

血清 Angptl2、TK1 在乳腺癌患者中的表达及其与彩色多普勒超声联合检测的价值

沈丽丽, 黄 鹏^{2△}

(江苏省南通市第一人民医院 1. 超声科; 2. 检验科, 南通 226001)

摘要 目的:探讨血清血管生成素样蛋白 2(Angptl2)、胸苷激酶 1(TK1)在乳腺癌中的表达及其与彩色多普勒超声联合检测对乳腺癌的诊断效能。**方法:**选择 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在南通市第一人民医院就诊的 48 例乳腺癌患者为观察组,选择同期就诊的 48 例乳腺良性疾病患者为对照组,分别进行彩色多普勒超声检测和血清 Angptl2、TK1 检测;以超声检测阳性结合一项阳性血清指标为联合检测阳性。比较单项检测、联合检测在乳腺癌诊断上的敏感性和特异性,采用受试者工作特征(ROC)曲线判断其诊断效能。**结果:**两组患者在肿块边界、内部回声、形态、钙化、血流 S/D 值、最高阻力指数、搏动指数、血流分级比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组血清 Angptl2、TK1 浓度均显著高于对照组(均 $P < 0.05$);超声检测的敏感性为 79.17%,特异性为 77.08%,血清 Angptl2 和 TK1 诊断的敏感性分别为 75.00%和 77.08%,特异性为 83.33%和 87.5%;联合检测的敏感性为 95.83%,特异性为 81.25%;联合检测的敏感性显著高于任一单项检测。联合检测、超声检测、Angptl2 和 TK1 检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.920、0.836、0.820、0.826。**结论:**彩色多普勒超声联合血清 Angptl2、TK1 检测能显著提高乳腺癌诊断的敏感性,具有较高的诊断价值,值得临床应用推广。

关键词 超声诊断;血管生成素样蛋白 2;胸苷激酶 1;诊断效能

中图分类号:R473.73 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2018)11-1539-04

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2018.11.016

The diagnostic value of serum Angptl2 and TK1 levels combined with color Doppler ultrasonography for mammary cancer

Shen Lili¹, Huang Peng². (1. Department of Ultrasound; 2. Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, China)

Abstract Objective: To study the diagnostic value of serum angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) and thymidine kinase 1 (TK1) levels combined with color Doppler ultrasonography for mammary cancer. **Methods:** A total of 48 patients with mammary cancer treated in our hospital from January 2015 to January 2017 were selected as an observation group, and 48 cases with benign breast disease were defined as a control group. All patients were detected by color Doppler ultrasonography. The Angptl2 and TK1 levels in serum were measured. The value of color Doppler ultrasonography detection or serum Angptl2 and TK1 levels in the diagnosis of mammary cancer was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Tumor boundary, internal echo, shape, calcification, blood flow S/D value, highest resistance index, pulsatility index and blood flow grading were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The patients in the observation group had higher levels of Angptl2 and TK1 in serum than the controls ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity were respectively 79.17% and 77.08% in color Doppler ultrasonography detection, 75.00% and 77.08% in serum Angptl2 and TK1 levels, and were 95.83% and 81.25% in the combination of ultrasonography and serum Angptl2 and TK1 levels. The area under the ROC curve were 0.920, 0.836, 0.820, and 0.826, respectively. **Conclusion:** Serum Angptl2 and TK1 levels combined with color Doppler ultrasonography could achieve higher efficacy in the diagnosis of mammary cancer.

Keywords color Doppler ultrasonograph; Angptl2; TK1; diagnose efficacy

△通信作者

收稿日期:2018-01-19

乳腺癌是临床发病率较高且威胁女性生命健康的恶性肿瘤疾病。乳腺癌的生存率与疾病发现时间

有密切关系,但乳腺癌早期症状不明显,确诊时已是晚期。因此,尽早、准确的诊断是提高其临床生存率的重要前提。超声是一种有效的乳腺癌的早期筛查方法,临床常与其它检测方法相结合应用于各种疾病的诊断,以提高准确率^[1]。血管生成素样蛋白 2 (Angptl2)是一种血管生成素样蛋白,已在胃癌、肝癌等肿瘤组织中异常表达,研究表明其可作为一种新的肿瘤标志物^[2]。胸苷激酶 1(TK1)参与细胞增殖,在嘧啶补救途径中有重要作用,是肿瘤细胞增殖的标志物^[3]。本研究通过血清检测和彩色多普勒超声检测,探讨血清 Angptl2 和 TK1 检测联合彩色多普勒超声在乳腺癌临床诊断中的应用价值,旨在为乳腺癌的早期发现提供一种简单有效的检测方式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月至 2017 年 1 月在南通市第一人民医院就诊的 48 例乳腺癌患者为观察组,经手术病理证实为乳腺癌;同时纳入同期在我院就诊的乳腺肿块良性病变患者 48 例为对照组。观察组年龄 24~75 岁,平均(44.9±5.1)岁;已婚 36 例,未婚 12 例;患者肿块直径≥2 cm 27 例,<2 cm 21 例。对照组年龄 26~77 岁,平均(43.0±4.7)岁;已婚 39 例,未婚 9 例;患者肿块直径≥2 cm 32 例,<2 cm 16 例。两组患者的年龄、婚姻状况、肿块直径等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得本院伦理委员会批准。

1.2 病例纳入及排除标准

纳入标准:(1)均经病理学诊断确诊^[4];(2)均为首次发现肿瘤,未进行过放疗或化疗;(3)均未发现癌细胞转移;(4)患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1)并发其它恶性肿瘤者;(2)有心、肝、肾功能障碍者;(3)严重妇科炎症者;(4)结核病或内科合并症患者。

1.3 方法

1.3.1 彩色多普勒超声检测 采用飞利浦 IU22 彩色多普勒超声诊断仪检测,患者采取仰卧位,使乳腺和双侧腋下充分暴露,探头频率为 7.5~10.0 MHz。以乳头为检测中心,对乳腺行多象限切面扫查,并记录肿块的形态、钙化、内部回声、肿块周边及血流分布等情况,采用 Adler 半定量法对血流信号进行分级^[5],具体如下,0 级:未发现血流信号;I 级:可见少量血流,出现 1~2 个点状血管信号;II

级:发现中等血流信号,检测到 1 条或 4 条以下血管;III 级:发现丰富血流信号,检测到 4 条及以上血管。并记录血流的收缩期/舒张期比值(S/D)、最高阻力指数、搏动指数。参考美国放射学会的 BI-RADS,判定超声检测结果,以病理诊断结果为准,判断诊断准确率。

1.3.2 血清检测 于术前清晨空腹用促凝管采集两组患者外周静脉血 5 mL,室温放置 30 min,3 500 r/min 离心取上清。采用 ELISA 法检测血清中 Angptl2 含量,试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供;采用酶免疫点印记化学发光法检测血清 TK1,试剂盒购自华瑞同康生物技术有限公司。所有操作严格按照说明书进行,以血清 TK1 浓度>2.0 pmol/L 诊断为阳性^[6]。以病理诊断结果为准,判断诊断准确率。

1.3.3 联合检测 采用平行联合检测,以超声检测阳性结合任一血清检测阳性指标判定为联合检测阳性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用频数或百分率(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线和 ROC 曲线下面积判断诊断价值;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者彩色多普勒超声二维声像特征比较

两组患者在肿块边界清晰、内部回声、形态和钙化情况上差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者彩色多普勒超声血流特征比较

两组患者的 S/D、最高阻力指数、搏动指数、血流分级比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清 Angptl2、血清 TK1 检测结果

观察组血清 Angptl2、TK1 浓度均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);见表 3。

2.4 联合检测结果

彩色多普勒超声、Angptl2、TK1 和联合检测的敏感性分别为 79.17%、75.00%、77.08%、95.83%,联合检测的敏感性高于单一检测。分别以联合检测、单项检测为自变量,以是否诊断为乳腺癌为纵坐标,绘制 ROC 曲线图,联合检测的曲线下面积高于单项检测,见图 1、表 4。

表1 两组患者彩色多普勒超声二维声像特征比较 $[n=48, n(\%)]$

组别	边界		内部回声		形态		钙化	
	清晰	不清晰	均匀	不均匀	规则	不规则	无	有
对照组	37(77.08)	11(22.91)	38(79.17)	10(20.83)	39(81.25)	9(18.75)	36(75.00)	12(25.00)
观察组	15(31.25)	34(70.83)	12(25.00)	36(75.00)	13(27.08)	35(72.92)	17(35.41)	31(64.58)
χ^2	32.722		28.222		33.191		18.585	
P	0.000		0.000		0.000		0.000	

表2 两组患者彩色多普勒超声血流特征比较

组别	n	S/D, $\bar{x} \pm s$	最高阻力指数, $\bar{x} \pm s$	搏动指数, $\bar{x} \pm s$	血流信号分级, $n(\%)$			
					0级	I级	II级	III级
对照组	48	6.54 \pm 1.01	0.62 \pm 0.04	2.31 \pm 0.48	1(2.08)	3(6.25)	19(39.58)	25(52.08)
观察组	48	4.79 \pm 1.52	0.74 \pm 0.06	1.69 \pm 0.41	29(60.42)	14(29.17)	5(10.41)	0(0.00)
t/u		6.644	7.686	5.054	7.875			
P		0.000	0.000	0.000	0.000			

表3 两组患者血清 Angptl2、血清 TK1 浓度比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	Angptl2/ $(\mu\text{g/L})$	TK1/ (pmol/L)
对照组	48	62.76 \pm 18.14	0.74 \pm 0.21
观察组	48	259.15 \pm 43.06	2.58 \pm 0.32
t		29.120	33.306
P		0.000	0.000

表4 单项检测、联合检测的敏感性、特异性及 ROC 曲线下面积比较

项目	敏感性	特异性	ROC 曲线下面积
彩色多普勒超声	79.17%	77.08%	0.836
血清 Angptl2	75.00%	83.33%	0.820
血清 TK1	77.08%	87.50%	0.826
联合检测	95.83%	81.25%	0.920

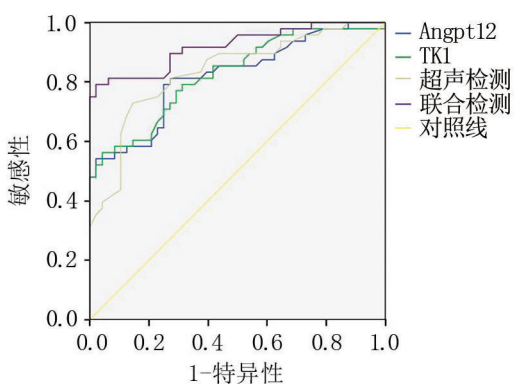


图1 联合检测和单项检测 ROC 曲线图

3 讨论

彩色多普勒超声在妇科检查中应用广泛,具有较高的敏感性,能获得清晰的解剖图像,还可观察到肿块的细小结构,并通过血流异常来区别良性肿块与恶性肿瘤。本研究发现,彩色多普勒超声对乳腺

癌诊断的敏感性为 79.17%,特异性为 77.08%,并发现乳腺癌肿块边界不清晰、内部回声不均匀、形态不规则等超声影像特征。同时,与良性肿块相比,恶性肿块内血流更加丰富,S/D 值、搏动指数均显著降低(均 $P < 0.05$),最高阻力指数显著升高($P < 0.05$)。分析认为,大部分乳腺癌肿块生长呈浸润性,其形态不规则、边界模糊,但是少数恶性肿瘤在病情早期形态依然规则、回声均匀,易被误诊为良性肿瘤。此外,由于恶性肿瘤细胞代谢旺盛,增殖迅速,需要更加丰富的血液供应。因此,恶性肿瘤组织还表现出血流异常,超声检测表现出更低的 S/D 比值、搏动指数。同时,由于恶性肿块内的血管缺少平滑肌,血管弹性变小,血流阻力升高^[7],而良性导管内乳头状瘤也会表现出血流丰富,因此增加了临床误诊的概率。

在肿瘤发病早期,患者血清肿瘤标志物的浓度即有显著变化,可以以血清肿瘤标志物作为早期筛查诊断的指标^[8]。Angptl2 是一种分泌型糖蛋白,参与细胞的脂质和糖代谢,并在血管的发生和重建及恶性肿瘤的发生和发展过程中起着重要作用^[9-10]。刘艳华等^[11]在乳腺癌组织中检测到 Angptl2 表达增强。TK1 是一种胞浆代谢酶,与 DNA 的合成密切相关,研究证实 TK1 在多种恶性肿瘤中呈阳性表达,其血清水平可以反映肿瘤的增殖速度,并与肿瘤分期、浸润转移呈正相关关系^[12]。任若冰等^[13]发现,发生淋巴结转移、TNM 分期晚期的患者血清 TK1 水平显著高于早期乳腺癌患者,乳腺癌患者显著高于良性肿瘤患者。本研究表明,乳腺癌患者血清 Angptl2 和 TK1 浓度显著高于良性疾病患者($P < 0.05$),血清 Angptl2、TK1 单项检测的敏感性分

别为 75.00%、77.08%，特异性分别为 83.33%、87.50%。虽然单项指标对乳腺癌筛查具有重要的意义，但其存在敏感性或特异性不高的缺点。本研究采用联合检测法以提高乳腺癌临床诊断的准确率。结果发现，联合检测的敏感性为 95.83%，特异性为 89.58%；敏感性显著高于任一单项检测，表明血清肿瘤标志物检测能弥补超声检测不足，提高敏感性，降低误诊率^[14]。此外，本文还发现联合检测 ROC 曲线下面积高于单项检测，达 0.920，具有较高的诊断价值。

综上所述，彩色多普勒超声联合血清 Angptl2、TK1 检测能显著提高乳腺癌诊断的敏感性，对乳腺癌的临床诊断具有较高的参考价值，值得临床应用推广。

参考文献：

- [1] 安艳萍, 罗克文, 谢 轶. 彩色多普勒超声在乳腺癌早期诊断中的应用价值[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(10):949-950.
- [2] GAO L, GE C, FANG T, et al. ANGPTL2 promotes tumor metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2):396-404.
- [3] BENJAMIN N, HOVAV N, HAIM B, et al. Serum thymidine kinase 1 activity in the prognosis and monitoring of chemotherapy in lung cancer patients: A brief report [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(10):1568-1572.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9):692-754.
- [5] YANG Q, LIU H Y, LIU D, et al. Ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: a comparison with other breast cancer subtypes[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (8):3229 -3232.
- [6] BJOHLE J, BERGQVIST J, GRONOWITZ J S, et al. Serum thymidine kinase activity compared with CA 15-3 in locally advanced and metastatic breast cancer within a randomized trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(3):751-8.
- [7] SUDARSHAN V K, MOOKIAH M R, ACHARYA U R, et al. Application of wavelet techniques for cancer diagnosis using ultrasound images: a review[J]. Comput Biol Med, 2016, 69(1):97-111.
- [8] 朱琼媛, 周林华, 李丽莉, 等. 血清肿瘤标志物在结肠癌诊断中的应用价值[J]. 中国老年性杂志, 2017, 37(1):125-127.
- [9] SATO R, YAMASAKI M, HIRAI K, et al. Angiopoietin-like protein 2 induces androgen-independent and malignant behavior in human prostate cancer cells[J]. Oncol Rep, 2015, 33(1):58-66.
- [10] 麦 聪, 唐云强, 赵宏宇. 胃癌组织中血管生成素样蛋白 2 和 miR-211 表达水平与其预后的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(2):210-213.
- [11] 刘艳华, 孙三元, 鹿存涛. 血管生成素样蛋白 2 在乳腺癌组织与血清中的表达及临床意义[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(11):824-826.
- [12] 朱艳哲, 马 泰, 张从军. 血清胸苷激酶 1 在肿瘤患者中的表达及临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(70):1012-1015.
- [13] 任若冰, 许 颖, 李亚芬. 血清胸苷激酶 1 在乳腺肿瘤中的表达及其临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(1):41-45.
- [14] 封任冬, 汪 华, 丁莹莹, 等. 乳腺癌筛查模式的探讨[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(1):36-40.

(本文编辑:王春苗)

摘要撰写须知

为了适应国际间学术交流及文献检索的需要，本刊要求中英文摘要按结构式摘要格式撰写。摘要内容分目的、方法、结果和结论 4 个部分明确列出，并连续排列。字数在 250 字以内。目的 (Objective): 简要说明研究的目的，提出问题的缘由，研究的范围及重要性。方法 (Methods): 简要说明研究课题的基本设计方法，使用了什么材料与方法，如何

分组对照，研究范围及精确程度，数据如何取得；采用何种统计学方法处理。结果 (Results): 简要列出研究的主要结果和数据，并列结果的区间和显著性检验的确切值。结论 (Conclusion): 简要说明经过验证取得的正确观点，其理论价值或应用价值，是否可推荐或推广等。