

分化型甲状腺癌患者血清基质金属蛋白酶-13 表达水平与肺转移的相关性研究

周树伟¹, 苏蓓蓓², 冯跃庆¹, 姜东宝¹, 肖雪珍¹

(河南省新乡市中心医院, 1. 头颈乳腺外科, 2. 皮肤科, 新乡 河南, 453000)

摘要: **目的** 探讨分化型甲状腺癌(DTC)患者血清中基质金属蛋白酶-13(MMP-13)表达水平及其与肺转移的相关性。**方法** 将70例未发生肺转移DTC患者纳入未转移组, 46例发生肺转移DTC患者纳入转移组, 35例健康体检者纳入对照组。检测并比较3组血清中MMP-13表达水平的变化; 绘制受试者工作特征曲线(ROC), 并分析血清MMP-13临床诊断效能。**结果** 未转移组和转移组血清MMP-13表达水平均高于对照组, 且转移组血清MMP-13表达水平高于未转移组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。甲状腺包膜侵犯($OR = 3.449$)、颈淋巴结转移($OR = 6.501$)、纵隔淋巴结转移($OR = 3.145$)及MMP-13表达水平($OR = 4.369$)均是DTC患者发生肺转移的独立危险因素。ROC曲线结果显示, MMP-13表达水平诊断DTC患者发生肺转移的曲线下面积(AUC)为0.834(95% CI: 0.743~0.924, $P < 0.05$), 当截断值为142.58 pg/mL, 诊断敏感度和特异度分别为92.14%、86.39%。**结论** DTC患者血清中MMP-13表达水平显著升高, MMP-13可作为诊断其发生肺转移的血清学标志物。

关键词: 分化型甲状腺癌; 基质金属蛋白酶-13; 影响因素; 临床诊断效能; 标志物

中图分类号: R 736.1; R 446.11 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)01-077-04 DOI: 10.7619/jcmp.20200593

Correlation between serum matrix metalloproteinase-13 expression levels and lung metastasis in patients with differentiated thyroid carcinoma

ZHOU Shuwei¹, SU Beibei², FENG Yueqing¹, JIANG Dongbao¹, XIAO Xuezheng¹

(1. Department of Head, Neck and Breast Surgery, 2. Department of Dermatology, Xinxiang City Central Hospital in Henan Province, Xinxiang, Henan, 453000)

Abstract: Objective To investigate the expression level of serum matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) and its correlation with lung metastasis. **Methods** A total of 70 DTC patients without lung metastasis were included in non-metastatic group, 46 DTC patients with lung metastasis were included in metastatic group, and 35 healthy subjects were included in control group. The changes of expression levels of MMP-13 in serum of three groups were detected and compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn and the clinical diagnostic efficacy of serum MMP-13 was analyzed. **Results** The expression levels of MMP-13 in the non-metastatic group and the metastatic group were significantly higher than those in the control group, and the expression level of MMP-13 in the metastatic group was significantly higher than that in the non-metastatic group ($P < 0.01$). Thyroid capsule invasion ($OR = 3.449$), cervical lymph node metastasis ($OR = 6.501$), mediastinal lymph node metastasis ($OR = 3.145$) and MMP-13 levels ($OR = 4.369$) were all independent risk factors for lung metastasis in patients with DTC. ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum MMP-13 expression levels in the diagnosis of lung metastasis in patients with DTC was 0.834 (95% CI, 0.743 to 0.924, $P < 0.05$). When the cut-off value was 142.58 pg/mL, the diagnostic sensitivity and specificity were 92.14% and 86.39%, respectively. **Conclusion** The expression levels of MMP-13 in the serum of DTC patients is significantly increased, and MMP-13 can be used as a serological marker for the diagnosis of lung metastasis.

Key words: differentiated thyroid carcinoma; matrix metalloproteinase-13; influencing factors; clinical diagnostic efficacy; markers

甲状腺癌属于内分泌系统恶性肿瘤,其中以分化型甲状腺癌(DTC)最为常见。DTC 预后较好,10 年生存率可达到 93% 左右^[1],若发生远处脏器转移,则生存率下降到 23% 左右^[2]。肺脏是 DTC 的常见转移器官,早期明确 DTC 合并肺转移对改善患者预后至关重要。研究^[3]显示,DTC 组织中基质金属蛋白酶-13(MMP-13)表达水平显著升高,但其在血清中的表达水平目前尚不清楚,本研究探讨 DTC 患者血清中 MMP-13 表达水平及其与肺转移的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择 2017 年 1 月—2019 年 6 月确诊的 70 例未发生肺转移(未转移组)和 46 例发生肺转移(转移组)的 DTC 患者为研究对象。未转移组男 40 例,女 30 例,平均年龄(58.26 ± 6.93)岁;转移组男 20 例,女 26 例,平均年龄(59.54 ± 5.26)岁。所有 DTC 患者均为手术后经过病理学确诊,未合并其他肿瘤,临床资料完善。此外,选择体检中心 35 例健康体检者作为对照组,男 15 例,女 20 例,平均年龄(60.56 ± 5.22)岁。3 组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均知情同意并签署知情同意协议书。

1.2 方法

3 组均于清晨空腹抽取外周静脉血 3 mL,4 ℃ 离心,收集上层血清置于 -80 ℃ 冰箱中保存备用。血清 MMP-13 采用 ELISA 法检测,具体操作步骤按照 ELISA 试剂盒内说明书进行(美国 R&D 公司),使用 thermo 酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值)。由 2 位主治医师进行核对并记录临床资料,包括患者性别、年龄、基础原发病、病理类型、肿瘤直径、病灶数量、甲状腺包膜侵犯情况、颈淋巴结及纵隔淋巴结转移情况、肺脏转移情况等。将所有 DTC 患者 MMP-13 表达水平作为检验变量,转移组 MMP-13 表达水平作为状态变量,绘制 ROC 曲线。采用 Logistic 回归分析 DTC 患者发生肺转移的危险因素。

肺转移诊断:碘-131(¹³¹I)全身显像显示肺部有异常摄取¹³¹I 病灶;胸部 CT 等影像学征象符合肺部转移;肺结节穿刺活检或手术切除病理支持肺转移^[4]。符合以上条件之一即可诊断为

肺部转移。

1.3 观察指标

比较 3 组血清中 MMP-13 表达水平的差异;分析 DTC 患者发生肺转移的危险因素;分析血清 MMP-13 表达水平在诊断 DTC 患者发生肺转移中的临床效能。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料采用 [*n*(%)]表示,采用卡方检验;危险因素分析采用 Logistic 回归分析,受试者操作特征(ROC)曲线评估 MMP-13 在诊断 DTC 肺转移中的临床效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 MMP-13 表达水平比较

对照组、未转移组和转移组血清 MMP-13 表达水平分别为(40.79 ± 5.33) pg/mL、(80.05 ± 18.37) pg/mL 和(129.81 ± 19.62) pg/mL。未转移组和转移组血清 MMP-13 表达水平均高于对照组,且转移组血清 MMP-13 表达水平高于未转移组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 DTC 肺转移的单因素分析

DTC 肺转移与滤泡状癌、甲状腺包膜侵犯、颈淋巴结转移、纵隔淋巴结转移及 MMP-13 表达水平等因素存在显著相关性($P < 0.05$),而与性别、平均年龄、基础原发病、肿瘤直径和病灶数量等因素无明显相关性($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 DTC 肺转移的多因素分析

以所有指标为自变量进行 Logistic 回归分析,分析结果显示甲状腺包膜侵犯($OR = 3.449$)、颈淋巴结转移($OR = 6.501$)、纵隔淋巴结转移($OR = 3.145$)及 MMP-13 表达水平($OR = 4.369$)均是 DTC 肺转移的独立危险因素。见表 2。

2.4 MMP-13 诊断 DTC 发生肺转移的 ROC 曲线

MMP-13 表达水平(AUC: 0.841)诊断 DTC 发生肺转移的临床效能显著,AUC 为 0.834(95% CI: 0.743 ~ 0.924, $P < 0.05$),当截断值为 142.58 pg/mL 时,诊断敏感度和特异度分别为 92.14% 和 86.39%。见图 1。

3 讨论

肿瘤的转移过程较为复杂,甲状腺肿瘤细胞

表 1 DTC 肺转移的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

参数		未转移组(n=70)	转移组(n=46)	统计值	P 值
男		40	20	2.076	0.150
年龄/岁		58.26 ± 6.93	59.54 ± 5.26	1.066	0.288
基础原发病	正常甲状腺组织	27	18	0.300	0.902
	结节性甲状腺肿	29	23		
	桥本甲状腺炎	14	5		
病理类型	乳头状癌	41	12	11.805	0.001
	滤泡状癌	29	34		
肿瘤直径	≥4 cm	37	31	2.417	0.120
	<4 cm	33	15		
病灶数量	单发	34	16	3.109	0.078
	多发	36	30		
甲状腺包膜侵犯	是	26	32	11.672	0.001
	否	44	14		
颈淋巴结转移	是	46	41	8.117	0.004
	否	24	5		
纵隔淋巴结转移	是	32	34	9.000	0.003
	否	38	12		
基质金属蛋白酶-13/(pg/mL)		80.05 ± 18.37	129.81 ± 19.62	-13.890	0.001

表 2 DTC 肺转移的多因素分析

因素	B 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR	95% CI	P 值
常数项	1.340	2.109	0.403	3.819	-	0.001
甲状腺包膜侵犯	1.238	0.394	9.873	3.449	1.936 ~ 15.665	0.001
颈淋巴结转移	1.872	0.976	3.679	6.501	4.378 ~ 11.224	0.001
纵隔淋巴结转移	1.146	0.546	4.405	3.145	1.136 ~ 6.478	0.001
MMP-13 表达水平	1.475	2.431	0.368	4.369	2.876 ~ 6.987	0.001

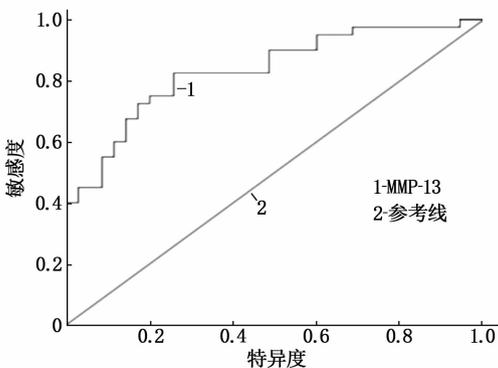


图 1 血清 MMP-13 表达水平诊断 DTC 患者发生肺转移的 ROC 曲线

需降解细胞外基质 (ECM) 和基底膜,突破基底膜后迁移到其他部位形成转移灶,此过程与肿瘤细胞和宿主的亲和性、基因易感性等多种因素有关^[5-6],此外,相关信号通路、细胞因子等均参与调控^[7]。肺是 DTC 的常见转移器官,但具体机制尚不明确。MMP-13 属于基质金属蛋白酶 (MMPs) 家族中最为重要蛋白酶之一,具有降解 ECM 和血管基底膜等功能,在肿瘤细胞的局部侵袭和远处转移方面具有显著作用, MMP-13 与乳

腺癌、结直肠癌等肿瘤的发病机制密切相关^[8], MMP-13 在甲状腺癌的发病机制中发挥重要作用,蒋福平等^[3]通过免疫组化证实,与癌旁组织相比,甲状腺癌组织中 MMP-13 表达水平显著升高,且与病情进展紧密相关。

本研究结果显示,甲状腺包膜侵犯 (OR = 3.449)、颈淋巴结转移 (OR = 6.501) 和纵隔淋巴结转移 (OR = 3.145) 与 DTC 发生肺转移有关,与既往研究结果相一致。甲状腺包膜侵犯和纵隔转移提示肿瘤的侵袭性较强,更易发生远处转移^[4],而颈部淋巴结转移属于 DTC 预后不良因素。一项对 977 例甲状腺癌患者的回顾性分析^[9]发现,双侧颈部淋巴结同时转移患者发生肺转移的风险增加 10 倍以上。本研究结果表明,转移组和未转移组血清中 MMP-13 表达水平显著高于对照组,且转移组血清中 MMP-13 的表达水平显著高于未转移组,提示 MMP-13 可能与 DTC 发生肺转移有关,进一步通过多因素分析也证实血清中 MMP-13 表达水平是 DTC 患者发生肺转移的一项独立危险因素 (OR = 4.369)。其他学

者^[10]采用免疫组化及蛋白质印迹法等证实甲状腺癌组织中 MMP-13 表达水平显著升高,且癌组织中 MMP-13 表达水平与淋巴结转移、TNM 分期等有关。侯继院等^[11]证实甲状腺癌细胞的局部侵袭和远处转移受 S100A4 基因的调控, S100A4 可调节 MMP-13 的表达,当靶向 S100A4 后可下调 MMP-13 的表达^[7]从而抑制癌细胞的增殖与迁移。

目前临床评估 DTC 患者肺转移发生的过程较为复杂, ¹³¹I 全身显像、胸部 CT、穿刺活检等检查费用较高或为有创检查,难以动态观察病情进展,且尚无 DTC 肺转移相关血清学标志物。本研究 ROC 结果显示,血清 MMP-13 诊断 DTC 发生肺转移的 AUC 可达 0.814,当截断值为 142.58 pg/mL 时,诊断敏感度和特异度分别为 92.14% 和 86.39%,提示 MMP-13 可作为 DTC 发生肺转移的血清学标志物。

综上所述, DTC 患者血清 MMP-13 表达水平显著升高, MMP-13 与其发生肺转移的病理生理过程有关,但本研究样本量不足,其具体机制仍需深入研究。

参考文献

[1] GARG A, CHOPRA S, BALLAL S, *et al.* Differentiated thyroid cancer in patients over 60 years of age at presentation; a retrospective study of 438 patients [J]. *J Geriatr Oncol*, 2015, 6(1): 29-37.

[2] JEON M J, KIM T Y, KIM W G, *et al.* Differentiating the location of cervical lymph node metastasis is very useful for estimating the risk of distant metastases in papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(4): 593-599.

[3] 蒋福平, 陈力, 邹勇德, 等. MMP-13 在甲状腺癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤药学*, 2013, 3(4): 271-273, 277.

[4] National Health Commission of the People's Republic of China. 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.

[5] ALZAHIRANI A S, ALSWAILEM M, MORIA Y, *et al.* Lung metastasis in pediatric thyroid cancer: radiological pattern, molecular genetics, response to therapy, and outcome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(1): 103-110.

[6] REYES I, REYES N, SURIANO R, *et al.* Gene expression profiling identifies potential molecular markers of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2019, 24(1): 71-83.

[7] QUTBI M, SHAFEIE B, AMOUI M, *et al.* Evaluation of prognostic factors associated with differentiated thyroid carcinoma with pulmonary metastasis[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(12): 917-921.

[8] KOTHAPALLI R, SIVARAMAN SIVEEN K, TAN T Z, *et al.* Functional characterization of selective exosite-binding inhibitors of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13)-experimental validation in human breast and colon cancer[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2016, 80(11): 2122-2131.

[9] LEE Y S, LIM Y S, LEE J C, *et al.* Clinical implications of bilateral lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: a risk factor for lung metastasis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(12): 3486-3492.

[10] 徐亚东, 李华, 宋春霞. 甲状腺癌组织中 Stat3、Survivin、MMP-13 的表达变化及对淋巴结转移的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(45): 74-76.

[11] 侯继院, 刘兴安, 单国用, 等. S100A4 调节 MMP-13 表达对甲状腺癌细胞侵袭能力的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(7): 514-518, 523.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 76 面)

[11] XU Y Z, ZHANG R Y, LI C L, *et al.* Dexmedetomidine attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mouse through inhibition of MAPK pathway[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(5): 462-471.

[12] MENG L, LI L Y, LU S, *et al.* The protective effect of dexmedetomidine on LPS-induced acute lung injury through the HMGB1-mediated TLR4/NF-κB and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Mol Immunol*, 2018, 94: 7-17.

[13] 雷贤英, 伍长学. 右美托咪定对早期脓毒症大鼠肺水道蛋白基因表达及炎症因子的影响[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(9): 1388-1392.

[14] 匡荣, 牛力, 张霄迪, 等. 盐酸右旋美托咪定对大鼠机械通气所致肺损伤的影响[J]. *徐州医学院学报*, 2016, 36(7): 452-454.

[15] 来勇, 李雅兰, 刘育勇, 等. 右美托咪定改善成人单肺通气时异丙酚-芬太尼平衡麻醉中的氧合功能[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(7): 1087-1090.

[16] 郭远波, 徐金东, 纪雪霞, 等. 右美托咪定对行肺癌根治术的患者围手术期炎症及肺功能保护作用的影响[J]. *南*

方医科大学学报, 2017, 37(12): 1673-1677.

[17] ZHU M, WANG H, ZHU A, *et al.* Meta-analysis of dexmedetomidine on emergence agitation and recovery profiles in children after sevoflurane anesthesia; different administration and different dosage [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123728.

[18] HAUBER J A, DAVIS P J, BENDEL L P, *et al.* Dexmedetomidine as a rapid bolus for treatment and prophylactic prevention of emergence agitation in anesthetized children [J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(5): 1308-1315.

[19] YAO Y S, QIAN B, LIN Y, *et al.* Intranasal dexmedetomidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask airway insertion and emergence delirium in children: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(5): 492-498.

[20] 石梦竹, 张慧, 王东玥, 等. 右美托咪定对全麻患儿术后负面行为影响的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(6): 614-616.

(本文编辑: 周娟)