

血清 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 联合检测 在甲状腺癌诊断中的价值

金 平

[摘要] **目的:**探讨血清半乳糖血凝素-3 (glactin-3)、高迁移率族蛋白 (HMGB-1) 和肿瘤特异性生长因子 (TSGF) 联合检测在甲状腺癌诊断中的价值。 **方法:**选取甲状腺癌病人 60 例、甲状腺腺瘤病人 60 例作为研究对象,另选取同期甲状腺组织正常的健康体检者 60 名作为对照组。采用 ELISA 法检测 3 组血清中 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 水平,比较三项指标单独检测和联合检测对甲状腺癌的诊断率。 **结果:**甲状腺癌组病人血清 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 水平均明显高于甲状腺腺瘤组和对照组 ($P < 0.01$),而甲状腺腺瘤组三项指标水平亦均明显高于对照组 ($P < 0.01$)。甲状腺癌组 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 检测阳性率均明显高于甲状腺腺瘤组 ($P < 0.01$),甲状腺癌组三项指标联合检测阳性率亦明显高于甲状腺腺瘤组 ($P < 0.01$)。与单项检测相比,血清 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 联合检测诊断甲状腺癌效果最佳,其受试者工作特征曲线下面积和灵敏度、特异度分别为 0.86 和 93.3%、91.7%。 **结论:**血清 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 联合检测对甲状腺癌诊断率较高,敏感性较好。

[关键词] 甲状腺癌;半乳糖血凝素-3;高迁移率族蛋白;肿瘤特异性生长因子

[中图分类号] R 736.1

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.018

The value of combined detection of serum glactin-3, HMGB-1 and TSGF in the diagnosis of thyroid carcinoma

JIN Ping

(Department of General Surgery, Central Hospital of Songjiang District, Shanghai 201699, China)

[Abstract] **Objective:**To study the value of serum glactin-3, HMGB-1 and TSGF in the diagnosis of thyroid carcinoma. **Methods:**A total of 60 patients with thyroid carcinoma and 60 patients with thyroid adenoma were selected as the subjects, and the healthy subjects were selected as normal control group ($n = 60$). The levels of serum glactin-3, HMGB-1 and TSGF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of serum glactin-3, HMGB-1 and TSGF in thyroid carcinoma, thyroid adenoma and normal thyroid group were compared. The sensitivity and specificity of thyroid carcinoma between the three indexes were compared with the combined detection of thyroid carcinoma. **Results:**The levels of glactin-3, HMGB-1 and TSGF in thyroid cancer group were significantly higher than those in thyroid adenoma group ($P < 0.01$), while those in thyroid adenoma group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The positive rates and joint positive rates of glactin-3, HMGB-1 and TSGF in thyroid cancer group were significantly higher than those in thyroid adenoma group ($P < 0.01$). The AUC, sensitivity and specificity of the three markers in the diagnosis of thyroid cancer were 0.86, 93.3% and 91.7%, which were significantly higher than the sensitivity and specificity of each index ($P < 0.01$). **Conclusions:**The combined detection of glactin-3, HMGB-1 and TSGF of thyroid cancer had good sensitivity and specificity.

[Key words] thyroid carcinoma; glactin-3; HMGB-1; TSGF

甲状腺癌是一种常见的恶性肿瘤,占内分泌系统肿瘤的 90% 以上^[1],且近年发病率逐渐升高。甲状腺癌的早期诊断至关重要。目前临床诊断甲状腺癌的方法较多,但 CT 和超声检查等影像学手段的灵敏度较低,病理诊断和鉴别仍是主要方法之一,然而其对非典型甲状腺癌或微小癌的早期诊断仍存在困难。分子生物学的发展使一些肿瘤标志物检测成为辅助诊断甲状腺癌的重要方法。半乳糖血凝素-3

(glactin-3)是一种识别糖蛋白和糖脂的结合蛋白,可以作为良恶性肿瘤的标志物,在鉴别甲状腺癌方面具有良好特异性^[2]。高迁移率族蛋白 (high mobility group box-1, HMGB-1) 是一种核内结合蛋白,与多种肿瘤如结直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌等的发生和进展相关。肿瘤特异性生长因子 (tumor specific growth factor, TSGF) 是由甲状腺癌细胞生成的特殊物质,其在甲状腺癌发生早期即可检出有效浓度^[3]。我们通过联合检测 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF,探讨其对甲状腺癌的诊断价值,为临床诊断提供依据。现作报道。

[收稿日期] 2017-01-20

[作者单位] 上海市第五康复医院 普外科,201699

[作者简介] 金平(1974-),男,主治医师。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2015年1月至2016年9月收治的甲状腺疾病病人为研究对象,甲状腺组织标本均取自手术切除的新鲜组织,均经术后病理确诊为甲状腺癌或甲状腺腺瘤。其中甲状腺癌组病人60例,男31例,女29例;年龄33~76岁;包括乳头状癌42例,滤泡癌13例和髓样癌5例,均无淋巴结转移。排除甲状腺癌合并其他癌症者,排除合并肾上腺疾病者。甲状腺腺瘤组病人60例,男33例,女27例;年龄29~73岁。另选取同期健康体检者60名作为对照组,甲状腺组织功能均正常,男34名,女26名,年龄31~75岁。3组受试者年龄、性别均具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批,受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 3组受试者均采集晨起空腹静脉血,1500 r/min离心5 min分离血清,-80℃留存待检。采用ELISA法检测3组受试者血清glactin-3、HMGB-1和TSGF水平,TSGF试剂盒购自德国IBL公司,glactin-3、HMGB-1试剂盒购自美国R&D公司,全部操作均严格按照说明书进行。分别以血清glactin-3 > 16.03 ng/mL, HMGB-1 > 11 ng/mL, TSGF > 72 ng/L为阳性指标。

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验、方差分析、*q*检验和ROC曲线分析。

2 结果

2.1 3组受试者血清glactin-3、HMGB-1和TSGF水平比较 甲状腺癌组病人血清glactin-3、HMGB-1和TSGF水平均显著高于甲状腺腺瘤组和对照组($P < 0.01$),甲状腺腺瘤组三项指标亦均显著高于对照组($P < 0.01$)(见表1)。

表1 3组受试者血清glactin-3、HMGB-1和TSGF水平比较($n_i = 60; \bar{x} \pm s$)

分组	glactin-3/ (ng/mL)	HMGB-1/ (ng/mL)	TSGF/ (ng/L)
对照组	11.92 ± 5.16	4.19 ± 1.83	42.24 ± 15.37
甲状腺腺瘤组	18.56 ± 7.22 **	9.73 ± 2.05 **	67.53 ± 18.34 **
甲状腺癌组	27.67 ± 8.32 ***##	15.26 ± 4.31 ***##	81.35 ± 17.26 ***##
<i>F</i>	76.05	210.85	81.34
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01
<i>MS</i> 组内	49.326	8.718	290.167

*q*检验:与对照组比较** $P < 0.01$;与甲状腺腺瘤组比较## $P < 0.01$

2.2 2组病人血清glactin-3、HMGB-1和TSGF指标阳性率比较 甲状腺癌组病人glactin-3、HMGB-1和

TSGF阳性率均显著高于甲状腺腺瘤组($P < 0.01$),甲状腺癌组三项指标联合检测阳性率亦显著高于甲状腺腺瘤组($P < 0.01$)(见表2)。

表2 2组病人glactin-3、HMGB-1和TSGF指标阳性率比较[n_i ;构成比(%)]

分组	<i>n</i>	glactin-3	HMGB-1	TSGF	联合检测阳性
甲状腺癌组	60	47(78.3)	46(76.7)	49(81.7)	56(93.3)
甲状腺腺瘤组	60	15(25.0)	17(28.3)	12(20.0)	5(8.3)
χ^2	—	34.17	28.10	45.65	86.72
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 血清glactin-3、HMGB-1和TSGF联合检测对甲状腺癌的诊断价值 结果显示,与单项检测相比,血清glactin-3、HMGB-1和TSGF联合检测对甲状腺癌的诊断价值最佳,其灵敏度、特异度和ROC曲线下面积(AUC)分别为93.3%、91.7%和0.86(见表3)。

表3 glactin-3、HMGB-1和TSGF联合指标对甲状腺癌的诊断价值

指标	灵敏度/%	特异度/%	AUC
glactin-3	78.3	75.0	0.61
HMGB-1	76.7	71.7	0.65
TSGF	81.7	80.0	0.63
联合检测	93.3	91.7	0.86

3 讨论

甲状腺癌常缺乏典型临床表现,术前与良性甲状腺疾病的鉴别诊断常较困难。早期诊断甲状腺癌,尽早采取治疗干预措施对于改善甲状腺癌病人预后具有重要意义。CT和超声检查等影像学手段对甲状腺癌诊断的灵敏度较低,易产生误诊,目前临床尚缺乏灵敏的甲状腺癌诊断方法,寻找血清肿瘤标志物对于甲状腺癌的早期诊断和鉴别具有重要意义^[4]。

glactin-3是一种 β 半乳糖苷特异性凝集素,其结构中含有氨基末端结构域,具有调节细胞信号功能的作用,在细胞核和细胞质内分布较多。glactin-3能促进肿瘤组织中血管生成,刺激细胞增殖,且能抑制肿瘤细胞的凋亡。glactin-3被分泌到细胞外后,可与细胞外基质相互作用,参与肿瘤的病理进展过程^[5]。HMGB-1是一种具有较高电泳迁移率的核内结合蛋白,其主要通过以下两方面参与肿瘤发生和发展:首先,肿瘤细胞中高度表达的晚期糖基化终末

产物受体^[6],也是 HMGB-1 的受体,二者构成的信号通路与内皮细胞移动和新生血管生成密切相关^[7],HMGB-1 通过调控该通路促进肿瘤细胞生长和转移的^[8-9];其次,肿瘤进展和迁移的重要过程之一是细胞外基质被基质金属蛋白酶降解的过程^[10],而 HMGB-1 能够结合纤溶酶原系统,提高基质金属蛋白酶活性,从而加速肿瘤细胞的进展和迁移^[11]。HMGB-1 在多种肿瘤中高度表达^[12],已有研究^[13]显示 HMGB-1 可作为胃癌早期诊断的生物标志物。TSGF 由恶性肿瘤在形成和生长初期产生^[14],具有促进肿瘤血管形成和增殖的作用,其可通过促进肿瘤血管内皮细胞的生长,增加血管壁渗透性,促进周边毛细血管的异常增生。研究显示,血清 TSGF 水平与肿瘤细胞增殖具有正相关关系^[15]。在胃癌^[16]、肺癌^[17]、直肠癌^[18]等肿瘤病人血清中的 TSGF 水平均显著升高,提示 TSGF 在恶性肿瘤早期诊断、治疗和预后评估等方面具有重要价值。

本研究联合检测 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF,探讨其在甲状腺癌诊断中的应用价值,结果显示,甲状腺癌组病人血清 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 水平均显著高于甲状腺腺瘤组和对照组,甲状腺腺瘤组三项指标亦均显著高于对照组;甲状腺癌组病人 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 指标阳性率均显著高于甲状腺腺瘤组,甲状腺癌组三项指标联合检测阳性率亦显著高于甲状腺腺瘤组;与单项检测相比,血清 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 联合检测对甲状腺癌的诊断价值最佳,其灵敏度、特异度和 AUC 分别为 93.3%、91.7% 和 0.86。提示 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 水平随肿瘤的发生发展而升高,正常人血液中表达水平较低或不表达,而三项指标联合检测具有更高的敏感性和特异性,有利于甲状腺癌的有效诊断和鉴别,从而达到早诊断、早治疗的目标。

综上所述,glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 作为肿瘤标志物,与甲状腺癌的发生、发展密切相关,联合检测甲状腺癌病人血清中 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 水平能为甲状腺癌诊断提供依据。

[参 考 文 献]

[1] REGO-IRAETA A, PÉREZ-MÉNDEZ LF, MANTINAN B, *et al.* Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain; true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2009, 19(4):333.

[2] SHIMURA T, SHIBATA M, GONDA K, *et al.* Circulating galectin-3 correlates with angiogenic factors, indicators of nutritional condition and systemic inflammation in patients with thyroid cancer[J]. *Ann Cancer Res Ther*, 2016, 24(1):35.

[3] PACINI F, SABRA MM, TUTTLE RM. Clinical relevance of

thyroglobulin doubling time in the management of patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2011, 21(7):691.

[4] 崔传友, 吴全生, 亓玉忠, 等. HMGB-1 和 TSGF 联合检测诊断甲状腺癌的价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(5):536.

[5] 席晨辉, 何秉, 程志俭. Gal-3, TSGF 和 Hpa 水平检测诊断桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌的临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(12):1315.

[6] HIRAKU Y, GUO F, MA N, *et al.* Multi-walled carbon nanotube induces nitrate DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13(1):1.

[7] HARADA S, MATSUURA W, LIU K, *et al.* Possible involvement of the HMGB1/RAGE signaling mechanism in the induction of central post-stroke pain induced by acute global cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2016, 1646:433.

[8] YU Y, YU Y, LIU M, *et al.* Ethyl pyruvate attenuated coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis by suppression of HMGB1/RAGE/NF- κ B pathway[J]. *Springer Plus*, 2016, 5(1):1.

[9] LI K, YANG J, HAN X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 34:114.

[10] FU Y, LEI J, ZHUANG Y, *et al.* Overexpression of HMGB1 A-box reduced IL-1 β -induced MMP expression and the production of inflammatory mediators in human chondrocytes[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 349(1):184.

[11] CHEN Y, LIN C, LIU Y, *et al.* HMGB1 promotes HCC progression partly by downregulating p21 via ERK/c-Myc pathway and upregulating MMP-2[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(4):4399.

[12] CEBRIAN MJG, BAUDEN M, ANDERSSON R, *et al.* Paradoxical Role of HMGB1 in Pancreatic Cancer: Tumor Suppressor or Tumor Promoter? [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(9):4381.

[13] ZHANG J, KOU YB, ZHU JS, *et al.* Knockdown of HMGB1 inhibits growth and invasion of gastric cancer cells through the NF- κ B pathway in vitro and in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4):1268.

[14] 李学庆, 王晖, 汤承辉, 等. 血浆 HSP60 和 TSGF 联合检测甲状腺癌的早期诊断价值[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(27):5293.

[15] WANG G, QIN Y, ZHANG J, *et al.* Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6):9546.

[16] YIN LK, SUN XQ, MOU DZ. Value of Combined Detection of Serum CEA, CA72-4, CA19-9 and TSGF in the Diagnosis of Gastric Cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9):3867.

[17] HE SG. Clinical Value of Combined Detection of TSGF, CYFRA21-1, NSE and D-D in Diagnosis of Lung Cancer[J]. *Lab Immun Clin Med*, 2012, 19(4):201.

[18] JI WB, CHEN J, MI YC, *et al.* CEA, CA125, CA153 and TSGF act as diagnostic tumor biomarkers for patients with rectal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(10):20109.