

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.010

彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine、S-TK1 鉴别甲状腺结节良恶性的临床价值研究 *

高 良¹ 罗 文¹ 庞丽娜¹ 张 勇² 张 敏^{2Δ}

(1 空军军医大学第一附属医院超声科 陕西 西安 710032; 2 安康市汉滨区第二医院超声科 陕西 安康 725000)

摘要 目的:研究彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine 及胸苷激酶 1(S-TK1)鉴别甲状腺结节良恶性的临床价值。**方法:**将 2015 年 1 月~2020 年 1 月我院收治的 420 例甲状腺结节患者纳入研究。将其按照术后病理学检查结果的不同分成恶性结节组 150 例与良性结节组 270 例。比较两组各项超声图像特征,血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平。以受试者工作特征(ROC)曲线分析彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine、S-TK1 或以上方式单独检测诊断甲状腺恶性结节的能效。**结果:**恶性结节组超声图像特征中形态不规则,边界不清晰,无包膜,内部钙化以及血流分级为 2~3 级人数占比均高于良性结节组($P<0.05$)。恶性结节组血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平均高于良性结节组($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析可得:彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine、S-TK1 诊断甲状腺恶性结节的曲线下面积为 0.895、灵敏度为 0.92 以及特异度为 0.88 均高于上述方式单独检测。**结论:**彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine 及 S-TK1 鉴别甲状腺结节良恶性的临床价值较高。

关键词: 甲状腺结节;彩色多普勒超声;P53;midkine;胸苷激酶 1

中图分类号: R322.51;R445.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)19-3655-04

Clinical Value of Color Doppler Ultrasound Combined with Serum P53, Midkine and S-TK1 to Identify Benign and Malignant Thyroid Nodules*

GAO Liang¹, LUO Wen¹, PANG Li-na¹, ZHANG Yong², ZHANG Min^{2Δ}

(1 Department of Ultrasonography, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Ultrasonography, The Second Hospital of Hanbin District of Ankang City, Ankang, Shaanxi, 725000, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical value of color doppler ultrasound combined with serum P53, midkine and thymidine kinase 1 (S-TK1) in differentiating benign and malignant thyroid nodules. **Methods:** 420 patients with thyroid nodules who were admitted to our hospital from January 2015 to January 2020 were included in the study. The patients were divided into 150 malignant nodules group and 270 benign nodules group according to the different results of postoperative pathological examination. The various ultrasound image characteristics and levels of P53, midkine and S-TK1 were compared between the two groups. In addition, the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the energy efficiency of color doppler ultrasound and the diagnosis of thyroid malignant nodules at the level of serum P53, midkine, S-TK1 or above. **Results:** In the ultrasonic image features of the malignant nodules group, the proportion of shape irregularity, unclear boundary, no capsule, internal calcification and the blood flow grade of grade 2 to 3 were higher than those of the benign nodules group ($P<0.05$). The levels of P53, midkine and S-TK1 in the malignant nodule group were higher than those in the benign nodule group ($P<0.05$). According to ROC curve analysis, the area under the curve, sensitivity and specificity of the diagnosis of thyroid malignant nodules by color doppler ultrasound combined with serum P53, midkine and S-TK1 were 0.895, 0.92 and 0.88 respectively, which were all higher than those detected by the above method alone. **Conclusion:** Color doppler ultrasound combined with serum P53, midkine and S-TK1 has a high clinical value in differentiating benign and malignant thyroid nodules.

Key words: Thyroid nodule; Color doppler ultrasound; P53; Midkine; Thymidine kinase 1

Chinese Library Classification(CLC): R322.51; R445.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)19-3655-04

前言

甲状腺结节是临床甲状腺疾病中最为常见的症状和体征,且有相关流行病学数据显示,随着近年来人们生活方式的不断改变以及生活环境的逐渐恶化,甲状腺恶性结节的发病率正呈

逐年升高趋势^[1,2]。因甲状腺良恶性结节的治疗方式与预后存在明显差异,为了有效减轻患者家庭以及社会的经济负担,缓解患者身心压力,对甲状腺结节患者的结节良恶性予以鉴别显得极为重要,是临床制定治疗方案的重要依据及改善患者预后的关键^[3,4]。目前,病理学检查仍是确诊甲状腺结节性质的唯一 "

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671691)

作者简介:高良(1977-),男,本科,主治医师,研究方向:超声诊疗,E-mail: akzm1790410@163.com

Δ 通讯作者:张敏(1979-),男,本科,副主任医师,研究方向:小器官超声,E-mail: akzm1790410@163.com

(收稿日期:2020-04-04 接受日期:2020-04-30)

金标准",但具有创伤性,会对患者造成不同程度的损害,甚至有部分患者无法耐受,存在一定的局限性^[5,6]。因此,寻找一种更加有效的无创诊断方式显得尤为重要。随着近年来超声技术的不断发展完善,彩色多普勒超声开始被广泛应用于甲状腺结节良恶性的诊断中,且效果明显^[7,8]。此外,随着近年来相关研究的不断深入,越来越多的学者发现血清 P53、midkine 及胸苷激酶 1(Thymidine kinase 1, S-TK1)均在甲状腺结节患者中存在明显的异常表达,可能成为鉴别甲状腺结节性质的有效生物学标志物^[9,10]。鉴于此,本文通过研究彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine 及 S-TK1 鉴别甲状腺结节良恶性的临床价值,旨在为临床早期鉴别甲状腺结节良恶性提供一种有效的手段,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将 2015 年 1 月~2020 年 1 月我院收治的 420 例甲状腺结节患者纳入研究。纳入标准:(1)所有研究对象入院查体时可触及甲状腺肿块;(2)实性结节或以实性为主的结节;(3)均拟行手术治疗;(4)入院前尚未实施相关抗肿瘤治疗。排除标准:(1)伴有精神疾病或无法正常交流者;(2)伴有其他恶性肿瘤、内分泌疾病者;(3)既往确诊为甲状腺结节者。其中男女人数分别为 252 例,168 例,年龄 28~77 岁,平均年龄(56.29±10.38)岁;受教育程度:初中或初中以下 182 例,高中或高中以上 238 例。将其按照术后病理学检查结果的不同分成恶性结节组 150 例与良性结节组 270 例。恶性结节组男女人数分别为 84 例,66 例,年龄 28~75 岁,平均年龄(55.89±10.58)岁;受教育程度:初中或初中以下 68 例,高中或高中以上 82 例。良性结节组男女人数分别为 168 例,102 例,年龄 29~77 岁,平均年龄(56.51±10.42)岁;受教育程度:初中或初中以下 114 例,高中或高中以上 156 例。两组一般资料比较无统计学差异($P>$

0.05),均衡可比。本研究获批于医院伦理委员会,所有患者均在知情同意书上签字。

1.2 研究方法

(1)彩色多普勒超声检查:使用仪器为百胜 MyLab90 型超声诊断仪(意大利),6.0~14.0 MHz 的高频线阵探头频率。检查前要求患者取枕卧位,颈部稍微垫高,确保其充分暴露。先以二维超声完成颈前部的纵切面、横切面等多断面扫描,记录声像图特征,主要项目包括甲状腺结节的形态、数目、钙化、边界情况及直径等。随后通过彩色多普勒超声血流显像(Color doppler flow imaging, CDFI)对结节内部及周边血流分布情况仔细观察。(2)标本采集:采集所有患者清晨空腹状态下的静脉血 5 mL,以 6 cm 为离心半径,进行时长为 10 min 的 3000 r/min 离心处理,获取血清保存在 -80℃ 冰箱中备用。

1.3 观察指标

比较两组超声图像特征,血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平。其中血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平的检测通过酶联免疫吸附法完成,操作严格遵照试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)说明书进行。

1.4 统计学处理

数据应用 SPSS 22.0 软件分析,计数资料以[n(%)]实现,实施 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x} \pm s$)实现,实施 t 检验,以受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine、S-TK1 或以上方式单独检测诊断甲状腺恶性结节的能效。将 $P<0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组超声图像特征对比

恶性结节组超声图像特征中形态不规则,边界不清晰,无包膜,内部钙化以及血流分级为 2~3 级人数占比均高于良性结节组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组超声图像特征对比例(%)

Table 1 Comparison of ultrasonic image characteristics between the two groups n(%)

Ultrasonic image characteristics		Malignant nodule group(n=150)	Benign nodule group (n=270)	χ^2	P
Shape	Regularity	46(30.67)	162(60.00)	33.192	0.000
	Irregularity	104(69.33)	108(40.00)		
Boundary	Clear	24(16.00)	210(77.78)	149.156	0.000
	Unclear	126(84.00)	60(22.22)		
Capsule	Yes	41(27.33)	166(61.48)	44.987	0.000
	No	109(72.67)	104(38.52)		
Internal calcification	Yes	138(92.00)	0(0.00)	369.957	0.000
	No	12(8.00)	270(100.00)		
Blood flow grade of grade	0~1 grade	48(32.00)	223(82.59)	107.826	0.000
	2~3 grade	102(68.00)	47(17.41)		

2.2 两组血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平对比

恶性结节组血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平均高于良性结节组($P<0.05$),见表 2。

2.3 各检测方式诊断甲状腺恶性结节的能效分析

彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine、S-TK1 诊断甲状腺恶性结节的曲线下面积、灵敏度以及特异度均高于上述方式单独检测($P<0.05$),见表 3、图 1。

表 2 两组血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum P53, midkine and S-TK1 levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	P53(ng/L)	Midkine(ng/L)	S-TK1(pmol/L)
Malignant nodule group	150	202.38± 27.48	452.83± 104.29	5.40± 3.24
Benign nodule group	270	86.11± 10.94	234.28± 84.19	1.39± 1.29
t	-	61.363	23.363	17.949
P	-	0.000	0.000	0.000

表 3 各检测方式诊断甲状腺恶性结节的能效

Table 3 Energy efficiency of each detection method in diagnosing malignant thyroid nodules

Detection method	Area under the curve	Sensitivity	Specificity
Color doppler ultrasound	0.722	0.75	0.70
Serum P53	0.657	0.74	0.61
Serum midkine	0.690	0.72	0.67
Serum S-TK1	0.648	0.70	0.60
Combined with four	0.895	0.92	0.88

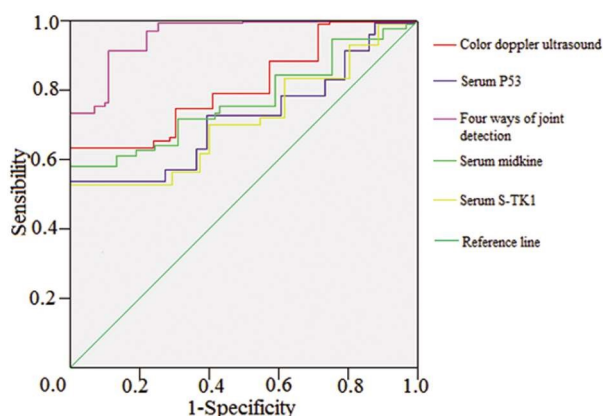


图 1 各检测方式诊断甲状腺恶性结节的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of thyroid malignant nodule diagnosed by different detection methods

3 讨论

早期对甲状腺结节的性质进行准确的鉴别,有利于临床治疗效果提高,在控制疾病进展方面起着至关重要的作用^[11,12]。然而,既往临床上所采用的影像学检查方式效果并不十分理想。而活体穿刺法属于有创检查,会对患者造成一定程度上的损伤,不利于临床推广应用^[13,14]。因此,寻找一种安全、高效、可靠的诊断方式极其重要。目前,超声诊断方式应用于甲状腺结节筛查以及诊断过程中的优势日益凸显,已成为甲状腺结节性质鉴别的重要手段^[15-17]。此外,血清学肿瘤标志物的检测亦是一种无创诊断方式,已受到国内外有关专家的广泛关注,具有一定的研究前景^[18-20]。

本研究发现,恶性结节组超声图像特征中形态不规则,边界不清晰,无包膜,内部钙化以及血流分级为 2~3 级人数占比均高于良性结节组。提示了甲状腺良恶性结节的彩色多普勒超声图像特征存在差异,临床工作中可能通过彩色多普勒超声完成对甲状腺结节良恶性的鉴别诊断。分析其原因,彩色多普勒

超声可通过多个参数对患者的结节性质进行分析,继而实现了全面反映患者病变部位的病理学特征的目的,进一步为临床医生提供结节的结构以及征象情况,从而达到鉴别诊断的目的^[21-23]。此外,方景华等人^[24]的研究指出:彩色多普勒超声应用于甲状腺结节良恶性诊断中的良性结节符合率为 88.2%,恶性结节符合率为 80.6%。这与本研究结果不谋而合,提示彩色多普勒超声诊断甲状腺结节良恶性的能效显著。需要指出的是,彩色多普勒超声应用于甲状腺结节良恶性的鉴别诊断中的优势主要在于其可将病灶时相和病灶内部血流速度清晰、准确地显示,并以二维平面的方式直观呈现。同时将血流束面积、长度、宽度进行定量分析,追踪血流起源。此外其在观察直径大小、结节部位、内部回声、数目与形态等方面优越性显著。

另外,恶性结节组血清 P53、midkine 及 S-TK1 水平均高于良性结节组。这提示了 P53、midkine 及 S-TK1 在甲状腺恶性结节患者血清中存在明显的高表达,其可能成为临床鉴别诊断甲状腺恶性结节的标志物。究其原因,P53 是近年来发现的一种重要的诱导凋亡蛋白,其在发生突变后会刺激细胞转化以及癌变,因此在恶性结节患者血清中存在异常高表达^[25,26]。midkine 属于一种细胞因子,其于健康人体内通常维持较低的表达水平,而随着患者体内恶性肿瘤细胞的增殖、转移,其表达水平亦会随之升高,且和肿瘤的恶性程度、肿瘤细胞新生血管生成能力以及患者的预后密切相关。有相关研究报道表明^[27,28],midkine 在肿瘤患者体内的表达水平明显高于身体健康者,且其在血清中的表达水平和肿瘤良恶性存在明显的相关性。S-TK1 主要表达于细胞质中,属于嘧啶代谢途径中的一种关键酶,介导了 DNA 的合成,且和细胞异常增殖存在一定相关性:由于正常细胞增殖受机体调控,因此血清内的 S-TK1 含量极低,而恶性肿瘤细胞增殖失控,促使细胞质内的 S-TK1 含量增加,当肿瘤细胞释放入血后,即可于血清中检测到高表达的 S-TK1^[29,30]。本研究经 ROC 曲线分析得到以下结果:彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine、S-TK1 诊断甲状腺恶性结节的曲线下面积、灵

敏度以及特异度均高于上述方式单独检测。笔者认为主要原因可能是以上检测方式联合应用具有一定的协同互补作用。

综上所述, 彩色多普勒超声联合血清 P53、midkine 及 S-TK1 鉴别甲状腺结节良恶性的临床价值较高, 值得在临床实际中使用。

参考文献(References)

- [1] Koseoglu Atila FD, Ozgen Saydam B, Erarslan NA, et al. Does the ACR TI-RADS scoring allow us to safely avoid unnecessary thyroid biopsy single center analysis in a large cohort[J]. *Endocrine*, 2018, 61 (3): 398-402
- [2] Weiss VL, Andreotti RF, Ely KA. Use of the thyroid imaging, reporting, and data system (TI-RADS) scoring system for the evaluation of subcentimeter thyroid nodules [J]. *Cancer Cytopathol*, 2018, 126(8): 518-524
- [3] Hasukic B, Jakubovic-Cickusic A, Sehanovic E, et al. Fine Needle Aspiration Cytology and Thyroglobulin Antibodies in Preoperative Diagnosis of Thyroid Malignancy [J]. *Med Arch*, 2019, 73 (6): 382-385
- [4] Malpani S, Tandon A, Panwar H, et al. Medullary thyroid carcinoma co-existent with Hashimoto's thyroiditis diagnosed by a comprehensive cytological approach[J]. *Diagn Cytopathol*, 2020, 48(4): 386-389
- [5] Spaulding SL, Ho R, Everest S, et al. The role of molecular testing in the diagnosis of medullary thyroidcancer: A case report of oncocyctic medullary thyroid carcinoma and review of the literature[J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(1): 102312-102313
- [6] Yang J, Zhang J, Bi JL, et al. Simultaneous intrathyroidal parathyroid adenomas and multifocal papillary thyroid carcinoma in a patient with kidney transplantation: a case report[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20 (1): 405-406
- [7] Sreekumar A, Jayalekshmi PA, Nandakumar A, et al. Thyroid nodule prevalence among women in areas of high natural background radiation, Karunagappally, Kerala, India [J]. *Endocrine*, 2020, 67 (1): 124-130
- [8] Chen J, Wan Y, Chen S. Rare concurrence of ectopic intrathyroidal parathyroid gland and papillary thyroid carcinoma within a thyroid lobe: A care-compliant case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (34): 16893-16895
- [9] Zirilli G, Salzano G, Corica D, et al. Thyrotropin serum levels and co-existence with Hashimoto's thyroiditis as predictors of malignancy in children with thyroid nodules[J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 96-97
- [10] Ciappuccini R, Edet-Sanson A, Saguet-Rysanek V, et al. Thyroid Incidentaloma on 18F-fluorocholine PET/CT and 68Ga-PSMA PET/CT Revealing a Medullary Thyroid Carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(8): 663-665
- [11] 李华, 冉静, 李涛, 等. 超声引导下微波消融在甲状腺良性结节中的价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(28): 5561-5564
- [12] Zhang X, Zhang X, Chang Z, et al. Correlation analyses of thyroid-stimulating hormone and thyroidautoantibodies with diifferentiated thyroid cancer[J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1467-1471
- [13] Huang FQ, Li J, Jiang L, et al. Serum-plasma matched metabolomics for comprehensive characterization of benign thyroid nodule and papillary thyroidcarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(4): 868-876
- [14] Patell R, Mikhael A, Tabet M, et al. Assessing the utility of preoperative serum thyroglobulin in differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study[J]. *Endocrine*, 2018, 61(3): 506-510
- [15] Xu Y, Qi X, Zhao X, et al. Clinical diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for benign and malignant thyroid tumors: One comparative cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4): 14051-14053
- [16] Gao L, Xi X, Jiang Y, et al. Comparison among TIRADS (ACR TI-RADS and KWAK- TI-RADS) and 2015 ATA Guidelines in the diagnostic efficiency of thyroidnodules [J]. *Endocrine*, 2019, 64(1): 91-96
- [17] Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, et al. Assessment of the American College of Radiology ThyroidImaging Reporting and Data System for Thyroid NoduleMalignancy Risk Stratification in a Pediatric Population[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 212(1): 188-194
- [18] Aydın K, Ersöz Gülçelik N, Tuncel M, et al. Thyroid volumes and serum VEGF levels in dyslipidemic patients: effects of statin treatment[J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(3): 738-745
- [19] Haytaoglu G, Kuzu F, Arpacı D, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-1 levels in serum and thyroidnodules with histopathological and radiological variables[J]. *J Lab Physicians*, 2019, 11(1): 51-57
- [20] 闫永鑫, 徐宁, 王国凤. 甲状腺细针穿刺吸取细胞学标本中 miR-221 与 miR-222 对良恶性甲状腺结节的诊断价值研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(30): 3731-3735
- [21] 刘晨, 木其尔, 张原溪, 等. 应用超声特征建立 Logistic 回归模型评价甲状腺结节的良恶性[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(1): 149-153
- [22] 杨礼, 马文琦, 刘百灵, 等. 彩色多普勒超声在小儿甲状腺结节和甲状腺癌的预警研究[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(9): 704-707
- [23] 肖春莹, 周剑宇, 杨朝晖, 等. 超声微血流成像技术与常规彩色多普勒超声评价甲状腺微小结节供血血管及其对甲状腺微小结节预测价值的比较研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2018, 34(12): 1073-1076
- [24] 方景华, 农丽录. 彩色多普勒超声鉴别甲状腺结节良恶性的临床价值[J]. *海南医学*, 2014, 25(12): 1849-1850
- [25] Dwivedi SS, Khandeparkar SG, Joshi AR, et al. Study of Immunohistochemical Markers (CK-19, CD-56, Ki-67, p53) in Differentiating Benign and Malignant Solitary Thyroid Nodules with special Reference to Papillary Thyroid Carcinomas [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10 (12): EC14-E19
- [26] Trovato MC, Ruggeri RM, Scardigno M, et al. Immunoreactions for P53 isoforms are associated with ultrastructural proliferative profiles in benign thyroid nodules [J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31 (10): 1079-1087
- [27] Shao H, Yu X, Wang C, et al. Midkine expression is associated with clinicopathological features and BRAF mutation in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2014, 46(2): 285-291
- [28] Jee YH, Celi FS, Sampson M, et al. Midkine concentrations in fine-needle aspiration of benign and malignant thyroid nodules [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(6): 977-984
- [29] 程田, 唐振林. 胸苷激酶 1 和甲状腺球蛋白检测对鉴别甲状腺结节良恶性的价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(9): 445-448
- [30] 汤承辉, 李学庆. 血清胸苷激酶 1、甲状腺球蛋白和甲状腺转移因子 1 在甲状腺良、恶性结节中的诊断价值[J]. *临床荟萃*, 2019, 34 (2): 136-139