

甲状腺癌患者超声血管化指数与肿瘤标志物和血管新生指标水平的相关性

梁丽媚 刘绍明 袁建均 陈俊君 袁智帆 何文旭 何志忠

摘要 目的 探讨甲状腺癌患者超声血管化指数(VI)与肿瘤标志物和血管新生指标水平的相关性。方法 选取我院收治的甲状腺癌和甲状腺腺瘤患者各 60 例(甲状腺癌组和甲状腺腺瘤组),均行三维能量多普勒超声检查获得 VI;实验室检查获得血清甲状腺球蛋白(TG)、癌胚抗原(CEA)、半乳糖血凝素-3(Gal-3)、血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-2(Ang-2)、胰岛素样生长因子-Ⅱ(IGF-Ⅱ)水平,比较两组 VI 和上述实验室检查指标,以及不同类型甲状腺癌患者 VI 的差异;采用 Pearson 相关分析法分析甲状腺癌患者 VI 与肿瘤标志物和血管新生指标的相关性。结果 甲状腺癌组 VI、TG、CEA、Gal-3、VEGF、Ang-2、IGF-Ⅱ 水平均高于甲状腺腺瘤组(均 $P < 0.05$)。TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期甲状腺癌患者 VI 高于 I~Ⅱ 期患者,淋巴结转移患者 VI 高于未转移患者(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,甲状腺癌患者 VI 与血清 TG、CEA、Gal-3、VEGF、Ang-2 及 IGF-Ⅱ 水平均呈正相关(均 $P < 0.05$)。结论 甲状腺癌患者 VI 明显升高,且与肿瘤标志物和血管新生指标水平均呈正相关,可为临床诊断甲状腺癌及评估其恶性程度提供参考。

关键词 超声检查,能量多普勒,三维;血管化指数;甲状腺肿瘤,恶性;肿瘤标志物;血管生成;相关性
[中图法分类号]R445.1;R736.1 [文献标识码]A

Correlation between ultrasound vascularization index and tumor markers and angiogenesis indexes in patients with thyroid cancer

LIANG Limei, LIU Shaoming, YUAN Jianjun, CHEN Junjun, YUAN Zhifan, HE Wenxu, HE Zhizhong

Department of Ultrasound, Dongguan People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Gangdong 523000, China

ABSTRACT Objective To investigate the correlation between ultrasound vascularization index (VI) and tumor markers and angiogenesis indexes in patients with thyroid cancer. **Methods** Sixty cases of thyroid cancer patients and 60 cases of thyroid adenoma patients in our hospital were selected as thyroid cancer group and thyroid adenoma group. All patients were examined by three-dimensional power Doppler ultrasound, and VI was obtained. The levels of tumor markers and angiogenesis, such as serum thyroglobulin (TG), carcinoembryonic antigen (CEA), galactose hemagglutinin-3 (Gal-3), vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin-2 (Ang-2) and insulin-like growth factor-Ⅱ (IGF-Ⅱ) were obtained by laboratory examination. The differences of above laboratory examination indexes and VI were compared between the two groups and different types of thyroid cancer patients. The correlation between VI and tumor markers and angiogenesis indexes were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The VI, TG, CEA, Gal-3, VEGF, Ang-2 and IGF-Ⅱ of thyroid cancer group were higher than those of thyroid adenoma group (all $P < 0.05$). The VI of patients with TNM stage Ⅲ~Ⅳ was higher than that of patients with stage I~Ⅱ, and that of patients with lymph node metastasis was higher than that of patients without metastasis (both $P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the VI of thyroid cancer patients was positively correlated with the level of TG, CEA, Gal-3, VEGF, Ang-2 and IGF-Ⅱ (all $P < 0.05$). **Conclusion** The VI of patients with thyroid cancer is significantly increased, and it is positively related to the tumor markers and angiogenesis indexes. It can be used as an important reference index for clinical diagnosis and evaluation of patients with thyroid cancer.

KEY WORDS Ultrasonography, power Doppler, three-dimensional; Vascularization index; Thyroid tumor, malignant; Tumor markers; Angiogenesis; Correlation

基金项目:东莞市社会科技发展(一般)项目(201950715001366)

作者单位:523000 广东省东莞市,南方医科大学附属东莞人民医院超声科

通讯作者:何志忠, Email: Riverhe03@163.com

甲状腺癌是头颈部常见的恶性肿瘤,其发病率约占全身恶性肿瘤的1%^[1]。早期甲状腺癌接受治疗后5年生存率较高,因此,其早期准确诊断是治疗的关键。三维能量多普勒超声是近年新兴的超声检查方法,该方法将能量多普勒和血管三维技术结合起来,能有效评估受检部位内部血流信号^[2]。报道^[3]显示,应用三维能量多普勒超声检测甲状腺血管化指数(vasculanzation index, VI)有助于甲状腺良恶性肿瘤的鉴别诊断。甲状腺癌患者的肿瘤标志物甲状腺球蛋白(TG)、癌胚抗原(CEA)、半乳糖凝血素-3(Gal-3)水平平均会升高^[4],血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-2(Ang-2)、胰岛素样生长因子-Ⅱ(IGF-Ⅱ)则可以反映血管新生情况^[5]。目前关于甲状腺癌患者VI的研究尚不多见,本研究通过分析甲状腺癌患者VI与肿瘤标志物和血管新生指标的相关性,旨在为甲状腺癌的诊断和病情评估提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选取2017年10月至2019年10月我院收治的经病理证实的甲状腺癌和甲状腺腺瘤患者各60例(甲状腺癌组和甲状腺腺瘤组)。甲状腺癌组中男26例,女34例,年龄27~70岁,平均(49.15±6.85)岁;肿瘤直径5~16 mm,平均(7.73±1.24)mm;其中乳头状癌25例,滤泡癌13例,髓样癌16例,未分化癌6例;TNM分期Ⅰ期13例,Ⅱ期20例,Ⅲ期19例,Ⅳ期8例;淋巴结转移者19例,未转移者41例。甲状腺腺瘤组中男25例,女35例,年龄25~72岁,平均(48.56±7.67)岁;肿瘤直径5~15 mm,平均(7.65±1.22)mm。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义。纳入标准:①均为原发性甲状腺肿瘤;②均经病理证实;③均为初次发病,检查资料完整;④均行三维能量多普勒超声检查。排除标准:①合并甲状腺功能亢进或减退者;②妊娠期和哺乳期妇女;③术前行放疗及免疫治疗者;④合并其他系统肿瘤者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

使用Philips iU Elite、iU 22彩色多普勒超声诊断仪,探头频率7.5~10.0 MHz。患者取仰卧位,头部后仰,充分暴露颈部,先行常规超声检查,确定结节位置、数量、大小等,然后切换至三维能量多普勒超声模式,在6个平面勾画出甲状腺结节的轮廓,计算VI。

患者入院时常规采集外周静脉血5 ml,应用酶联免疫吸附法检测血清TG、CEA、Gal-3、VEGF、Ang-2及IGF-Ⅱ水平,试剂盒购自北京华夏远洋科技有限公司,严格按照试剂盒操作说明进行。

比较两组VI及实验室检查指标的差异。

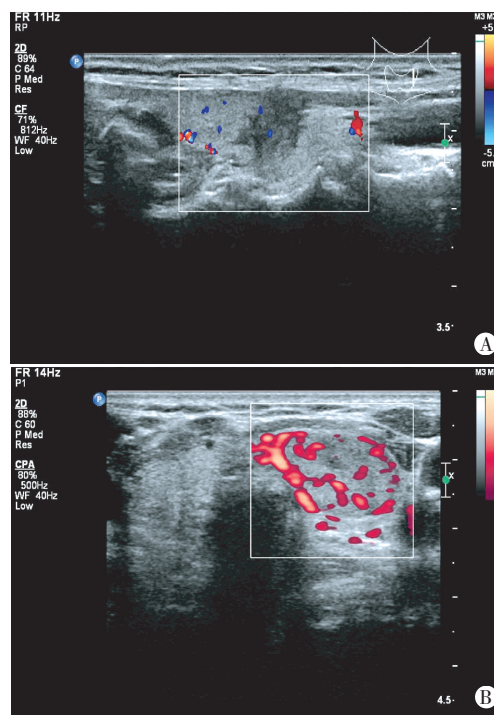
三、统计学处理

应用SPSS 24.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较行 t 检验,多组比较采用单因素方差分析。VI与肿瘤标志物和血管新生指标的相关性采用Pearson相关分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、两组三维能量多普勒超声检查情况

三维能量多普勒超声检查示甲状腺癌组病灶血供丰富,VI为 2.63 ± 0.72 ,显著高于甲状腺腺瘤组(0.92 ± 0.26),差异有统计学意义($t=17.303, P=0.000$)。见图1。



A: 甲状腺癌组,结节周边见点条状血流信号,VI为 2.63 ± 0.72 ;B: 甲状腺腺瘤组,内部回声不均匀,周边及内部可见血流信号,VI为 0.92 ± 0.26

图1 两组三维能量多普勒超声图像

二、实验室检查指标比较

1. 肿瘤标志物水平比较:甲状腺癌组患者血清TG、CEA、Gal-3水平平均高于甲状腺腺瘤组患者(均 $P<0.05$)。见表1。

2. 血管新生指标水平比较:甲状腺癌组患者血清VEGF、Ang-2、IGF-Ⅱ水平平均高于甲状腺腺瘤组患者(均 $P<0.05$)。见表1。

表 1 两组肿瘤标志物和血管新生指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	肿瘤标志物			血管新生指标($\mu\text{g/ml}$)		
	TG($\mu\text{g/L}$)	CEA($\mu\text{g/L}$)	Gal-3(ng/ml)	VEGF	Ang-2	IGF-II
甲状腺癌组	121.76±23.15	29.51±5.31	8.52±2.61	623.52±53.52	2183.56±234.64	58.31±5.42
甲状腺腺瘤组	53.27±10.37	16.82±3.03	3.61±0.76	201.42±31.33	863.12±102.55	20.12±2.53
<i>t</i> 值	19.342	7.026	6.852	12.832	31.253	8.273
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

TG: 甲状腺球蛋白; CEA: 癌胚抗原; Gal-3: 半乳糖血凝素; VEGF: 血管内皮生长因子; Ang-2: 血管生成素-2; IGF-II: 胰岛素样生长因子-II

三、不同类型甲状腺癌患者 VI 水平比较

不同肿瘤直径、病理分型甲状腺癌患者 VI 比较差异均无统计学意义, TNM 分期 III~IV 期甲状腺癌患者 VI 高于 I~II 期患者, 淋巴结转移患者 VI 高于未转移患者(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同类型甲状腺癌患者 VI 比较

分类	例数	VI	<i>F/t</i> 值	<i>P</i> 值
肿瘤直径				
<1 cm	38	2.62±0.32	0.373	0.602
≥1 cm	22	2.65±0.38		
病理分型				
乳头状癌	25	2.62±0.36	0.829	0.498
滤泡癌	13	2.68±0.32		
髓样癌	16	2.58±0.37		
未分化癌	6	2.69±0.30		
TNM 分期				
I~II 期	33	1.66±0.32	3.832	0.000
III~IV 期	27	3.82±0.41		
淋巴结转移				
有	19	4.28±0.45	4.638	0.000
无	41	1.87±0.29		

VI: 甲状腺血管化指数

四、相关性分析

Pearson 相关分析显示, 甲状腺癌患者 VI 与血清 TG、CEA、Gal-3、VEGF、Ang-2 及 IGF-II 水平均呈正相关($r=0.623, 0.443, 0.528, 0.629, 0.608, 0.483, P=0.019, 0.031, 0.024, 0.019, 0.021, 0.028$)。

讨 论

近年来, 随着临床诊断筛查技术的不断发展, 甲状腺肿瘤的检出率逐渐升高, 如何鉴别其良恶性成为临床面临的重要问题。目前, 病理检查仍是诊断甲状腺癌的“金标准”, 但细针穿刺细胞学检查属于有创检查, 其应用临床受限^[6]。CT 和 MRI 虽可以显示甲状腺癌的影像资料, 但价格昂贵, 且结果具有滞后性, 目前主要用于诊断怀疑发生远处转移的甲状腺癌。常规

超声是临床筛查甲状腺疾病的常用方法, 但其鉴别甲状腺结节良恶性及评估肿瘤恶性程度的效果欠佳。三维能量多普勒超声是近年新兴的超声检查方法, 其应用能量多普勒超声技术对血流中的红细胞密度和散射强度进行成像, 再应用三维重建对组织中的血流灌注情况进行立体成像, 以反映检测器官和组织的血流灌注情况和血管化情况^[7]。

甲状腺癌患者的甲状腺血流丰富, 了解器官和病灶的血流灌注情况及血管新生情况对评估病变具有重要意义。本研究发现甲状腺癌组患者 VI 高于甲状腺腺瘤组患者(2.63±0.72 vs. 0.92±0.26), 差异有统计学意义($P < 0.05$), 与樊小虎等^[8]研究结果一致, 原因可能是在甲状腺癌发生过程中, 病灶内有大量新生血管形成, 血流灌注和血管密度均显著增加, 故甲状腺癌患者 VI 水平升高。本研究还对不同类型甲状腺癌患者 VI 进行了分析, 结果表明 TNM 分期 III~IV 期甲状腺癌患者 VI 高于 I~II 期患者, 淋巴结转移患者 VI 高于未转移患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。分析原因主要是在肿瘤生长过程中不断有新生血管形成, 因此 VI 升高, 而新生血管的管壁结构不完整, 管壁较薄, 肿瘤细胞容易穿透血管内皮细胞发生转移, 导致肿瘤进展和转移^[9-10], 这也提示 VI 可以为甲状腺癌淋巴结转移风险和预后评估提供依据。

检测肿瘤标志物是目前诊断恶性肿瘤的另一种重要方法, 本研究对甲状腺癌和甲状腺腺瘤患者血清 TG、CEA、Gal-3 水平进行了比较, 发现甲状腺癌患者血清 TG、CEA、Gal-3 水平均高于甲状腺腺瘤患者(均 $P < 0.05$), 说明恶性肿瘤的肿瘤标志物水平明显升高, 原因是 TG 为甲状腺滤泡上皮细胞分泌的大分子糖蛋白, 当发生甲状腺癌时, 机体可生成大量 TG, 并释放入血, 导致血清 TG 水平升高^[11]。CEA 是一种广谱肿瘤标志物, 在肝癌、乳腺癌、结肠癌及甲状腺癌患者血清中会升高, Gal-3 是一种半乳糖结合蛋白, 具有促进肿瘤增殖和转移的作用^[4, 12]。本研究还发现甲状腺癌患

者血清 VEGF、Ang-2 及 IGF-Ⅱ 水平均高于甲状腺腺瘤患者(均 $P < 0.05$), 分析原因为甲状腺癌患者体内的肿瘤细胞恶性增殖需要更多的营养供给, 从而促使体内新生血管形成。VEGF 和 Ang-2 是促进血管生成的重要分子, 两者协同作用可以促进肿瘤血管生成^[5]。研究^[13]表明, VEGF 还可以通过与 VEGF 受体结合, 增加血管通透性, 促进肿瘤的转移。IGF-Ⅱ 是一种肽类激素, 其可以促进血管内皮细胞增殖, 在肿瘤血管结构的重建中起到重要作用^[14]。上述结果提示实验室检查发现血管新生指标升高时, 应对患者进行重点关注和早期干预, 以减少病情恶化的风险。

本研究还发现甲状腺癌患者 VI 与血清 TG、CEA、Gal-3、VEGF、Ang-2、IGF-Ⅱ 水平均呈正相关(均 $P < 0.05$), 提示 VI 可以反映甲状腺癌血管新生情况和肿瘤恶性程度。分析原因可能是能量多普勒超声可对血流中的红细胞密度和散射强度进行成像, 能反映组织中的血流灌注情况和血管新生情况, 而血清 TG、CEA、Gal-3、VEGF、Ang-2、IGF-Ⅱ 则可以反映肿瘤的生长情况、血管新生情况及肿瘤恶性程度, 因此 VI 与上述实验室检查指标均呈正相关, 这也提示临床可以应用三维能量多普勒超声检测 VI 来反映肿瘤标志物和血管新生指标水平, 为甲状腺癌的诊断及恶性程度评估提供一定参考。

综上所述, 甲状腺癌患者 VI、肿瘤标志物和血管新生指标水平均升高, 且 VI 与 TG、CEA、Gal-3、VEGF、Ang-2、IGF-Ⅱ 均呈正相关, 可以反映肿瘤内血管生成情况, 为肿瘤诊断和恶性程度评估提供可靠依据。

参考文献

- [1] 梁迪, 李道娟, 师金, 等. 河北省 2010~2013 年甲状腺癌流行现状[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(12): 973-978.
- [2] Slapa RZ, Jakubowski WS, Slowinska-Srzednicka J, et al. Advantages and disadvantages of 3D ultrasound of thyroid nodules including thin slice volume rendering[J]. Thyroid Res, 2011, 4(1): 1.
- [3] 王淑文, 王燕翔, 张硕, 等. 甲状腺癌超声血管化指数血流指数与肿瘤恶性程度的相关性分析[J]. 安徽医学, 2017, 38(10): 1292-1295.
- [4] 温琥玲, 谢建平, 林师宇, 等. 血清癌胚抗原、甲状腺球蛋白及半乳凝集素-3 水平在甲状腺癌鉴别诊断中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(1): 58-62.
- [5] 韩建梅, 葛玲, 任冰, 等. 卵巢癌患者经阴道彩色多普勒超声血流参数与血管新生及肿瘤恶性程度的关系[J]. 临床超声医学杂志, 2018, 20(5): 314-317.
- [6] Wang R, Yamada T, Arai S, et al. Distribution and activity of lenvatinib in brain tumor models of human anaplastic thyroid cancer cells in severe combined immune deficient mice [J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(5): 947-956.
- [7] Caresio C, Caballo M, Deandrea M, et al. Quantitative analysis of thyroid tumors vascularity: a comparison between 3-D contrast-enhanced ultrasound and 3-D Power Doppler on benign and malignant thyroid nodules[J]. Med Phys, 2018, 45(7): 3173-3184.
- [8] 樊小虎, 张慧敏, 李佳. 甲状腺肿瘤恶性程度与三维能量多普勒超声血管参数的相关性研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(12): 1980-1982.
- [9] 金平. 血清 galectin-3、HMGB-1 和 TSGF 联合检测在甲状腺癌诊断中的价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(10): 1353-1355.
- [10] 丁斌. 全腔镜甲状腺次全切除术对早期分化型甲状腺癌患者术中切口长度及术后血清 Tg、VEGF 水平变化的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(21): 3581-3584.
- [11] 张博, 杨文华, 苏俊平, 等. 分化型甲状腺癌患者体重指数与血清脂联素、血管内皮生长因子水平的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(21): 1775-1777.
- [12] Ravindran D, Cartland SP, Bursill CA, et al. Broad-spectrum chemokine inhibition blocks inflammation-induced angiogenesis, but preserves ischemia-driven angiogenesis [J]. FASEB J, 2019, 33(12): 13423-13434.
- [13] Sherman EJ, Dunn LA, Schöder H, et al. Phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap for the treatment of metastatic thyroid cancer[J]. Cancer, 2019, 125(17): 2984-2990.
- [14] Koehler L, Ruiz-Gómez G, Balamurugan K, et al. Dual action of sulfated hyaluronan on angiogenic processes in relation to vascular endothelial growth factor-A [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18143.

(收稿日期: 2020-02-20)

欢迎基金资助课题的论文投稿

为了进一步提高本刊的学术水平, 鼓励基金资助课题(国家自然科学基金, 国家各部委及省、市、自治区各级基金)的论文投到本刊。本刊决定, 将对上述基金课题论文以绿色通道快速发表。请作者投稿时, 在文中注明基金名称及编号, 并附上基金证书复印件。

欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部