

甲状腺微小乳头状癌患者血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1的水平变化

夏欣欣,周志敏,宋世磊

(许昌市人民医院医学检验科,河南 许昌 461000)

摘要: **目的** 探究甲状腺微小乳头状癌(PTMC)患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)的水平变化。**方法** 收集2024年3月—2024年11月于许昌市人民医院就诊的60例PTMC患者为研究组,另收集同期60例微小结节性甲状腺肿患者为对照组,比较2组血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平,进一步分析不同临床分期(I~II期、III~IV期)、预后患者血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析联合预测价值。**结果** 研究组、III~IV期患者入院时血清ProGRP、CYFRA21-1水平高于对照组、I~II期患者,IGF-1低于对照组、I~II期患者($P<0.05$);ProGRP、CYFRA21-1水平均与临床分期呈正相关,IGF-1与之呈负相关($P<0.05$);预后良好患者治疗1个月、3个月时,血清ProGRP、CYFRA21-1水平低于预后不良患者,IGF-1高于预后不良患者($P<0.05$);治疗1个月、3个月时,血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平联合预测预后不良的AUC分别为0.858、0.901。**结论** PTMC患者血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1呈异常表达,并可预测PTMC预后不良发生风险,对改善患者临床预后具有积极意义。

关键词: 甲状腺微小乳头状癌;胰岛素样生长因子-1;细胞角蛋白19片段抗原21-1;胃泌素释放肽前体

中图分类号: R736.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-6879(2026)03-0211-05

Changes of serum ProGRP, IGF-1 and CYFRA21-1 levels in patients with papillary thyroid microcarcinoma

XIA Xinxin, ZHOU Zhimin, SONG Shilei

(Department of Medical Laboratory, Xuchang People's Hospital, Xuchang, Henan, 461000, China)

Abstract : **Objective** To investigate the changes of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) and pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) levels in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). **Methods** A total of 60 patients with PTMC who were treated in Xuchang People's Hospital from March 2024 to November 2024 were collected as the study group. In addition, 60 patients with micronodular goiter were collected as the control group. Compare the serum levels of ProGRP, IGF-1 and CYFRA21-1 between the two groups, further analyze the above indexes in patients with different clinical stages (stage I - II, stage III-IV) and different prognoses, and adopt receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze the combined predictive value. **Results** The serum levels of ProGRP and CYFRA21-1 on admission in the study group and stage III-IV patients were higher than those in the control group and stage I - II patients, while IGF-1 levels were lower ($P<0.05$); the levels of ProGRP and CYFRA21-1 were positively correlated with clinical stage, and IGF-1 was negatively correlated with it ($P<0.05$). At 1 and 3 months after treatment, patients with good prognosis presented lower serum ProGRP and CYFRA21-1 levels and higher IGF-1 levels compared with those with poor prognosis ($P<0.05$). The AUC of ProGRP, IGF-1 and CYFRA21-1 levels combined to predict poor prognosis at 1 month and 3 months of treatment were 0.858 and 0.901, respectively. **Conclusion** The abnormal expression of serum ProGRP, IGF-1 and CYFRA21-1 in PTMC patients can predict the risk of poor prognosis of PTMC, which is of positive significance for improving the clinical prognosis of patients.

Key words: papillary thyroid microcarcinoma; insulin-like growth factor-1; cytokeratin 19 fragment antigen 21-1; pro-gastrin-releasing peptide

甲状腺结节性病变属颈部常见疾病,多数甲状腺结节为良性结节,而仅有5%的甲状腺结节为恶性结节,其中甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)较为常见^[1-3]。PTMC是指甲状腺癌病灶直径 ≤ 10 mm,手术切除预后良好,但由于其与微小结节性甲状腺肿较为相似,易出现误诊、漏诊,对患者预后造成严重影响^[4-5]。因此,早期预测患者预后可有效协助临床制定针对性的化疗方案,并在一定程度上改善患者预后情况。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)由肝脏合成后释放于血液中,对细胞分裂、调节代谢具有促进作用,有助于肿瘤细胞增殖^[6]。细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)属角蛋白家族,正常情况下在骨髓、外周血中低表达或不表达,其与多种恶性肿瘤发生存在密切相关性^[7]。胃泌素释放肽前体(gastrin-releasing peptide precursor, ProGRP)为神经肽激素的一种,其生长特性与肿瘤侵袭性行为密切相关^[8]。但各指标单独检测结果较片面,临床应用存在一定局限性。本研究选取60例PTMC患者,通过分析PTMC患者血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平变化,为临床预测患者预后提供一定参考价值。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2024年3月—2024年11月于许昌市人民医院就诊的60例PTMC患者为研究组,另收集同期60例微小结节性甲状腺肿患者为对照组。研究组:男、女占比为35:25,年龄22~42(31.47 $\pm$ 4.23)岁,体质量指数(body mass index, BMI)17.9~24.3(21.03 $\pm$ 1.28)kg $\cdot$ m⁻²。对照组:男、女占比为34:26,年龄21~43(32.06 $\pm$ 5.06)岁, BMI 18.1~24.9(21.29 $\pm$ 1.43)kg $\cdot$ m⁻²。对比2组基线资料,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)受试者均经手术或病理活检结果证实;(2)甲状腺结节最大径 ≤ 10 mm;(3)临床资料完整;(4)研究组预计生存期均 >1 年。排除标准:(1)存在血液性疾病或自身免疫性疾病;(2)有同部位手术史、放化疗史;(3)合并其他恶性肿瘤;(4)肾功能不全(肌酐 >115 μ mol $\cdot$ L⁻¹)。本研究经过伦理委员会审批[批号:

(2026)医伦审第07号]。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采集2组入院时及研究组(治疗1、3月时)清晨空腹静脉血3 mL,湖南凯达科学仪器有限公司生产的KH30RF通用多功能离心机以3 000 r $\cdot$ min⁻¹进行10 min(离心半径:11 cm)离心处理后取上层血清。检测CYFRA21-1、IGF-1水平(试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司)使用酶联免疫吸附法。检测血清ProGRP水平(试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司)采用磁微粒化学发光法。

1.2.2 预后评估 60例PTMC患者确诊后立即进行手术、化疗、放疗等综合治疗。根据治疗6个月是否出现转移、复发等不良情况,将其分为预后不良(16例)、预后良好(44例)2个亚组。

手术方法:术前3 d使用氯己定含漱液,术前0.5 h预防性使用安可欣(1.5 g)。实施全身麻醉,将软枕垫于患者肩下,保持颈过伸位。消毒完成后,将无痛碘和生理盐水按照1:2进行配比,对口腔进行消毒。于胸骨柄上方2 cm位置做一弧形切口(6 cm),逐层游离至后背膜,以电刀分离并切去甲状腺叶,后开展中央区淋巴结清扫。切口下方放置引流管,切口以可吸收缝线缝合。

1.2.3 临床分期标准 参考临床TNM分期^[9]。T(原发肿瘤):评估肿瘤大小、浸润深度, Tis=原位癌, T1~T4肿瘤越大,侵犯越深; N(区域淋巴结):评估淋巴结转移, N0无转移, N1~N3转移数量/范围逐渐加重; M(远处转移): M0无远处器官转移, M1有远处转移。根据T、N、M结果分为临床I期~IV期。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件分析数据, ($\bar{x}\pm s$)表示计量资料,行 t 检验,不同组间、时间交互作用下,采用重复测量方差比较,行 F 检验,采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标联合检测对PTMC患者预后的预测价值,并计算曲线下面积(area under curve, AUC), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平

研究组入院时血清ProGRP、CYFRA21-1水平高于对照组, IGF-1低于对照组, 差异显著($P<0.05$), 见表1。

表1 2组血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ProGRP (ng·L ⁻¹)	IGF-1 (ng·mL ⁻¹)	CYFRA21-1 (ng·mL ⁻¹)
研究组	60	417.52±38.16 [*]	108.25±9.37 [*]	6.96±1.26 [*]
对照组	60	56.84±11.97	169.23±15.76	2.24±0.39

注:与研究组相比, $^*P<0.05$ 。

2.2 不同分期患者血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平

I~II期患者血清ProGRP、CYFRA21-1水平低于意义($P<0.05$), 见表2。

III~IV期患者, IGF-1高于III~IV期患者, 差异有统计学

表2 不同分期患者血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平($\bar{x}\pm s$)

临床分期	例数	ProGRP (ng·L ⁻¹)	IGF-1 (ng·mL ⁻¹)	CYFRA21-1 (ng·mL ⁻¹)
I~II	29	396.27±34.17 [*]	125.13±16.43 [*]	3.94±0.85 [*]
III~IV	31	437.40±39.34	92.46±11.25	9.79±1.76

注:与I~II相比, $^*P<0.05$ 。

2.3 相关性分析

ProGRP、CYFRA21-1水平均与临床分期呈正相关($r=0.543, 0.439, P<0.05$), IGF-1与之呈负相关($r=-0.671, P<0.05$)。

IGF-1、CYFRA21-1水平

2组入院时血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 预后良好患者治疗1、3个月时血清CYFRA21-1、ProGRP水平低于预后不良患者, IGF-1高于预后不良患者, 差异显著($P<0.05$), 见表3。

2.4 不同预后患者入院时及治疗1、3月血清ProGRP、

表3 不同预后患者入院时及治疗1、3月血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ProGRP (ng·L ⁻¹)	IGF-1 (ng·mL ⁻¹)	CYFRA21-1 (ng·mL ⁻¹)
预后良好($n=44$)	入院时	409.86±59.14	109.74±29.76	6.84±2.45
	治疗1个月	384.12±31.62 ^a	93.27±15.59 ^a	5.28±1.93 ^a
	治疗3个月	271.94±29.64 ^{ab}	85.34±16.39 ^{ab}	4.31±1.42 ^{ab}
预后不良($n=16$)	入院时	438.59±61.59 ^{bc}	104.15±24.52 ^{bc}	7.29±3.27 ^{bc}
	治疗1个月	398.25±34.89 ^{abcd}	87.26±11.63 ^{abcd}	6.72±2.46 ^{abcd}
	治疗3个月	312.51±28.72 ^{abcde}	74.15±12.28 ^{abcde}	5.64±1.72 ^{abcde}

注:与入院时预后良好患者对比, $^aP<0.05$;与治疗1个月预后良好患者对比, $^bP<0.05$;与治疗3个月预后良好患者对比, $^cP<0.05$;与入院时预后不良患者对比, $^dP<0.05$;与治疗1个月预后不良患者对比, $^eP<0.05$ 。

2.5 ROC分析

以预后良好患者为阴性样本, 预后不良患者为阳性样本, 绘制ROC曲线, 结果显示, 治疗1个月后血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平联合预测预后不良的AUC为0.858, 最佳预测特异度为84.09%、敏感度为

87.50%; 治疗3个月后血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1水平联合预测预后不良的AUC为0.901, 最佳预测特异度为86.36%、敏感度为93.75%, 见表4。

表4 ROC分析

指标		AUC	95%CI	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
治疗 1 个月	ProGRP	0.645	0.613~0.678	$> 394.26 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$	56.25	72.73
	IGF-1	0.653	0.648~0.659	$< 91.28 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	62.50	68.18
	CYFRA21-1	0.696	0.674~0.718	$> 5.87 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	68.75	70.45
	联合检测	0.858	0.832~0.885	-	87.50	84.09
治疗 3 个月	ProGRP	0.781	0.763~0.799	$> 284.72 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$	81.25	75.00
	IGF-1	0.773	0.764~0.782	$< 79.29 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	75.00	79.55
	CYFRA21-1	0.753	0.702~0.807	$> 5.06 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	68.75	81.82
	联合检测	0.901	0.892~0.911	-	93.75	86.36

3 讨论

本研究中,研究组血清ProGRP呈异常高水平表达,且Ⅰ~Ⅱ期患者血清ProGRP水平低于Ⅲ~Ⅳ期患者($P<0.05$)。ProGRP水平改变不仅影响消化道激素分泌过程,还对肿瘤细胞变形能力产生一定影响,其表达水平出现递增时,ProGRP蛋白对肿瘤坏死因子在早期恶性肿瘤细胞增殖中发挥推动作用,可影响肿瘤细胞的细胞周期,提升G1/S期细胞比例,减弱上皮细胞分化成熟能力^[10-11]。随着肿瘤分期不断增加,患者体内生物标志物水平呈上升趋势,且晚期肿瘤患者通常会存在更多的肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,致使生物标志物大量释放,因此,高水平生物标志物可能预示着患者处于肿瘤晚期,其生存期相对较短^[12]。梁杰等^[13]研究指出,ProGRP能够反映肿瘤细胞活性、侵袭性,可为临床预测非小细胞肺癌患者预后提供有效参考依据。本研究中,治疗1、3个月时,预后不良患者血清ProGRP水平高于预后良好患者。结果进一步显示血清ProGRP与其预后存在密切相关性。

临床研究发现^[14],IGF-1在肿瘤发生、发展过程中较为重要,通过结合其受体促进肿瘤细胞增殖、分化、凋亡等。本研究发现,研究组血清IGF-1水平低于对照组($P<0.05$)。周悦等^[15]研究发现,缺失IGF-1基因可有效抑制肿瘤,其水平不断升高,导致肿瘤恶性程度不断增加。本研究中,随着患者病情程度加重,血清IGF-1水平不断降低,进一步分析相关性发现,其与临床分期呈负相关。还有研究发现^[16],IGF-1高水平表达对甲状腺激素水平降低具有促进作用,在一定程度上可刺激甲状腺功能,且IGF-1可对甲状腺细胞增生、分化产生一定影响。本研究中,治疗1个月、3个月时,预后不良患者血清IGF-1水平低于预后良好患者。PTMC患者经手术治疗后可能会因损伤、误切甲状旁腺对其血供产生一定影响,致使甲状腺功能衰退,从而导致预后不良患者血清IGF-1水平仍处于较低水平。

本研究发现,PTMC患者血清CYFRA21-1呈异常高水平表达,且血清CYFRA21-1水平随着患者临床分期升高而上升。CYFRA21-1主要在单层上皮、鳞状上皮中分布,在恶性上皮细胞肿瘤中,当细胞发生死亡时,导致大量蛋白酶被激活,加速细胞降解,引发血液中可溶性CK19片段浓度增加,而CYFRA21-1浓度可反映CK19浓度^[17]。

孙晓光等^[18]研究发现,若甲状腺癌患者术后出现复发转移时,其血清CYFRA21-1水平较高,且经规范治疗后,甲状腺癌患者术前CYFRA21-1水平高于术后。基于此,本研究发现,不同预后患者治疗1个月和3个月时,血清CYFRA21-1水平较治疗前均有所降低,且预后良好患者血清CYFRA21-1水平低于预后不良患者。结果充分说明,监测血清CYFRA21-1水平可为临床预测PTMC患者预后情况提供有效参考依据。

本研究通过绘制ROC曲线显示,治疗1个月和3个月时ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1联合预测PTMC患者预后的AUC显著高于各指标单独检测,表明联合能进一步提高临床预测价值。

综上所述,血清ProGRP、IGF-1、CYFRA21-1与PTMC患者预后关系密切,临床可通过联合检测各指标水平预测患者预后,并指导临床治疗。

参考文献

- [1] 崔晓磊,王俊宏,刘艳晓,等. 甲状腺结节患者糖脂代谢水平与甲状腺乳头状癌发生风险的关联性[J]. 海南医学, 2024, 35(16): 2344-2348.
- [2] 吴国法,许泽杭,陈施图,等. 甲状腺微小乳头状癌预防性颈中央区淋巴结清扫的研究[J]. 中华普通外科杂志, 2024, 39(12): 953-956.
- [3] 马艳飞,石铁锋. 单侧多灶性甲状腺微小乳头状癌颈部淋巴结转移预测因素的临床分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(2): 166-170.
- [4] 黄惠玲,张珍珠,邱怀鹏. 甲状腺微小乳头状癌miR-455-3p水平表达与临床病理特征的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(17): 1870-1873.
- [5] 倪城,蒋华东,杨健惠,等. MSCT征象鉴别诊断微小甲状腺乳头状癌与微小结节性甲状腺肿的临床价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2024, 35(7): 467-470, 475.
- [6] 王宁,刘金彪,乔楠. 131I治疗对分化型甲状腺癌患者术后血清iPTH、IGF-1水平的影响[J]. 河南医学研究, 2024, 33(14): 2565-2568.
- [7] 唐瑾,苗润琴,杨立,等. 多普勒超声联合Cyfra21-1、sIL-2R对甲状腺微小乳头状癌颈侧区淋巴结转移的预测价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2024, 18(5): 691-695.
- [8] 张灵羽,付利军,孙宁,等. 血清ProGRP、Ctn、CEA在甲状腺髓样癌鉴别诊断和预测颈侧区淋巴结转移中的价值[J]. 郑

- [illegible]

桑皮清肺汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗效果研究

(周口市中医院药剂科,河南 周口 466000)

作者简介:石萍杰(1993—),女,学士,主管中药师,研究方向:临床合理用药; E-mail:shipingjiespi@sina.com.