

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.008

分化型甲状腺癌术后¹³¹I治疗患者血清Tg、MIP-1 α 、GPX3与预后的关系*

顾胤焯¹ 陈建栋¹ 孔宪诚² 陈晨¹ 詹有芳¹ 周伟¹ 邬晓丽¹ 石磊^{1 Δ}

(1 上海中医药大学附属曙光医院检验科 上海 200120; 2 上海中医药大学附属曙光医院普外科 上海 200120)

摘要 目的:探讨分化型甲状腺癌(DTC)术后碘-131(¹³¹I)治疗患者血清甲状腺球蛋白(Tg)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、谷胱甘肽过氧化物酶3(GPX3)与预后的关系。**方法:**接受手术联合¹³¹I治疗的DTC患者180例作为DTC组,根据¹³¹I治疗后2年是否复发/转移将DTC患者分为预后不良组和预后良好组。检测血清Tg、MIP-1 α 、GPX3水平。通过Logistic回归分析DTC术后¹³¹I治疗患者预后的影响因素。**结果:**与预后良好组比较,预后不良组血清Tg、MIP-1 α 水平升高,GPX3水平降低($P<0.05$)。DTC术后¹³¹I治疗患者预后不良的独立危险因素为TNM分期III-IV期和Tg、MIP-1 α 升高,而GPX3升高为独立保护因素($P<0.05$)。**结论:**DTC术后¹³¹I治疗患者血清Tg、MIP-1 α 水平升高和GPX3水平降低与预后不良密切相关。

关键词:分化型甲状腺癌;Tg;MIP-1 α ;GPX3;碘-131;预后

中图分类号:R581 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3641-04

Relationship between Serum Tg, MIP-1 α , GPX3 and Prognosis in Patients Treated with ¹³¹I after Differentiated Thyroid Cancer Surgery*

GU Yin-ye¹, CHEN Jian-dong¹, KONG Xian-cheng², CHEN Chen¹, ZHAN You-fang¹, ZHOU Wei¹, WU Xiao-li¹, SHI Lei^{1 Δ}

(1 Department of Clinical Laboratory, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200120, China; 2 Department of General Surgery, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200120, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum thyroglobulin (Tg), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), glutathione peroxidase 3 (GPX3) and the prognosis in patients treated with iodine-131 (¹³¹I) after differentiated thyroid cancer (DTC) surgery. **Methods:** 180 DTC patients who received surgery combined with ¹³¹I treatment were selected as the DTC group, and patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group according to whether they had recurrence/metastasis at 2 years after ¹³¹I treatment. Detected serum Tg, MIP-1 α and GPX3 levels. The factors affecting the prognosis of patients treated with ¹³¹I after DTC surgery were analyzed by Logistic regression. **Results:** Compared with the good prognosis group, serum Tg and MIP-1 α levels were increased and GPX3 levels were decreased in the poor prognosis group ($P<0.05$). The independent risk factors for poor prognosis in patients treated with ¹³¹I after DTC surgery were TNM stage III-IV and elevated Tg, and MIP-1 α , and elevated GPX3 was an independent protective factor ($P<0.05$). **Conclusion:** Elevated serum Tg, MIP-1 α levels and reduced GPX3 levels are closely associated with poor prognosis in patients treated with ¹³¹I after DTC surgery.

Key words: Differentiated thyroid cancer; Tg; MIP-1 α ; GPX3; ¹³¹iodine; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R581 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3641-04

前言

分化型甲状腺癌(DTC)是甲状腺癌最常见的类型^[1],手术联合放射性碘-131(¹³¹I)是国际公认的DTC有效治疗方案,但仍有部分患者预后较差^[2]。因此,及时预测DTC术后¹³¹I治疗预后具有重要临床价值。甲状腺球蛋白(Tg)是甲状腺产生的一种糖蛋白,当甲状腺癌存在时可大量分泌Tg,被认为是一种甲状腺癌的肿瘤标志物^[3]。巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)是一种与免疫监视和耐受相关的关键趋化因子,能促进免疫细胞聚集

至炎症部位,导致肿瘤细胞迁移^[4]。谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)3是一种分解酶,能通过抑制氧化应激抑制肿瘤细胞恶性生物学进展^[5]。本研究旨在探讨DTC术后¹³¹I治疗患者血清Tg、MIP-1 α 、GPX3与预后的关系,以期改善患者预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2019年1月~2021年10月接受手术联合¹³¹I治疗的DTC患者180例(DTC组),年龄范围28~75岁,平均

* 基金项目:上海市教育委员会自然科学基金类科研基金资助项目(18TS080);上海中医药大学预算内项目(2022YJ-20)

作者简介:顾胤焯(1981-),男,本科,主管技师,研究方向:甲状腺疾病分子机制及疗效评价,E-mail:sgjyk_1715@126.com

Δ 通讯作者:石磊(1983-),女,硕士,副主任技师,研究方向:甲状腺疾病、脑创伤诊断,E-mail:13818226306@139.com

(收稿日期:2024-04-18 接受日期:2024-05-12)

(45.25± 5.69) 岁, ≥55 岁者 109 例、<55 岁者 71 例; 女 104 例、男 76 例; 病理类型: 甲状腺乳头状癌者 119 例、滤泡状甲状腺癌者 61 例; 肿瘤位置: 单侧者 162 例、双侧者 18 例、肿瘤最大径: ≥2 cm 者 83 例、<2 cm 者 97 例; 手术方式: 近全切除者 132 例、全切者 48 例; TNM 分期^[6]: I 期者 57 例、II 期者 85 例、III 期者 25 例、IV 期者 13 例; 57 例淋巴结转移、13 例远处转移。病例纳入标准: (1) 年龄 ≥18 岁; (2) 首次接受甲状腺全切或近全切, 且术后首次接受 ¹³¹I 治疗; (3) 初诊、入院前未接受相关抗肿瘤治疗; (4) 经术后病理确诊为 DTC; (5) 患者或家属自愿签署知情同意书; (6) 资料完整; (7) 病灶可摄入碘。排除标准: (1) 妊娠及哺乳期妇女; (2) 既往甲状腺手术史、¹³¹I 治疗史; (3) 合并其他恶性肿瘤; (4) 精神病史; (5) 合并严重心肝肾等重要脏器功能损害; (6) 合并急慢性感染; (7) 合并甲亢、桥本甲状腺炎等其他甲状腺疾病; (8) ¹³¹I 治疗禁忌症(手术切口未完全愈合、计划 6 个月内妊娠等)。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 Tg、MIP-1α、GPX3 水平检测 采集 DTC 患者术后 1 d 3 mL 静脉血 1500× g 离心(15 cm 半径)10 min, 取上层血清, 采用酶联免疫吸附法检测 Tg、MIP-1α、GPX3 水平。

1.2.2 资料收集 收集 DTC 患者性别、年龄、病理类型、肿瘤位置、肿瘤最大径、手术方式、TNM 分期、淋巴结转移、远处转移、手术至 ¹³¹I 治疗时间、首次 ¹³¹I 治疗剂量、¹³¹I 治疗次数和手

术前甲状腺功能指标[三碘甲状腺原氨酸(T3)、四碘甲状腺原氨酸(T4)、游离 T3(free T3, FT3)、游离 T4(free T4, FT4)、促甲状腺激素(TSH)、Tg 抗体(TgAb)]等资料。

1.3 预后分组

DTC 患者术后均参照《¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)》^[7]接受 ¹³¹I 治疗, 治疗后通过电话或门诊随访 2 年, 根据是否发生复发/转移(随访期间超声、计算机断层扫描、核磁共振成像等影像学提示病变, 进一步活检证实)将 DTC 患者分为预后良好组、预后不良组。

1.4 统计学分析

采用 SPSS28.0 软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验, 偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 行 U 检验; 计数资料例(%)表示, 行 χ^2 检验; 等级资料 U 检验。以 Logistic 回归分析影响 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后的因素; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Tg、MIP-1α、GPX3 水平比较

随访 2 年, 180 例 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者有 51 例(28.33%)预后不良。预后不良组血清 Tg、MIP-1α 水平高于预后良好组, GPX3 水平低于预后良好组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血清 Tg、MIP-1α 和 GPX3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Tg, MIP-1α and GPX3 level($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Tg(μg/L)	MIP-1α(ng/L)	GPX3(μg/L)
Poor prognosis group	51	168.13± 29.05	71.62± 11.05	69.42± 9.62
Good prognosis group	129	133.63± 369.03	60.73± 8.78	80.09± 9.39
t	-	6.096	6.296	-6.819
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组临床资料比较

预后不良组 TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移比例高于预

后良好组($P < 0.05$), 性别、年龄、病理类型等其他资料无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between two groups

Project	Poor prognosis group (n=51)	Good prognosis group (n=129)	$\chi^2/t/U$	P
Gender[n(%)]				
Male	19(37.25)	57(44.19)	0.720	0.396
Female	32(62.75)	72(55.81)		
Age[n(%)]				
≥55 years	33(64.71)	76(58.91)	0.513	0.474
<55 years	18(35.29)	53(41.09)		
Pathological type [n(%)]				
Papillary thyroid carcinoma	34(66.67)	85(65.89)	0.010	0.921
Follicular thyroid carcinoma	17(33.33)	44(34.11)		
Tumor location [n(%)]				

Unilateral	43(84.31)	119(92.25)	2.557	0.110
Bilateral	8(15.69)	10(7.75)		
Maximum diameter of tumor [n(%)]				
≥2 cm	24(47.06)	59(45.74)	0.026	0.873
<2 cm	27(52.94)	70(54.26)		
Operative method[n(%)]				
Subtotal resection	42(82.35)	90(69.77)	2.960	0.085
Full-cut	9(17.84)	39(30.23)		
TNM stage[n(%)]				
Stage I-II	32(62.75)	110(85.27)	11.136	0.001
Stage III-IV	19(37.25)	19(14.73)		
Lymph node metastasis [n(%)]				
Yes	26(50.98)	31(24.03)	12.267	<0.001
No	25(49.02)	98(75.97)		
Distant metastasis [n(%)]				
Yes	7(13.73)	6(4.65)	3.234	0.072
No	44(86.27)	123(95.35)		
Surgery to ¹³¹ I treatment time[n(%)]				
≥3 months	25(49.02)	63(48.84)	0.013	0.908
<3 months	26(50.98)	66(51.16)		
First ¹³¹ I treatment dose [n(%)]				
≥3.7 GBp	17(33.33)	50(38.76)	0.461	0.497
<3.7 GBp	34(66.67)	79(61.24)		
¹³¹ I treatment frequency[n(%)]				
≥2	18(35.29)	42(32.56)	0.133	0.726
<2	33(64.71)	87(67.44)		
T ₃ (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.84± 0.24	1.81± 0.31	0.626	0.532
T ₄ (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	21.55± 3.82	21.73± 3.80	-0.287	0.775
FT ₃ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.41± 0.40	2.31± 0.42	1.449	0.149
FT ₄ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.68± 2.42	6.64± 2.16	0.117	0.907
TSH(U/mL, $\bar{x} \pm s$)	78.74± 9.19	76.75± 8.23	1.414	0.159
TgAb(IU/mL, $\bar{x} \pm s$)	55.63± 9.72	54.70± 6.39	0.752	0.453

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后的因素

以 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后(不良 / 良好 =1/0)为因变量,表 2 单因素分析有差异($P<0.05$)项目:TNM 分期(III~IV 期 / I~II 期=1/0)、淋巴结转移(是 / 否 =1/0)、Tg、MIP-1 α 、GPX3 为自变量,建立影响 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后的 Logistic 回归模型。结果显示,GPX3 [OR (95%CI)=0.864 (0.805~0.927), $P<0.001$] 升高为 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后不良的独立保护因素,TNM 分期 III~IV 期[OR(95%CI)=2.735 (1.176~6.363), $P=0.019$]和 Tg [OR (95%CI)=1.039 (1.019~1.059), $P<0.001$]、MIP-1 α [OR(95%CI)=1.194 (1.106~1.288),

$P<0.001$]升高为独立危险因素($P<0.05$)。

3 讨论

Tg 是由甲状腺滤泡细胞产生的分子量为 660kDa 的甲状腺激素合成重要成分,其被作为一种甲状腺癌生物标志物,目前国内外指南均推荐使用 Tg 进行 DTC 术后评估及风险分层。本研究结果也显示,Tg 升高会增加 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后不良风险,这说明 Tg 可能成为 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后的辅助预测指标。考虑原因可能是,Tg 由正常甲状腺滤泡细胞和 DIC 细胞产生,若 DIC 病灶完全切除,则无法分泌更多的 Tg 入血,因此血清 Tg 水平越高提示术后残留更多的 DTC 细

细胞,故预后不良风险更高。但血清 Tg 受影响因素众多,如 TSH、TgAb、手术操作等^[8]。

DTC 的发生发展是多因素、多步骤作用的复杂过程,炎症反应在其中发挥至关重要的作用。MIP-1 α 是由淋巴细胞、树突状细胞等多种免疫细胞表达的一种趋化因子,能特异性结合细胞表面受体 "C-C 基序趋化因子受体(CCR)1、CCR3、CCR5" 趋化 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞经血液进入炎症区域,促进炎症发生发展^[9]。本研究结果显示,血清 MIP-1 α 水平升高是 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后不良的危险因素。其机制可能是 MIP-1 α 升高能结合 CCR1、CCR3、CCR5 增强炎症反应,通过改变肿瘤微环境促进 DIC 细胞增殖、迁移、侵袭,进而导致预后不良风险增加^[10]。

氧化应激也是 DIC 进展的重要机制,肿瘤细胞因高能量代谢往往具备很强的氧化应激反应,同时氧化应激反应也能激活癌基因和调节肿瘤细胞代谢重编程等促进 DIC 发生发展^[11]。GPX3 是 GPX 家族中唯一的外分泌成员,能通过清除活性氧和一系列过氧化氢物,将其转化为水和无害的氧化型谷胱甘肽,发挥抗氧化应激的作用^[12]。本研究结果显示,血清 GPX3 水平升高为 DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者预后不良的独立保护因素。原因可能是血清 GPX3 水平升高能通过清除活性氧和过氧化氢物抑制氧化应激反应,阻断肿瘤细胞代谢重编程,抑制 DTC 细胞恶性生物学进程,从而降低预后不良风险^[13]。同时,GPX3 升高还能抑制 Wnt/ β - 连环蛋白信号通路激活,抑制上皮-间质转化,降低 DTC 细胞侵袭和迁移能力,进而降低预后不良风险^[14]。

综上所述,DTC 术后 ¹³¹I 治疗患者的血清 Tg、MIP-1 α 水平升高和 GPX3 水平降低与患者预后不良有关。

参考文献(References)

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12): 1164-1200.
- [2] 周超,范天昌,白勇鑫.甲状腺癌外放射治疗的研究进展[J].武警医学, 2023, 34(6): 527-530.
- [3] 张海蛟,兰丽珍.甲状腺癌分子标志物的研究进展 [J]. 安徽医药, 2023, 27(5): 875-879.
- [4] Goenka A, Khan F, Verma B, et al. Tumor microenvironment signaling and therapeutics in cancer progression [J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(5): 525-561.
- [5] 宋敏,李咏,王亚楠,等.GPX3 DNA 甲基化在恶性肿瘤发生发展中作用的研究进展[J].现代肿瘤医学, 2022, 30(1): 167-171.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.甲状腺癌诊疗规范(2018 年版)[J].中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15.
- [7] 中华医学会核医学分会.131I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2014 版) [J].中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264-278.
- [8] 高刘艳,李素平.甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体在分化型甲状腺癌诊治中的价值 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2020, 44(3): 196-201.
- [9] 廖琳,林应标,江杨华,等.血清 MIP-1 α 、sFas 水平诊断自身免疫性甲状腺病价值[J].现代科学仪器, 2021, 38(2): 118-124.
- [10] Park S, Kim M, Zhu J, et al. Inflammation suppression prevents tumor cell proliferation in a mouse model of thyroid cancer [J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(6): 1857-1870.
- [11] 王魁,明慧,左静,等.氧化还原信号调控与肿瘤代谢[J].四川大学学报(医学版), 2021, 52(1): 57-63.
- [12] Vašková J, Kočan L, Vaško L, et al. Glutathione-related enzymes and proteins: a review[J]. Molecules, 2023, 28(3): 1447.
- [13] 王魁,明慧,左静,等.氧化还原信号调控与肿瘤代谢[J].四川大学学报(医学版), 2021, 52(1): 57-63.
- [14] Zhao H, Li J, Li X, et al. Silencing GPX3 expression promotes tumor metastasis in human thyroid cancer [J]. Curr Protein Pept Sci, 2015, 16(4): 316-321.

(上接第 3618 页)

- [6] Wang L, Feng ZI, Ma X, et al. Mitochondrial quality control in hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Heliyon, 2023, 9(7): e17702.
- [7] Zhang H, Hu H, Zhai C, et al. Cardioprotective Strategies After Ischemia-Reperfusion Injury[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2024, 24(1): 5-18.
- [8] Guo X, Liu R, Jia M, et al. Ischemia Reperfusion Injury Induced Blood Brain Barrier Dysfunction and the Involved Molecular Mechanism[J]. Neurochem Res, 2023, 48(8): 2320-2334.
- [9] Dery KJ, Yao S, Cheng B, et al. New therapeutic concepts against ischemia-reperfusion injury in organ transplantation [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2023, 19(10): 1205-1224.
- [10] Wang Q, Zuurbier CJ, Huhn R, et al. Pharmacological Cardioprotection against Ischemia Reperfusion Injury-The Search for a Clinical Effective Therapy[J]. Cells, 2023, 12(10): 1432.
- [11] 刘竹枫,王文红,范树颖,等.Klotho 蛋白对肾缺血再灌注大鼠急性肾损伤及纤维化的保护作用[J].天津医药, 2023, 51(4): 371-376.
- [12] Sun F, Liang P, Wang B, et al. The fibroblast growth factor-Klotho axis at molecular level[J]. Open Life Sci, 2023, 18(1): 20220655.
- [13] Puddu A, Maggi DC. Klotho: A new therapeutic target in diabetic retinopathy?[J]. World J Diabetes, 2023, 14(7): 1027-1036.