

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.018

❖ 临床研究 ❖

# 血清 Gal-1、GPX3 对分化型甲状腺癌术后<sup>131</sup>I 清甲治疗效果的评估价值

刘映华<sup>1</sup>, 符国宏<sup>2</sup>, 郑杨慈<sup>2</sup>, 蔡西婷<sup>2</sup>

(1. 海口市妇幼保健院质控科, 海南 海口 571100; 2. 三亚中心医院普外科, 海南 三亚 572000)

**【摘要】目的:** 探究血清半乳糖凝集素-1(Gal-1)、谷胱甘肽过氧化物酶 3(GPX3)对分化型甲状腺癌(DTC)术后<sup>131</sup>I 清甲治疗效果的评估价值。**方法:** 106 例 DTC 术后行<sup>131</sup>I 清甲治疗患者, 根据术后 6 个月疗效将患者分为疗效满意(ER)组和疗效不满意(non-ER)组。收集两组一般资料及血清 Gal-1、GPX3 等生化指标水平, 用单因素及 Logistic 回归模型分析各项指标与<sup>131</sup>I 清甲疗效的关系; 用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Gal-1、GPX3 对<sup>131</sup>I 清甲疗效的评估价值。**结果:** 106 例患者中,<sup>131</sup>I 治疗 7 d 后, 清甲成功率为 74.53% (79/106); 术后 6 个月后, 疗效 ER 者 62 例, 入 ER 组, 疗效 non-ER 者 44 例, 入 non-ER 组。与 non-ER 组相比, ER 组 TSH、刺激性 Tg、Gal-1 水平均较低, Gal-1 水平较高 ( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示, TSH ( $OR = 0.456$ )、刺激性 Tg ( $OR = 0.434$ )、Gal-1 ( $OR = 1.919$ )、GPX3 ( $OR = 0.494$ ) 均是<sup>131</sup>I 清甲疗效的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 血清 Gal-1、GPX3 评估<sup>131</sup>I 清甲疗效的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.754、0.861; 且以二者联合的诊断效能最大 (AUC = 0.956, 敏感度 = 97.73%、特异度 = 83.87%)。**结论:** 血清 Gal-1、GPX3 水平与<sup>131</sup>I 清甲疗效密切相关, 二者联合用于 DTC 术后<sup>131</sup>I 清甲疗效评估具有一定参考价值。

**【关键词】** 半乳糖凝集素-1; 谷胱甘肽过氧化物酶 3; 甲状腺癌; 放射疗法; 疗效评估

**【中图分类号】** R736.1 **【文献标志码】** A

## Evaluation value of serum Gal-1 and GPX3 on the therapeutic effect of <sup>131</sup>I treatment after differentiated thyroid cancer surgery

LIU Ying-hua<sup>1</sup>, FU Guo-hong<sup>2</sup>, ZHENG Yang-ci<sup>2</sup>, CAI Xi-ting<sup>2</sup>

(1. Department of Quality Control, Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou 571100; 2. Department of General Surgery, Sanya Central Hospital, Sanya 572000, Hainan, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the evaluation value of serum galactose lectin-1 (Gal-1) and glutathione peroxidase 3 (GPX3) on the efficacy of <sup>131</sup>I treatment after differentiated thyroid carcinoma (DTC). **Methods:** A total of 106 patients with DTC who underwent <sup>131</sup>I treatment after operation, according to the curative effect after 6 months, the patients were divided into satisfactory curative effect (ER) group and unsatisfactory curative effect (non-ER) group. The general data and serum levels of Gal-1, GPX3 and other biochemical indicators were collected. The relationship between various indicators and the efficacy of <sup>131</sup>I treatment was analyzed by single factor and Logistic regression model. The evaluation value of serum Gal-1 and GPX3 on the efficacy of <sup>131</sup>I treatment was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** Among 106 patients, the success rate of <sup>131</sup>I treatment was 74.53% (79/106) after 7 days of treatment. 6 months later, 62 patients achieved ER were enrolled in the ER group, 44 patients achieved non-ER were enrolled in the non-ER group. Compared with non-ER group, TSH, stimulating Tg and Gal-1 levels in ER group were significantly lower, while Gal-1 level was significantly higher ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that TSH ( $OR = 0.456$ ), stimulating Tg ( $OR = 0.434$ ), Gal-1 ( $OR = 1.919$ ) and GPX3 ( $OR = 0.494$ ) were independent influencing factors of <sup>131</sup>I treatment effect ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum Gal-1 and GPX3 were 0.754 and 0.861, respectively. The combination of the two had the highest diagnostic efficiency [AUC = 0.956, sensitivity = 97.73%, specificity = 83.87%]. **Conclusion:** Serum Gal-1 and GPX3 levels are closely related to the efficacy of <sup>131</sup>I treatment, and the combination of the two has a certain reference value for the evaluation of the efficacy of <sup>131</sup>I treatment after DTC.

**【Key words】** Galactose lectin-1; Glutathione peroxidase 3; Thyroid cancer; Radiotherapy; Efficacy evaluation

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 是甲状腺癌中最常见类型, 甲状腺切除术

是临床常用治疗手段,可有效减轻肿瘤压迫、缓解临床症状,但仍存在病灶隐匿或远处转移等难以彻底清除的情况<sup>[1]</sup>。<sup>131</sup>I 治疗属于放射疗法,可利用甲状腺细胞吸碘的特点,使放射性碘在细胞中浓聚,进而清除残留病灶<sup>[2]</sup>。指南<sup>[3]</sup>推荐,在 DTC 术后行<sup>131</sup>I 清甲治疗可有效降低患者复发、死亡风险。但指南中<sup>131</sup>I 治疗的时机、剂量较为笼统。临床实践<sup>[4]</sup>表明,<sup>131</sup>I 治疗在不同患者中应用疗效存在较大差异。因此,准确评估<sup>131</sup>I 清甲疗效以期为患者术后治疗方案的制定提供科学依据具有重要临床意义。近年来,分子生物学技术的迅猛发展使得分子标志物在恶性肿瘤、诊断、疗效评估中的应用价值成为研究热点。半乳糖凝集素-1 (Gal-1) 是一种可参与细胞生长、分化、凋亡、黏附等过程的半乳糖结合蛋白,在多种细胞组织中均有广泛分布,已被证实多种癌症进展中具有重要作用<sup>[5]</sup>。癌症的进展也与过氧化物聚积密切相关<sup>[6]</sup>。谷胱甘肽过氧化物酶 3 (GPX3) 则是机体中重要的活性氧清除剂,可保护细胞免受过氧化物的损伤。既往研究<sup>[7]</sup>发现,前列腺癌患者中存在 GPX3 表达下调。基于此,本研究旨在探究血清 Gal-1、GPX3 对 DTC 术后<sup>131</sup>I 清甲治疗效果的评估价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2021 年 6 月海口市妇幼保健院收治的 106 例分化型甲状腺癌患者为研究对象。收集所有受试者年龄、性别、体质指数 (BMI)、甲状腺功能指标、病理分型、TNM 分期等临床资料。纳入标准:(1) 行甲状腺全切除术,术后经颈部超声证实无残留腺体,且经病理学检查确诊为甲状腺癌;(2) 年龄 > 18 岁;(3) 无<sup>131</sup>I 治疗史;(4) 自愿参与研究,签署知情同意书,且治疗配合度高;(5) 各项临床资料清晰、完整。排除标准:(1) 合并甲状腺功能亢进症、桥本氏甲状腺炎等其他甲状腺疾病者;(2) 合并其他部位恶性肿瘤或术前即存在转移者;(3) 合并严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、肺疾病、血液疾病者;(4) 妊娠或哺乳期女性;(5) 有甲状腺手术既往史。本研究通过海南省海口市妇幼保健院医学伦理委员会审批。

### 1.2 治疗方法

恶性组均接受低碘饮食 (LID),在甲状腺全切除术后接受<sup>131</sup>I 清甲治疗,口服碘 (<sup>131</sup>I) 化钠溶液 (3700 MBp,成都中核高通同位素股份有限公司),剂量为 3 700 MBp;并酌情对高危患者进行清灶治疗,剂量为 5 550 ~ 7 400 MBp。

### 1.3 疗效评价标准及分组

治疗 7 d 后,行治疗后全身显像 (Rx-WBS),由两名高年资医师阅片,得出结论,以 Rx-WBS 显示甲状腺创处无放射性浓聚为清甲成功;<sup>131</sup>I 清甲治疗后 6 个月再次行 Rx-WBS、超声及抑制性/刺激性甲状腺球蛋白 (Tg)、抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 等检查,依据 ATA 指南 (2015 版),根据 6 个月后疗效结果分为疗效满意 (ER) 组和疗效不满意 (non-ER) 组。ER:影像学检查无明确病灶显现,抑制性 Tg < 0.2 g/L 或刺激性 Tg < 1 g/L。

### 1.4 血清 Gal-1、GPX3 水平测定

于手术后、<sup>131</sup>I 清甲治疗前检测患者血清 Gal-1、GPX3 水平。血样为空腹外周静脉血,离心分离出血清待测。Gal-1、GPX3 检测均采用酶联免疫吸附法 (ELISA),其中, Gal-1 试剂盒为上海研启生物科技有限公司产品, GPX3 试剂盒为上海康朗生物科技有限公司产品,操作均严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.5 统计学分析

使用 SPSS 24.0 统计软件进行数据统计分析。计量资料使用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,均符合正态分布且方差齐,描述为 ( $\bar{x} \pm s$ ), 组间比较行独立样本 *t* 检验;计数资料描述为 [*n* (%)], 比较行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法;使用 Logistic 多因素回归模型分析<sup>131</sup>I 清甲治疗疗效的影响因素;使用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Gal-1、GPX3 水平对<sup>131</sup>I 清甲治疗疗效的评估价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

纳入分析的 106 例患者中,男性 40 例,女性 66 例;年龄 (47.85 ± 8.33) 岁;BMI (23.82 ± 4.23) kg/m<sup>2</sup>;肿瘤最大直径 (1.97 ± 0.57) cm;T 分期:T1 期 74 例、T2 期 8 例、T3 期 5 例、T4 期 19 例;N 分期:N0 期 9 例、N1a 期 55 例、N1b 期 42 例;TNM 分期:I 期 83 例、II 期 15 例、III 期 6 例、IV 期 2 例。

106 例患者中,<sup>131</sup>I 清甲治疗 7 d 后,清甲成功者 79 例,占比 74.53%,清甲未成功者 27 例,占比 25.47%。<sup>131</sup>I 清甲治疗 6 个月后,疗效为 ER 者共 62 例,占比 58.49%;疗效为 non-ER 者 44 例,占比 41.51%。

### 2.2 临床资料比较

与 non-ER 组相比,ER 组 TSH、刺激性 Tg、Gal-1 水平均降低, Gal-1 水平则升高 (*P* < 0.05)。两组性别、年龄、BMI、肿瘤最大直径等其他临床资料比较,

差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	ER 组( $n=62$ )	non-ER 组( $n=44$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.322	0.570
男	22(35.48)	18(40.91)		
女	40(64.52)	26(59.09)		
年龄(年)	47.73 ± 7.68	48.02 ± 8.15	0.187	0.852
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.51 ± 3.78	24.26 ± 4.19	0.962	0.338
肿瘤最大直径(cm)	1.92 ± 0.54	2.08 ± 0.51	1.538	0.127
T 分期			2.047	0.152
T1 + T2	51(82.26)	31(70.45)		
T3 + T4	11(17.74)	13(29.55)		
N 分期			3.386	0.066
N0 + N1a	42(67.74)	22(50.00)		
N1b	20(32.26)	22(50.00)		
TNM 分期			-	0.272*
I + II	59(95.16)	39(88.64)		
III + IV	3(4.84)	5(11.36)		
TSH(U/mL)	74.85 ± 8.64	78.59 ± 9.38	2.119	0.037
刺激性 Tg(g/L)	2.98 ± 0.85	5.61 ± 1.35	12.296	<0.001
Gal-1(ng/ml)	185.58 ± 38.94	225.46 ± 35.69	5.376	<0.001
GPX3(g/L)	90.61 ± 18.23	71.52 ± 15.27	5.674	<0.001

\* 为 Fisher 精确概率法

### 2.3 甲状腺癌术后<sup>131</sup>I 清甲疗效影响因素的 Logistic 回归分析

以<sup>131</sup>I 清甲疗效(赋值:ER = 1, non-ER = 0)为因变量,以单因素分析中有统计学意义的指标(赋值:TSH、刺激性 Tg、Gal-1、GPX3 均为原值录入)为自变量,行 Logistic 回归分析。结果显示,TSH( $OR = 0.456$ )、刺激性 Tg( $OR = 0.434$ )、Gal-1( $OR = 1.919$ )、GPX3( $OR = 0.494$ )均是<sup>131</sup>I 清甲疗效的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 甲状腺癌术后<sup>131</sup>I 清甲疗效影响因素的 Logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95% CI
TSH	-0.785	0.239	10.788	0.001	0.456	0.286 ~ 0.729
刺激性 Tg	-0.835	0.160	27.235	0.000	0.434	0.317 ~ 0.594
Gal-1	0.652	0.207	9.921	0.002	1.919	1.279 ~ 2.880
GPX3	-0.705	0.251	7.889	0.005	0.494	0.302 ~ 0.808

### 2.4 血清 Gal-1、GPX3 水平对<sup>131</sup>I 清甲疗效的评估价值

ROC 曲线分析显示,血清 Gal-1、GPX3 水平评估<sup>131</sup>I 清甲疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.754、0.861;且以二者联合的 AUC 最大,为 0.956,敏感度、特异度分别为 97.73%、83.87%。见表 3、图 1。

表 3 血清 Gal-1、GPX3 水平对<sup>131</sup>I 清甲疗效的评估价值

因素	Cut-off 值	AUC	$P$ 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
Gal-1	>219.06 ng/mL	0.754	<0.001	0.660 ~ 0.832	61.36	83.87
GPX3	≤75.41 g/L	0.861	<0.001	0.781 ~ 0.921	79.55	83.87
二者联合		0.956	<0.001	0.898 ~ 0.986	97.73	83.87

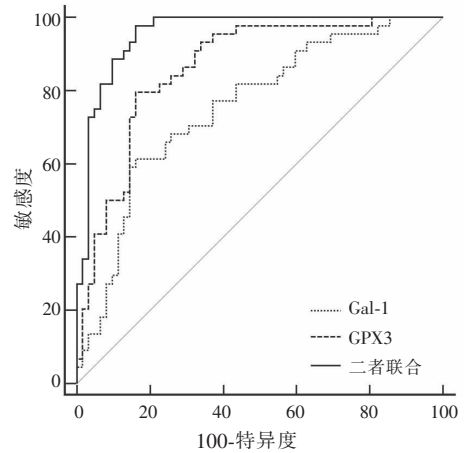


图 1 血清 Gal-1、GPX3 评估<sup>131</sup>I 清甲疗效的 ROC 曲线

## 3 讨论

<sup>131</sup>I 治疗是 DTC 术后常用清甲方法,可通过在甲状腺细胞中浓聚的放射性碘杀死术后残留的微小病灶,有效降低 DTC 复发、转移风险。但有研究<sup>[8]</sup>显示,DTC 术后<sup>131</sup>I 治疗疗效受患者体内碘池、TSH 水平及甲状腺组织参与量等多种因素的影响,疗效个性化差异较大,影响医师对治疗方案及预期疗效的全面把控。因此,准确评估<sup>131</sup>I 清甲疗效为临床诊疗提供科学依据意义重大。

本研究发现,ER 组与 non-ER 组的 TSH、刺激性 Tg、Gal-1、GPX3 水平比较,差异均有统计学意义;且 Logistic 回归分析显示上述因子均是<sup>131</sup>I 疗效的独立影响因素,其中 TSH、刺激性 Tg 对<sup>131</sup>I 治疗预后的预测效能已形成共识<sup>[9]</sup>。本研究将 Gal-1、GPX3 纳入分析。Gal-1 是细胞和组织中广泛存在的具有细胞增殖、转移等调节作用的因子。相关研究<sup>[10]</sup>显示, Gal-1 可以与细胞外糖配体相结合,提高癌细胞与细胞外基质的粘附力,有利于增强癌细胞的侵袭力; Gal-1 对 T 淋巴细胞凋亡还具诱导作用,有利于癌细胞实现免疫逃逸,促进癌症的发生发展<sup>[11]</sup>。Zheng 等<sup>[12]</sup>研究发现, Gal-1 高表达可以通过降低 E-钙黏蛋白并提高血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白等的表达,进而促进正常成纤维细胞转化为癌相关成纤维细胞,增强癌细胞的侵袭、转移能力。徐斌等<sup>[13]</sup>研究也指出, Gal-1 与 STAT3、Survivin、FAK 等多种促进肿瘤组织细胞增殖基因呈正相关关系,可用于甲状腺癌的诊断、筛查及病情评估。本研究中,ER 组血清 Gal-1 水平较 non-ER 组降低,且 Gal-1 是<sup>131</sup>I 疗效的独立影响因素,提示 Gal-1 低表达的 DTC 术后患者进行<sup>131</sup>I 清甲治疗可能获得更好的疗效。GPX3 是维持机体稳态的重要

过氧化物分解酶,可清除过氧化物、氧自由基,保护基因组的完整。Palazzolo 等<sup>[14]</sup>研究提示,体内 GPX3 水平过低将导致机体清除活性氧的能力下降,细胞组织间出现活性氧蓄积,蛋白质及 DNA 因此受损;同时,活性氧蓄积还有利于癌细胞的生长,并增强其浸润、增殖及转移能力,促进肿瘤的形成与发展<sup>[15]</sup>。而范红云等<sup>[16]</sup>研究也提示,GPX3 低表达将提高胃癌发生及淋巴结转移的风险。张桂芝等<sup>[17]</sup>研究发现,有无转移灶、残余甲状腺质量等是<sup>131</sup>I 疗效的影响因素。GPX3 已被证实<sup>[18]</sup>与甲状腺癌患者的 TNM 分期、是否合并淋巴结转移等临床特征密切相关。本研究结果显示,ER 组血清 GPX3 水平高于 non-ER 组,且 Logistic 回归分析显示 GPX3 是<sup>131</sup>I 疗效的独立影响因素,提示 GPX3 高表达患者在 DTC 术后行<sup>131</sup>I 清甲治疗可能更易获得满意效果。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 Gal-1、GPX3 评估 DTC 术后<sup>131</sup>I 清甲疗效的 AUC 分别为 0.754、0.861;且以二者联合的 AUC 最大,达到 0.956,高于单项指标应用,敏感度、特异度分别为 97.73%、83.87%,表明血清 Gal-1 联合 GPX3 对 DTC 术后<sup>131</sup>I 清甲疗效具有较高的评估价值。

综上,血清 Gal-1、GPX3 均与 DTC 术后<sup>131</sup>I 清甲疗效密切相关,血清 Gal-1 水平较低、GPX3 水平较高提示患者<sup>131</sup>I 清甲治疗后可能更易获得满意效果。将血清 Gal-1、GPX3 水平联合用以评估 DTC 术后<sup>131</sup>I 清甲疗效的价值较高,可为临床诊疗提供一定参考。

#### 参考文献

[1] 查清. 远处转移分化型甲状腺癌发生放射性碘治疗耐受的危险因素及预测指标分析[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(4): 497-500.

[2] Castagna MG, Forleo R, Maino F, et al. Small papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension should be managed as ATA low-risk tumor[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2018, 41(9): 1029-1035.

[3] Haugen BR. 2015 american thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? [J]. Cancer, 2017, 123(3): 372-381.

[4] 姜玉艳, 谭建, 张桂芝, 等. 1.1 GBq 和 3.7 GBq <sup>131</sup>I 对 中 低 危 分 化 型 甲 状 腺 癌 的 清 甲 疗 效 比 较 [J]. 中 华 核 医 学 与 分 子 影 像

杂志, 2019, 39(9): 526-531.

[5] Bacigalupo ML, Carabias P, Troncoso MF. Contribution of galectin-1, a glycan-binding protein, to gastrointestinal tumor progression [J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, (29): 5266-5281.

[6] 张军, 王硕, 孟繁杰, 等. 谷胱甘肽过氧化物酶在肿瘤中作用的研究进展[J]. 癌症, 2019, 38(6): 282-287.

[7] Barrett CW, Ning W, Chen X, et al. Tumor suppressor function of the plasma glutathione peroxidase gp3x in colitis-associated carcinoma[J]. Cancer Research, 2013, 73(3): 1245-1255.

[8] Kumar P, Damle NA, Agarwala S, et al. Individualized dosimetry in children and young adults with differentiated thyroid cancer undergoing iodine-131 therapy [J]. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2020, 33(8): 1031-1044.

[9] 李娇, 林岩松. 不同复发风险分层分化型甲状腺癌的<sup>131</sup>I 治疗获益[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(8): 506-510.

[10] Blazevits O, Mideksa YG, Solman M, et al. Galectin-1 dimers can scaffold Raf-effectors to increase H-ras nanoclustering[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 24165.

[11] Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, et al. Expression of forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach[J]. British Journal of Cancer, 2012, 106(10): 1668-1674.

[12] Zheng LY, Xu C, Guan ZH, et al. Galectin-1 mediates TGF- $\beta$ -induced transformation from normal fibroblasts into carcinoma-associated fibroblasts and promotes tumor progression in gastric cancer [J]. American Journal of Translational Research, 2016, 8(4): 1641-1658.

[13] 徐斌, 应红. 血清半乳糖血凝素-1、紧密连接蛋白-1 对甲状腺癌病情评估的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1607-1611.

[14] Palazzolo DL, Ely EA. Arsenic trioxide and reduced glutathione act synergistically to augment inhibition of thyroid peroxidase activity in vitro [J]. Biological Trace Element Research, 2015, 165(1): 110-117.

[15] 沈磊, 贺远龙, 张巍巍, 等. GPX3 表达与消化系肿瘤关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(6): 670-672.

[16] 范红云, 李超, 褚茜茜, 等. 谷胱甘肽过氧化物酶 3 甲基化及蛋白表达在胃癌中的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5634-5636.

[17] 张桂芝, 谭建, 刘雪辉, 等. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌术后患者疗效影响因素研究[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(4): 259-263.

[18] 张振华, 阚云珍, 刘秋雨. HMGB1 和 GPX3 在甲状腺癌中的变化及其与病理特征的关系[J]. 重庆医学, 2017, 46(17): 2347-2352.

(收稿日期: 2022-05-18

修回日期: 2022-06-12)