨论

甲状腺癌是近年来恶性肿瘤发病率上升最快的肿瘤之一,其发病原因尚不明确,可能与饮食、放射性接触、遗传以及其他慢性甲状腺类疾病有关^[7]。甲状腺癌患者 10 年存活率超过 85%,但如果发生转移,生存率则会明显下降^[8]。甲状腺癌的发病较隐匿,有研究认为,甲状腺癌确诊时已发生了不同程度的转移,且有 21% ~ 35% 的甲状腺癌患者死于癌细胞的转移和扩散^[9-10]。因此,对于甲状腺癌及早确诊是实现早期干预、提高疗效的关键,而目前还没有可靠的生物学指标可用于评估甲状腺癌发生和转移^[11]。MUC1 属黏蛋白家族成员,是一种高糖基化、高分子量蛋白,主要存在于人体上皮组织中,是保护上皮组织免受外部侵袭的屏障,同时具有介导细胞间信号转导、参与机体免疫调节以及调节细胞间相互作用等功能^[12-13]。近年

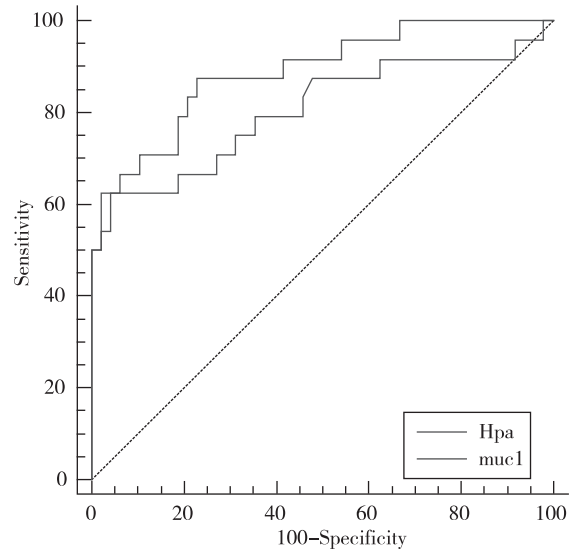


图 1 MUC1 和 Hpa 诊断甲状腺乳头状癌的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of MUC1 and Hpa in the diagnosis of papillary thyroid neoplasms

来研究发现,MUC1 与肿瘤细胞的黏附、免疫识别、以及肿瘤的转移和预后密切相关^[14]。王晓磊等^[15]研究发现,大肠癌患者血清中 MUC1 表达水平明显升高,且血清 MUC1 水平与大肠癌的侵袭、淋巴结转移、分化程度都有明显的相关性。本研究采用放射免疫法对 3 组研究对象血清中 MUC1 水平进行检测,本研究结果显示,甲状腺乳头状癌组 MUC1 水平显著高于其他两组,而甲状腺良性结节组与健康对照组血清中 MUC1 水平差异无统计学意义,提示检测患者血清中 MUC1 含量对甲状腺乳头状癌的诊断具有较好的临床意义。在探讨血清 MUC1 与甲状腺乳头状癌患者是否存在淋巴结转移的研究中发现,伴有淋巴结转移的患者血清中 MUC1 水平显著高于无淋巴结转移者,提示 MUC1 水平可为预测甲状腺乳头状癌患者是否存在淋巴结转移提供一定的理论依据。

Hpa 是哺乳动物体内存在的唯一能够特异性识别并剪切乙酰肝素侧链的糖苷酶,广泛存在于细胞膜和胞外基质中,通过调节乙酰肝素的生成和降解平衡以维持正常细胞和组织的增生、分化、粘附和迁移^[16-17]。Hpa 在肿瘤的生长分化、转移和侵袭过程中都起重要作用,一方面 Hpa 的过表达会破坏细胞外基质和基底膜的稳定,降低细胞间质的屏障功能,加速肿瘤细胞的侵袭和发展;另一方面,肿瘤的发展也会进一步破坏乙酰肝素在体内的平衡,从而形成了恶性循环^[18]。本研究显示,甲状腺

乳头状癌组患者血清中 Hpa 水平明显高于其他两组,而甲状腺良性结节患者血清中 Hpa 水平与健康对照组差异无统计学意义;另外,本研究还发现血清 Hpa 水平与甲状腺乳头状癌患者是否存在淋巴结转移无关,提示血清 Hpa 含量检测可辅助诊断甲状腺乳头状癌,但不能预测是否存在淋巴结转移。本研究应用 ROC 曲线评估了血清 MUC1 与 Hpa 作为甲状腺乳头状癌诊断的可行性,结果显示,MUC1 与 Hpa 均对甲状腺乳头状癌的诊断具有较高的参考价值,而血清 MUC1 的诊断效能优于 Hpa 检测,具有更高敏感度和特异度。

综上,血清 MUC1 与 Hpa 水平检测是一种可靠、准确的辅助检测手段,与甲状腺乳头状癌有一定的相关性,可用于甲状腺乳头状癌的诊断有及初步判断是否存在淋巴结转移,值得临床推广应用。

4 参考文献

- [1] Bahl M, Sosa J A, Nelson RC, et al. Trends in incidentally identified thyroid cancers over a decade: A retrospective analysis of 2090 surgical patients[J]. *World J Surg*, 2014(6):1312-1317.
- [2] Chung J, Kim EK, Lim H, et al. Optimal indication of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration for detecting lateral metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2014(6):795-801.
- [3] 董成宽. 结节性甲状腺肿合并甲状腺癌采用超声诊断的效果分析[J]. *中国医药指南*, 2014(36):81-82.
- [4] Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with non-toxic multinodular goiter[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011(5):1202-1212.
- [5] 乔彩霞,王凤丽,孙霞霞,等. 双抗体间接夹心 ELISA 法检测乳腺癌患者外周血 MUC1 蛋白水平的评价[J]. *免疫学杂志*, 2012(5):436-440.
- [6] Zheng L, Jiang G, Mei H, et al. Small RNA interference-mediated gene silencing of heparanase abolishes the invasion, metastasis and angiogenesis of gastric cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2010(10):33.
- [7] 向俊,吴毅. 甲状腺癌临床治疗新特点(附 572 例临床分析)[J]. *中国实用外科杂志*, 2008(5):365-367.
- [8] Caminha LS, Momesso DP, Vaisman F, et al. Longterm follow-up of patients with differentiated thyroid cancer who had negative ¹³¹I whole-body scan at first evaluation after treatment [J]. *Clin Nucl Med*, 2013(10):765-769.
- [9] Nixon IJ, Ganly I, Palmer FL, et al. Disease-related death in patients who were considered free of macroscopic disease after initial treatment of well-differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2011(5):501-504.
- [10] Konturek A, Barczynski M, Nowak W, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer-a 20-year surgical outcome study[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2012(5):809-815.
- [11] 刘勤江,董峰,马世红,等. 甲状腺癌外周血细胞角蛋白 19 和多态性上皮黏蛋白联合检测的临床意义[J]. *肿瘤*, 2014(10):929-934.
- [12] 陈瑞川,林岚,邱达泰,等. RT-PCR 扩增 MUC1 检测胃癌微转移研究[J]. *福建医科大学学报*, 1999(3):244-247.
- [13] 崔颖,牧仁. VEGF 与 MUC1 基因在甲状腺癌中的表达及意义[J]. *中国社区医师:医学专业*, 2012(299):259.
- [14] 鲁明良,何瑾,叶卫东. MUC1 联合 MUC2 在结直肠癌及结直肠癌中联合表达与临床病理的相关性研究[J]. *结直肠肛门外科*, 2014(3):158-163.
- [15] 王晓磊,邢燕来,王新涛,等. 黏蛋白 1 在大肠癌患者血清中的表达水平及临床意义[J]. *中国现代医生*, 2014(1):155-157.
- [16] Higashi N, Waki M, Sue M, et al. Heparanase-mediated cleavage of macromolecular heparin accelerates release of granular components of mast cells from extracellular matrices[J]. *Biochem J*, 2014(2):291-299.
- [17] 杨传家,宫建,吴锋,等. 乙酰肝素酶与甲状腺乳头状癌淋巴结转移的相关性研究[J]. *广西科学*, 2015(1):44-47.
- [18] 杨传家,宫建,刘臻,等. 乙酰肝素酶及基质金属蛋白酶-9 在甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的作用[J]. *广东医学*, 2014(20):3173-3175.

(2015-08-03 收稿,2015-10-15 修回)

中文编辑:刘 平;英文编辑:刘 华