

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.009

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.009>

血清 I 型胶原交联羧基末端肽和骨唾液酸蛋白在甲状腺癌骨转移早期诊断中的临床价值

王军凯¹, 李丽²

(1. 许昌市中心医院病理科, 河南 许昌 461000; 2. 郑州大学基础医学院病理学科, 郑州 450001)

[摘要] 目的: 探讨 I 型胶原交联羧基末端肽(pyridinoline cross-linked C-telopeptides of type I collagen, I CTP)和骨唾液酸蛋白(bone sialoprotein, BSP)在甲状腺癌骨转移早期诊断中的临床价值。方法: 将确诊的甲状腺癌患者 102 例, 分为无骨转移组和骨转移组, 采用 Soloway 分级将骨转移组病例分为 4 级(0~III 级), ELISA 测定血清 I CTP 和 BSP 水平。半年后再次评估骨转移情况。结果: 骨转移组血清 I CTP 和 BSP 水平明显高于无骨转移组及健康对照组($P < 0.05$)。骨转移组中随着转移病灶数目的增加, 血清 I CTP 和 BSP 水平逐步升高, 与病情进展呈显著正相关($P < 0.01$)。受试者工作特征曲线(receiver operating curve, ROC)分析显示: 血清 I CTP 诊断甲状腺癌骨转移截断值为 18 U/L, 灵敏度 85.2%, 特异度 98.9%, ROC 曲线下面积 0.967; 血清 BSP 诊断甲状腺癌骨转移截断值为 2.8 g/L, 灵敏度 87.9%, 特异度 99.1%, ROC 曲线下面积 0.976; 初诊骨转移组和新发骨转移组的 I CTP 和 BSP 水平均显著高于无骨转移组($P < 0.05$)。结论: 血清 I CTP 和 BSP 可用作诊断甲状腺癌骨转移的参考指标, 通过对二者水平的监测可预测骨转移发生风险。

[关键词] 甲状腺癌; 骨转移癌; I 型胶原交联羧基末端肽; 骨唾液酸蛋白

Clinical value of serum cross-linked C-telopeptides of type I collagen and bone sialoprotein in early diagnosis of bone metastasis of thyroid cancer

WANG Junkai¹, LI Li²

(1. Department of Pathology, Xuchang Central Hospital, Xuchang Henan 461000;
2. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract **Objective:** To study the clinical significance of serum pyridinoline cross-linked C-telopeptides of type I collagen (I CTP) and bone sialoprotein (BSP) to diagnose bone metastases in patients with thyroid cancer. **Methods:** A total of 102 patients with thyroid cancer were enrolled and allocated into 2 groups: Bone metastasis group and non-bone metastasis group. The bone metastasis group was assigned into 4 grades (0 to grade III) by soloway classification.

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-23

通信作者 (Corresponding author): 王军凯, Email: doctorw16@126.com

基金项目 (Foundation item): 河南省教育厅科学研究重点项目 (15A360016)。This work was supported by Henan Provincial Department of Education, China (15A360016).

The levels of serum I CTP and serum BSP were measured by ELISA. The bone metastasis was evaluated again by imaging examination after 6-month follow-up. **Results:** The levels of serum I CTP and BSP in patients with bone metastasis were significantly higher than those in the patients without bone metastasis and in 30 healthy control group ($P<0.05$). With the increase of the number of metastatic lesions in the bone metastasis group, the serum levels of I CTP and BSP were increased gradually, and they were positively correlated with the progression of the disease ($P<0.01$). According to the analysis of receiver operating curve (ROC), the cut-off value, sensitivity and specificity in the diagnosis of tumor bone metastasis were 18 U/L, 85.2%, 98.9% for I CTP, and 2.8 g/L, 87.9%, 99.1% for BSP, respectively. Area under the curve (AUC) was 0.967 for I CTP, and 0.976 for BSP. Among the 52 patients without bone metastasis, 14 were found to have new metastasis during the follow-up. The levels of I CTP and BSP in patients with both new and old bone metastasis were significantly higher than those in the patients without bone metastasis ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum I CTP and BSP are important biomarkers for diagnosis of bone metastasis, and the increase of their levels can be regarded as risk factors for bone metastasis.

Keywords thyroid cancer; bone metastasis; pyridinoline cross-linked C-telopeptides of type I collagen; bone sialoprotein

肿瘤骨转移是晚期恶性肿瘤常见并发症。美国每年约有40万新发的肿瘤骨转移人群。甲状腺癌是临床常见的内分泌系统恶性肿瘤,占全身恶性肿瘤的1%。其中,滤泡状癌、未分化癌的恶性程度较高,若不及时治疗,预后较差^[1]。分化型甲状腺癌约占甲状腺癌的90%,分化型甲状腺癌预后比其他恶性肿瘤好,一旦发生转移,则患者生存率也会明显下降^[2]。分化型甲状腺癌病程缓慢,恶性程度低,导致临床上确诊甲状腺癌时患者多有不同程度的转移。所以早期识别和发现甲状腺癌骨转移癌,有助于及早判断病情并采取有效的治疗手段,进而提高患者生存质量。本研究旨在分析新型骨代谢生物标志物I型胶原交联羧基末端肽(pyridinoline cross-linked C-telopeptides of type I collagen, I CTP)和骨唾液酸蛋白(bone sialoprotein, BSP)水平对甲状腺癌骨转移早期诊断的临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年8月至2015年8月甲状腺癌患者104例进行前瞻性甲状腺癌骨转移的研究。年龄40~75(58.0±3.4)岁,其中男58例,女46例。初诊分为两组,骨转移组50例,无骨转移组52例。本研究已获许昌市中心医院伦理委员会批准(批号201406013)。初诊确定病例后,半年后对患者随访并发现新发骨转移14例。甲状腺癌患者分别采用彩色多普勒超声、甲状腺细针穿刺活检、术中快速冰冻切片等检查均为阳性者入选,否则排除。按以下标准诊断骨转移:PET-CT扫描显示已发生多发骨转移;CT, MRI或X射线进一步证

实者;正电子发射计算机断层显像CT(positron emission computed tomography, PET-CT)提示骨转移。符合其一入选。采用Soloway分级标准^[3],根据骨转移主要病灶数和程度,分为4级:0级为正常骨显像或良性病变;I级为1~2个转移灶,II级为3~5个转移灶,III级为转移灶>5个或全身病变。据此将骨转移组患者分为3个亚组(I级组20例,II级组16例,III级组14例)。另选取同期同院健康体检者30例作为健康对照组,其中男17例,女13例,年龄为40~75(58.0±4.6)岁。

1.2 骨扫描和CT检查

静脉注射显像剂^{99m}Tc-MDP后2~3 h上机,行全身骨显像检查,期间嘱患者饮水1 000~2 000 mL。检查所用仪器为GECStarcam 4000iXR型SPECT仪,按操作规范和说明书执行检查,由2名核医学医师共同阅片分析检查结果。阳性标准:放射性较对侧和临近骨组织异常增高或降低,综合分析可排除其他骨质病变。当全身显像结果显示可疑胸骨、脊柱异常灶或可疑骨盆异常灶时,再行CT检查以明确诊断。

1.3 血清I CTP和BSP水平测定

采集患者空腹静脉血适量,于室温离心取血清,-80℃保存。血清I CTP(南京森贝伽生物科技有限公司, SBJ-H0655)和BSP(上海远慕生物科技有限公司, YM-QP12286)含量用ELISA在全自动酶标仪(美国ThermoFisher Scientific公司)上完成检测。

1.4 统计学处理

利用SPSS 20.0软件进行分析。数据以均数±

标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 多组间比较采用方差分析, 两组间差异用Mann-Whitney U 检验。相关分析采用Pearson。分别对I CTP和BSP诊断结果进行ROC分析, 按Hanley-McNeil非参数法计算各法的ROC曲线下面积AUC, 两个指标诊断骨转移灵敏度、特异度的比较采用配对设计卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 I CTP 和 BSP 水平比较

无骨转移组血清I CTP和BSP水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P=0.253, 0.481$); 骨转移组(I~III级)血清I CTP和BSP水平均明显高于健康对照组、无骨转移组, 差异有统计学意义($P<0.01$); I~III级各组间血清I CTP和BSP水平比较差异有统计学意义($P<0.01$, 表1)。

2.2 血清 I CTP 和 BSP 水平与不同级别甲状腺癌骨转移的相关性

血清I CTP水平与骨转移呈显著正相关($r=0.675, P<0.01$), 血清BSP水平与骨转移显著正相关($r=0.732, P<0.01$); 血清I CTP和BSP呈中度

正相关($r=0.539, P<0.01$)。骨转移组中随着转移病灶数目的增加, 血清I CTP和BSP水平逐步升高, 与病情进展呈显著正相关($P<0.01$, 表2)。

2.3 不同级别甲状腺癌骨转移组血清 I CTP 和 BSP 水平诊断骨转移的效能评价

灵敏度和特异度: I CTP和BSP两指标的灵敏度均在0.85以上, 提示两法灵敏性较好。特异度高达0.98以上, 间接说明检测的准确性也较高。

联合检测两指标方法: 将判断阈值定在I CTP在18 U/L以上和BSP 2.8 g/L以下, 对甲状腺癌骨转移诊断的灵敏度将高于0.976, 特异度将达到1.000。I~III级骨转移患者血清I CTP和BSP诊断甲状腺癌骨转移截断值、灵敏度及特异度的比较见表3。

2.4 血清 I CTP 和 BSP 水平升高对新发骨转移癌的预测作用

重新评估52例无骨转移癌患者, 在随访过程中有14例新发生骨转移癌。初诊骨转移组和新发骨转移癌的血清I CTP和BSP水平均显著高于无骨转移组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 初诊骨转移组略高于新发骨转移组血清I CTP和BSP水平, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

表1 各组血清I CTP和BSP水平比较

Table 1 Comparison of the serum level of I CTP and BSP between the groups

组别	n	I CTP/(mmol·L ⁻¹)	P_1	BSP/(ng·mL ⁻¹)	P_2
健康对照组	30	12.36 ± 8.35	—	22.69 ± 9.21	—
无骨转移组	52	13.07 ± 9.47	0.253	23.16 ± 10.07	0.481
骨转移组					
I级	20	21.63 ± 6.57	0.005	35.19 ± 5.27	0.004
II级	16	31.21 ± 4.29	<0.001	52.59 ± 3.74	<0.001
III级	14	42.84 ± 12.65	<0.001	69.12 ± 5.43	<0.001

表2 骨转移组血清I CTP和BSP诊断骨转移的ROC曲线面积(AUC)及其相关性

Table 2 ROC curve area (AUC) and correlation of I CTP and BSP in bone metastases

骨转移	n	I CTP		BSP	
		AUC	OR	AUC	OR
I级	20	0.956	0.563	0.963	0.706
II级	16	0.963	0.675	0.979	0.760
III级	14	0.989	0.721	0.986	0.793

2.5 I CTP 和 BSP 联合检测甲状腺癌骨转移情况

53例甲状腺癌患者I CTP和BSP水平均升高, 其中有50例(94.34%)出现临床骨转移症状及相关

证据; 在26例I CTP, BSP阴性的术后患者, 4例(13.04%)出现临床骨转移症状(表5)。

表3 骨转移组血清I CTP和BSP诊断甲状腺癌骨转移截断值、灵敏度及特异度的比较

Table 3 Comparison of cut-off value, sensitivity and specificity of serum I CTP and BSP in the bone metastasis group

骨转移组	n	I CTP			BSP		
		截断值/(U·L ⁻¹)	灵敏度/%	特异度/%	截断值/(g·L ⁻¹)	灵敏度/%	特异度/%
I级	20	15	85.3	98.2	1.9	85.0	98.5
II级	16	16.3	86.1	98.6	2.6	85.9	99.0
III级	14	18.2	90.2	100.0	2.9	92.8	100.0

表4 初诊骨转移组、无骨转移组和新发转移组的血清I CTP和BSP比较

Table 4 Comparison of the serum level of I CTP and BSP among the non-bone metastasis group, new bone metastasis group, and initially diagnosed bone metastasis group

组别	n	I CTP/(mmol·L ⁻¹)	P ₁	BSP/(ng·mL ⁻¹)	P ₂
无骨转移组	38	15.07 ± 9.47	—	28.65 ± 19.07	—
新发骨转移组	14	28.53 ± 11.23	0.015	46.33 ± 20.29	0.020
初诊骨转移组	50	32.13 ± 13.32	0.001	50.23 ± 23.32	0.002

表5 I CTP和BSP联合检测甲状腺癌骨转移

Table 5 Bone metastasis of thyroid cancer in tests of I CTP combined with BSP

I CTP	BSP	n	骨转移	无骨转移
+	+	53	50	3
+	-	10	5	5
-	+	13	6	7
-	-	26	3	23

3 讨论

转移性骨肿瘤的发生率占有转移性肿瘤的15%, 居第3位, 会造成不同程度的骨痛及功能障碍, 严重时可引起贫血、神经压迫症状等并发症, 是患者生活质量下降的重要原因^[4-5]。

甲状腺癌是一种常见的内分泌系统肿瘤疾病, 现已成为增长最快的恶性肿瘤之一, 其中90%以上甲状腺癌类型为分化型甲状腺癌, 患者预后通常良好, 10年生存率可达97%~98%。但若发生骨转移, 其生活质量及生存时间将明显降低。研究^[6]显示: 当分化型甲状腺癌患者发生骨转移时, 其10年生存率仅为14%~21%。甲状腺癌骨转移患

者骨转移灶多以溶骨性破坏为主, 由于甲状腺癌骨转移灶对¹³¹I的吸收率较低, 患者的治疗效果往往不理想, 因此早期发现患者骨转移的征兆及积极治疗对患者具有重要的临床意义^[7-9]。

初期骨转移患者无任何症状, 骨转移后期才会出现一系列表征。目前, 临床多通过放射性核素全身骨显像技术等对甲状腺癌骨转移实施诊断, 检查费用较昂贵, 同时检查过程可对患者造成放射性损伤。因此有关骨代谢的生化指标可为预测、诊断肿瘤骨转移提供参考, 比骨活检更简洁、快速, 且属无创操作, 患者容易接受。早发现 and 确诊骨转移, 并对骨转移灶进行干预, 延缓并防止产生严重的并发症, 密切关注预后和疗

效, 有助于提高患者的生活质量。

来源于成熟骨基质的I型胶原羧基末端肽, 是I型胶原蛋白降解产物, I CTP按I型胶原降解释放入血, I CTP可反映破骨细胞功能和骨的吸收率^[10]。在恶性肿瘤骨转移时, 血清I CTP活性升高, 骨转移患者血清I CTP水平明显高于对照组^[11-12]。BSP是骨骼细胞外基质中的酸性糖蛋白, 识别整合素并介导新血管生成和肿瘤细胞黏附、迁移等。高表达BSP的甲状腺癌细胞有高的侵袭力和黏附能力^[13]。

本研究发现: 骨转移组血清I CTP和BSP水平均明显高于健康对照组和无骨转移组; 骨转移组中随着转移病灶数目的增加, 血清I CTP和BSP水平逐步升高, 与病情进展呈正相关。将判断阈值在I CTP在18 U/L以上和BSP 2.8 g/L以下, 对甲状腺癌骨转移诊断的灵敏度高于0.976, 特异度将达到1.000, 联合检测I CTP及BSP水平对于甲状腺癌骨转移诊断效能较高, 对于甲状腺骨转移的鉴别有非常重要的意义。

综上所述, 检测血清I CTP和BSP水平可提高甲状腺癌骨转移的诊断效率。当然, 血清标志物检测并不能替代骨扫描作为诊断骨转移的方法。由于人群的个体差异很大, 而且血清学检查无法明确定位骨转移异常的部位, 故在骨转移筛查时, 血清标志物的检测可以作为辅助骨扫描的有利工具。本研究仅2个检测指标, 下一步拟研究多项血清骨形成和骨吸收标志物水平, 以期提高甲状腺癌骨转移的早期诊断率。

参考文献

1. Wu K, Hou SM, Huang TS, et al. Thyroid carcinoma with bone metastases: a prognostic factor study[J]. *Clin Med Oncol*, 2008, 2: 129-134.
2. 蒲磊, 雷盼盼. 全甲状腺切除术治疗分化型甲状腺癌的疗效观察[J]. *中国继续医学教育*, 2014, 6(8): 60-61.
PU Lei, LEI Panpan. Observation of curative effect of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *China Continuing Medical Education*, 2014, 6(8): 60-61.
3. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan[J]. *Cancer*, 1988, 61(1): 195-202.
4. All SM, Demers LM, Leitzel K, et al. Baseline senlm NTx level are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone Only metastasis[J]. *Ann Oncol*, 2014, 15(3):455-459.
5. Tu Q, Zhang J, Fix A, et al. Targeted overexpression of BSP in osteoclasts promotes bone metastasis of breast cancer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 218(1): 135-145.
6. 许艳红, 宋红俊, 邱忠领, 等. 以骨转移为首发症状的分化型甲状腺癌的临床特征与生存分析[J]. *肿瘤*, 2016, 31(6): 538-541.
XU Yanhong, SONG Hongjun, QIU Zhongling, et al. Differentiated thyroid carcinoma patients with bone metastasis as the initial presentation: clinical characteristics and survival analysis[J]. *Tumor*, 2016, 31(6): 538-541.
7. 冯志平, 邓智勇, 宋元华, 等. 131I治疗后分化型甲状腺癌的疗效及其影响因素[J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(4): 72-75.
FENG Zhiping, DENG Zhiyong, SONG Yuanhua, et al. Clinical curative effect of differentiated thyroid carcinoma treated by using large 131I and 1st influencing factors[J]. *Journal of Kunming Medical University*, 2017, 38(4): 72-75.
8. 傅宏亮, 杜学亮, 顾振辉, 等. 分化型甲状腺癌131I疗效影响因素分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2010, 30(3): 249-252.
FU Hongliang, DU Xueliang, GU Zhenhui, et al. Analysis of influential factors for efficacy of 131I thyroid remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science*, 2010, 30(3): 249-252.
9. 寇天雷, 李杰. 以骨转移为首发症状的甲状腺滤泡癌病理特征分析[J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36(2): 130-132.
KOU Tianlei, LI Jie. Pathological features of follicular thyroid carcinoma with bone metastasis as the first symptom[J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2015, 36(2): 130-132.
10. Chung JH, Park MS, Kim YS, et al. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 46(3): 388-393.
11. Azizi M, Mowlavi A. Comparison of the light charged particles on scatter radiation dose in thyroid hadron therapy[J]. *J Biomed Phys Eng*, 2014, 4(3): 75-82.
12. Karner I, Hrgović Z, Sijanović S, et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine[J]. *Eur J Med Res*, 2005, 10(11): 480-488.
13. Wu G, Guo JJ, Ma ZY, et al. Correlation between calcification and bone sialoprotein and osteopontin in papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 2010-2017.

本文引用: 王军凯, 李丽. 血清I型胶原交联羧基末端肽和骨唾液酸蛋白在甲状腺癌骨转移早期诊断中的临床价值[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1429-1433. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.009
Cite this article as: WANG Junkai, LI Li. Clinical value of serum cross-linked C-telopeptides of type I collagen and bone sialoprotein in early diagnosis of bone metastasis of thyroid cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(7): 1429-1433. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.009