

核素显像与生物标志物对乳腺癌骨转移 早期诊断价值的研究进展

崔微¹, 魏振恒¹, 顾虹^{2*}

(1. 内蒙古医科大学第三临床医学院, 内蒙古 呼和浩特 010080; 2. 内蒙古包钢医院核医学科, 内蒙古 包头 014017)

摘要: 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 易发生远处转移, 其中骨骼是乳腺癌最易发生远处癌细胞转移的部位。乳腺癌骨转移的晚期患者最常表现为病理性骨折、脊髓受压、剧烈疼痛和高钙血症等骨骼相关不良事件, 因此, 确定有无恶性骨转移对肿瘤患者的临床分期、治疗方法及预后评估具有重要的临床价值。目前主要用于乳腺癌骨转移诊断的有锝亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-MDP)骨显像核素显像检查, 血清肿瘤标志物、骨代谢标志物、生长因子等生物标志物。现就核素显像与生物标志物在乳腺癌骨转移诊断中的价值作一综述, 以期为临床诊治提供参考。

关键词: 乳腺癌; 骨转移; 核素显像; 生物标志物; 诊断价值

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0127.04

乳腺癌不仅是全球女性, 尤其是绝经前后中老年女性最易患的一种癌症疾病, 也是全球女性因癌症死亡的第二大原因^[1]。有关乳腺癌的早期研究证实, 乳腺癌发生骨转移的概率较高, 骨骼是乳腺癌远处转移最高发的部位^[2]。乳腺癌与其他类型的恶性肿瘤一样, 乳腺癌骨转移的晚期临床预后通常与骨骼相关事件有关, 如病理性骨折、脊髓受压、剧烈疼痛及高钙血症, 均可降低患者的生存质量和缩短预期寿命, 因此早期发现乳腺癌骨转移可有效减少由于骨转移导致的骨骼相关不良事件的发生, 并通过早期干预来提高患者的生活质量。锝亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc-MDP)核素显像诊断恶性肿瘤骨转移的灵敏度非常高, 生物标志物如癌胚抗原(CEA)、癌胚抗原 125(CA125)、癌胚抗原 153(CA153)、骨型碱性磷酸酶(B-ALP)、抗酒石酸盐酸性磷酸酶 5b(TRACP 5b)、微小核糖核酸(miRNAs)等近年来在肿瘤远处转移的预测与诊断中也发挥着重要的作用。本文就核素显像和生物标志

物在乳腺癌骨转移诊断中的价值进行如下综述, 以期帮助临床达到早预防、早诊断、早治疗的目的。

1 核素显像在乳腺癌骨转移诊断中的价值

^{99m}Tc-MDP 全身骨显像是现阶段诊断恶性肿瘤骨转移的一种影像学检查方法, 其可监测乳腺癌患者治疗前后骨转移灶和骨破坏情况。放射性核素骨显像为功能影像检查, 骨显像剂 ^{99m}Tc-MDP 通过血液循环能到达骨表面, 通过化学吸附方式与骨骼中的羟基磷灰石晶体表面结合, 并应用单光子发射计算机断层成像术使骨骼成像, 骨骼各部位聚集骨显像剂的多少与其血流灌注量、代谢活跃程度有关, 当骨骼出现异常病变, 如炎症、肿瘤、外伤等引起局部组织血流量和(或)骨骼无机盐代谢的变化, 均会在对应的区域显示显像剂的异常浓聚和(或)稀疏、缺损区。故 ^{99m}Tc-MDP 全身骨显像较 CT 或 MRI 可更早发现乳腺癌骨转移病变^[3]。此外, 张建媛等^[4]研究报道中提出, 联合组(二氯化锝联合 ⁹⁹Tc-MDP)患者的骨痛缓解率为 88.57%,

作者简介: 崔微, 2020 级在读硕士生, 研究方向: 影像医学与核医学。

通信作者: 顾虹, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 影像医学与核医学。E-mail: guhong@163.com

骨小梁评分(TBS): ISCD 2015 官方共识(第四部分)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1401-1404.

[19] 朱秀芬, 彭志坚, 马大年, 等. 骨质疏松性骨折人群跌倒风险、骨密度、肌力和体脂的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(1): 53-57.

[20] 曹威, 朱秀芬, 陈新, 等. 老年人群骨质疏松性骨折与跌倒风险的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(4): 353-358.

[21] 梁俊刚, 李宝, 张智海, 等. FRAX 软件评估北京地区中老年人

骨折风险的预测价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(6): 762-767.

[22] 王晓晨, 李惠敏, 陶东霞. 运动认知风险综合征对跌倒和反复跌倒及跌倒后骨折影响的前瞻性队列研究[J]. 中国实用护理杂志, 2020, 36(8): 583-587.

[23] 曾雅琳, 李鑫, 胡世弟, 等. FRAX 对骨质疏松性骨折防治的利与弊[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(1): 67-70.

[24] 滕艳华, 马宁. 跌倒危险因素评估的研究进展[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(19): 1748-1750.

显著高于对照组(单用二氯化锝)的68.57%,提示⁹⁹Tc-MDP可用于乳腺癌骨转移患者的诊断中,为乳腺癌患者骨转移的诊治提供有效依据。

2 生物标志物在乳腺癌骨转移诊断中的价值

2.1 肿瘤标志物

2.1.1 血清 CEA CEA是一种广谱的、现阶段临床应用范围最广的血清肿瘤标志物,正常情况下人体内含量非常少,而患肿瘤疾病后呈现高表达,对肿瘤的复发和转移起到预示和监测的作用,其广泛表达于各种癌症疾病中。乳腺癌晚期非常容易出现癌细胞扩散与转移的现象,因此,需尽早发现和治疗乳腺癌。乳腺癌一旦发生恶化和转移,可严重影响乳腺癌患者的身体健康,同时可对患者的工作与生活造成影响,严重时甚至导致患者死亡。临床上常用CEA来检测肿瘤患者是否复发转移的情况,但CEA缺乏临床诊断的特异性,部分乳腺癌患者并不会出现CEA水平升高的情况。因此,采用CEA检测乳腺癌患者的复发转移时,需要明确患者在确诊乳腺癌时CEA是否有明显的升高,若患者在确诊前CEA有明显升高,则在经过治疗或手术切除后,CEA恢复到正常水平的情况下,可以将CEA作为乳腺癌转移的一项指标,临床上需根据患者的实际情况进行具体考虑与综合应用。但在疾病的鉴别诊断、病情进展监控及治疗效果评价等方面,CEA仍具有不容忽视的作用^[5]。王鹏等^[6]研究发现,CEA在诊断转移性乳腺癌方面比其他肿瘤标志物的敏感性更高,复发转移组患者血清CEA、CA125水平均显著高于未复发转移组,两者联合检测的诊断价值较高,说明血清CEA对乳腺癌骨转移有一定的诊断价值,可与其他肿瘤标志物如CA125、CA153联合检测,以提高诊断的灵敏性,降低漏诊率。

2.1.2 血清 CA125 CA125是一种常见于卵巢癌的肿瘤相关抗原,是一种糖蛋白,其诊断的灵敏性较高,但准确性较差,被用于评估化疗反应和早期检测复发。血清CA125水平升高在其他肿瘤和非恶性疾病中也有记录,与CEA不同,CA125在乳腺癌研究中的数据有限,其原因和意义尚不清楚。但近年来的研究发现,CA125属于广谱的血清肿瘤标志物,CA125水平在乳腺癌、肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤中,均会出现不同程度的升高^[7],但关于其升高的原因研究较少,因此还需临床进一步调查研究。

2.1.3 血清 CA153 CA153是一种乳腺癌相关抗原,属于糖蛋白的一种,细胞发生恶变时,其表达水平异常升高,是一种特异性较强的血清肿瘤标志物,在乳腺癌的诊断与预后评估中具有非常重要的意义^[8-9]。乳腺癌发生复发与转移主要是采用放化疗的方式来进行治疗,放化疗可以杀死肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞复制,延长乳腺癌患者的

生存时间。乳腺癌最常转移到骨、肺、肝和软组织,患者一旦发生骨转移,病情将会进入到不可治愈的阶段,且生存率显著降低,因此对乳腺癌骨转移患者及早进行诊治对患者预后的改善具有重要意义。肿瘤标志物在不同转移部位的不同表达可能提示这些标志物在转移过程中的定位功能,乳腺癌骨转移的发生与CA153水平的高表达存在密切关系^[10]。另有研究证明,相比于传统的临床和影像学诊断方法,CA153可提前4年检出乳腺癌患者肿瘤细胞的复发与转移,特别是对于影像学检查无法确诊的隐匿性转移患者^[11]。许守林等^[12]通过研究发现,随乳腺癌骨转移病灶数量增至Ⅰ级(转移灶1~2个)、Ⅱ级(转移灶3~5个)及Ⅲ级(5个以上),其血清CA153水平依次上升,提示血清CA153水平升高可能是乳腺癌骨转移的前兆,因此合理分析血清CA153的变化原因可对疾病的诊断、进展等情况作出鉴别。另可联合其他血清肿瘤标志物如CEA、CA125等进行联合检测,可提高对乳腺癌患者骨转移的诊断价值。

2.2 骨代谢标志物

2.2.1 TRACP 5b TRACP 5b是近年来发现的一个反映骨吸收状态和破骨细胞活性的良好指标,其能够提示人体内破骨细胞的活性,了解人体骨骼的新陈代谢情况,从而诊断恶性肿瘤是否转移到了骨骼。王如良等^[13]研究显示,随着Soloway骨显像分级的级别增加,发生肿瘤细胞骨转移患者TRACP 5b水平显著升高,同时其联合CEA、CA153肿瘤标志物诊断可达到更高的准确度与灵敏度。李振等^[14]研究表明,TRACP 5b在乳腺癌患者广泛骨转移时异常升高,可作为早期发现乳腺癌骨转移的标志物,并可替代影像学检查作为早期诊断骨转移的特异性标志物。TRACP 5b对乳腺癌骨转移诊断的特异度与敏感度可分别达到84.50%、77.80%,当引入100%的特异度时诊断效能可达到更高。肖莉等^[15]研究发现,TRACP 5b是一种比血清碱性磷酸酶(ALP)/B-ALP更敏感、特异度更高的检测乳腺癌骨转移的标志物。通过相关性分析发现,乳腺癌根治术后患者血清TRACP 5b、CA153与血清白细胞介素-6(IL-6)水平的变化与骨转移的发生密切相关,且随着血清TRACP 5b、CA153及IL-6水平的升高,乳腺癌患者发生骨转移的可能性也越高。也有研究表明,血清TRACP 5b的水平在乳腺癌患者发生骨转移时可明显升高,经化疗及双磷酸盐治疗4个月后,其水平可显著降低^[16]。因此,在采用TRACP 5b进行乳腺癌早期骨转移检测诊断时,应将治疗的因素考虑在内,其可作为诊断与评价乳腺癌骨转移后续治疗效果的重要血清学指标。

2.2.2 B-ALP B-ALP是一种骨形成标志物,是检测转移性乳腺癌和前列腺癌骨形成的最常用的标志物。B-ALP

释放到循环中主要对应的是骨形成的基质成熟期,这是成骨细胞活动的中间阶段。CHEN 等^[17]研究证实,乳腺癌发生骨转移时血清 B-ALP 浓度高于无骨转移组,因此血清 B-ALP 水平可对乳腺癌发生骨转移的情况进行预测。ZULAUF 等^[18]研究表明,骨形成标志物 ALP 及其同工酶 B-ALP 的测定可以提高检测乳腺癌骨转移的能力,可作为诊断乳腺癌骨转移的重要标志物(由于其高度的特异性)。B-ALP 与乳腺癌骨转移导致的骨质疏松有关,可以作为乳腺癌骨转移的标志物,也可以作为评估双膦酸盐疗效的指标。

2.3 miRNAs miRNAs 是一种高度保守的非编码小分子单链 RNA。miRNAs 可以与靶信使 RNA 3' 端非翻译区的特定基因序列结合,miRNAs 通过与序列同源区域的互补结合发挥作用,并通过降低 mRNA 稳定性或通过干扰蛋白质翻译和功能表达,从而抑制基因表达^[19]。乳腺肿瘤可经血转移至骨组织,其可通过与成骨细胞、破骨细胞及骨基质细胞的相互作用,对骨组织造成破坏,释放出骨组织中贮存的多种生长因子,使肿瘤细胞不断增生形成转移灶。由于缺乏可靠的生物标志物来预测乳腺癌患者发生骨转移的风险,已经促使人们对 miRNAs 作为预后和诊断指标的潜力进行了大量的研究。SALIMINEJAD 等^[20]研究结果证实,miRNAs 在发育、分化、增殖、凋亡及组织内稳态等多种细胞功能的调节与肿瘤的形成和转移中都有一定的作用。miRNAs 可促进或抑制乳腺癌的骨转移,因此,miRNAs 可作为乳腺癌骨转移的特异性的早期诊断标志物和治疗新靶点。近年来,已发现数千个 miRNAs 在许多癌症类型中起重要作用,其中就包括乳腺癌。相关研究结果表明,基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 在侵袭能力较强的乳腺癌细胞中可呈现较高水平的表达,miRNA-106 b 的趋势与其相反,miRNA-106 b 失活可导致 MMP-2 过度表达,进而促进乳腺癌溶骨性骨转移的发生^[21]。林成辉等^[22]研究证实,乳腺癌骨转移患者血清 miRNA-411-5 p 水平显著低于乳腺癌非骨转移患者,其表达水平越低,患者发生骨转移与骨痛程度越严重,因此,其可作为乳腺癌患者骨转移潜在的诊断标志物。

3 小结与展望

早期乳腺癌的长期治愈率可达 90% 以上,提高早期乳腺癌诊断率将显著提高患者的生存率,延长患者生存时间,降低病死率^[23]。患者发生骨转移可涉及到肩胛骨、肋骨及椎体等部位,最常见的转移部位就是椎体,患者可局部产生疼痛,严重者可出现截瘫。骨是晚期乳腺癌最易发生远处转移的部位,^{99m}Tc-MDP 骨显像是目前监测恶性肿瘤骨转移的首选影像检查技术,因其较高的诊断价值,应用也愈加广泛,乳腺癌骨转移的生物标志物也越来越受

到重视。一种类型的恶性肿瘤患者可能存在多种肿瘤标志物,而不同类型的恶性肿瘤患者可能存在相同的肿瘤标志物,CEA、CA125、CA153 等生物肿瘤标志物可以作为乳腺癌骨转移的早期诊断指标,但单独使用,其敏感性与特异性不足,可以通过影像学检查与 B-ALP、TRACP 5b、miRNAs 等骨代谢相关的生化指标联合检测,来提高诊断乳腺癌发生骨转移的能力。未来希望有一种更简单、快速、且敏感性高的检测方法应用于临床,早期诊断乳腺癌骨转移,尽早治疗,避免出现骨组织的溶解与破坏,从而尽可能避免乳腺癌患者晚期恶性骨骼相关不良事件的发生。

参考文献

- [1] 唐磊,强万敏,沈傲梅.辅助化疗期乳腺癌患者生命质量现状及影响因素分析[J].中国实用护理杂志,2019,35(3): 213-218.
- [2] 赵雨薇,赵明.肺癌和乳腺癌骨转移患者单光子发射计算机断层扫描全身骨显像的临床应用价值[J].中国医师进修杂志,2019,42(1): 65-67.
- [3] 翟士军,张玉娜,米宝明,等.SPECT/CT 融合骨显像对乳腺癌骨转移的诊断价值[J].中国辐射卫生,2016,25(6): 746-748, 752.
- [4] 张建媛,席永昌,尤立强,等.二氯化铈联合^{99m}Tc 亚甲基二膦酸盐治疗乳腺癌骨转移患者的临床疗效评估[J].临床药物治疗杂志,2019,17(9): 56-60.
- [5] 郑星,宋丽萍.全身骨显像联合血清 CA15-3、CEA、ALP 对乳腺癌骨转移的诊断价值[J].广东医学,2019,40(16): 2326-2330.
- [6] 王鹏,陈园,安丽颖,等.血清 CA153、CEA、TPS、CA125 联合检测在监测乳腺癌复发转移中的价值[J].实用癌症杂志,2018,33(5): 732-734.
- [7] 腰利云,施根林.联合检测 CA153、CA125 和 CEA 对乳腺癌诊断价值的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2015,15(1): 54-61.
- [8] 杨文国.血清 CA15-3、CA125 联合 MMP-1 和 IL-10 检测在乳腺癌诊断和预后评估中的价值探讨[J].标记免疫分析与临床,2018,25(8): 1107-1113.
- [9] 宁四清,李兆元,刘曾.全身骨显像联合肿瘤标志物检测对乳腺癌骨转移诊断、病情评价及放疗疗效评估的临床意义[J].实用临床医药杂志,2016,20(7): 61-65.
- [10] 洪宏,袁建芬,喻海忠.长链非编码 RNA ATB 检测在乳腺癌诊断中的意义[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(7): 609-612.
- [11] 杨志,杨贵生,李宁,等.全身骨显像联合 CA15-3 和 CEA 检测对乳腺癌骨转移的诊断价值[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(18): 1229-1233.
- [12] 许守林,魏雪菲,冯雪凤,等.骨扫描联合血清肿瘤标志物在乳腺癌骨转移诊断中的应用价值[J].实用临床医药杂志,2017,

甲状腺腺叶切除术在甲状腺结节患者治疗中的应用研究

贾 政

(沭阳南关医院普外科, 江苏 宿迁 223600)

摘要: **目的** 探讨甲状腺腺叶切除术对甲状腺结节患者甲状腺激素水平的影响与安全性。**方法** 按照随机数字表法将沭阳南关医院 2016 年 10 月至 2020 年 10 月收治的 70 例甲状腺结节患者分为对照组 (35 例) 和试验组 (35 例)。予以对照组患者甲状腺次全切术, 试验组患者采用甲状腺腺叶切除术。两组患者均于术后随访 6 个月。将两组患者临床指标, 术前、术后 6 个月甲状腺激素水平及术后并发症发生情况进行比较。**结果** 与对照组比, 试验组患者手术时间、住院时间均缩短, 术中出血量、术后引流量均减少, 术后 24 h 视觉模拟疼痛量表 (VAS) 评分降低; 与术前比, 术后 6 个月两组患者血清甲状腺素 (TT4)、甲状腺过氧化物酶 (TPO) 水平均降低, 且试验组均低于对照组; 术后 6 个月, 两组患者血清促甲状腺激素 (TSH) 水平与术前比均升高, 且试验组高于对照组; 与对照组比, 术后试验组患者并发症总发生率降低 (均 $P < 0.05$)。**结论** 甲状腺腺叶切除术可缩短甲状腺结节患者手术、住院时间, 降低术中出血量、术后引流量, 减轻术后疼痛程度, 调节机体内甲状腺激素水平, 还可减少术后相关并发症的发生。

关键词: 甲状腺结节; 甲状腺腺叶切除术; 甲状腺次全切术; 甲状腺素; 甲状腺过氧化物酶; 促甲状腺激素

中图分类号: R581

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0130.03

甲状腺结节是甲状腺细胞异常生长出现的散在病变, 为临床常见的甲状腺疾病, 其发病与饮食习惯、环境、遗传及情绪有关, 对患者的生命健康、生活质量造成一定影响。甲状腺次全切术为临床上治疗甲状腺结节的常用方法, 其可有效切除病灶, 缓解患者临床症状, 但其存在瘢痕形成率较高、手术创伤较大及术后并发症发生率高等特点, 严重影响患者预后效果^[1]。甲状腺腺叶切除术可完全切除甲状腺腺叶, 避免病灶残留, 且具有创伤小、瘢痕形成率低, 术后复发率低的特点^[2]。本文旨在探讨甲状腺腺

叶切除术对甲状腺结节患者甲状腺激素水平的影响与安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将沭阳南关医院 2016 年 10 月至 2020 年 10 月收治的 70 例甲状腺结节患者分为对照组 (35 例) 和试验组 (35 例)。对照组患者中男性 11 例, 女性 24 例; 年龄 25~65 岁, 平均 (46.14 ± 10.87) 岁; 病程 1~30 月, 平均 (19.48 ± 4.63) 月; 疾病类型: 甲状腺腺瘤 10 例、甲状腺肿 14 例、甲状腺肿瘤 11 例;

作者简介: 贾政, 大学本科, 主治医师, 研究方向: 甲状腺相关疾病的诊治。

21(9): 229-230, 234.

- [13] 王如良, 张少华, 李光辉, 等. 癌胚抗原、CA15-3、酒石酸酸性磷酸酶结合全身骨显像对老年乳腺癌骨转移的诊断价值 [J]. 实用老年医学, 2017, 31(11): 1061-1064.
- [14] 李振, 陈阳阳, 张夕凉. 多项血清骨转换标志物对老年乳腺癌患者骨转移的诊断价值 [J]. 中日友好医院学报, 2018, 32(1): 15-18, 22.
- [15] 肖莉, 任峰, 李冰, 等. 乳腺癌根治术患者术后血清抗酒石酸盐磷酸酶 5b 和糖类抗原 15-3 及白细胞介素 -6 水平与骨转移的关系 [J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(5): 441-443, 447.
- [16] 陈龙舟, 唐静, 刘娟, 等. 血清 Tracp 5b 在乳腺癌骨转移诊断和治疗效果监测方面的临床价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(5): 715-718.
- [17] CHEN W Z, SHEN J F, ZHOU Y, et al. Clinical characteristics and risk factors for developing bone metastases in patients with breast cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 69-90.

- [18] ZULAUF N, DRTHE B, GRONEBERG D, et al. Expressiveness of bone markers in breast cancer with bone metastases [J]. Oncology, 2019, 97(4): 236-244.
- [19] 崔立群, 王晓蕊, 姜忠敏, 等. miR-7 对乳腺癌细胞骨转移的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(7): 993-996.
- [20] SALIMINEJAD K, KHORRAM HR, FARD S S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [21] 倪小健, 张宏伟, 朱玮. miRNA-106 b 失活可通过上调 MMP2 表达参与乳腺癌骨转移 [J]. 中国临床医学, 2017, 24(5): 673-680.
- [22] 林成辉, 高斌, 闫学茂, 等. 血清 miR-411-5p 在乳腺癌骨转移患者中的表达和诊断作用 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(12): 1479-1481.
- [23] 武佩佩, 强万敏. 以多学科团队为主导的乳腺癌生存者护理模式研究进展 [J]. 护士进修杂志, 2018, 33(22): 2060-2062.