

CCL11、MK对分化型甲状腺癌患者预后的评估价值

张福明¹, 张祎苒¹, 王萌¹, 崔静²

¹河南省人民医院检验科, 河南郑州 450003; ²河南省人民医院核医学科, 河南郑州 450003

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1530.2023.0316

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张福明, 张祎苒, 王萌, 等. CCL11、MK对分化型甲状腺癌患者预后的评估价值[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(9): 1048-1054.

[收稿日期] 2022-07-13 [录用日期] 2022-10-06 [上线日期] 2023-03-16

[摘要] **目的** 探讨CC修饰趋化因子11(CCL11)、中期因子(MK)对分化型甲状腺癌(DTC)患者预后的评估价值。**方法** 纳入2015年1月—2017年1月河南省人民医院收治的150例DTC患者作为DTC组, 另选取同期150例良性甲状腺病变患者为良性组, 150名健康志愿者为对照组。比较三组血清CCL11、MK水平。DTC患者按预后情况分为生存、死亡亚组, 比较生存与死亡患者的临床资料, 采用Cox回归分析DTC预后的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清CCL11、MK水平对DTC预后的评估价值。**结果** 与对照组比较, DTC组、良性组确诊时血清CCL11、MK水平升高, 且DTC组高于良性组($P<0.05$); DTC组、良性组术后3 d血清CCL11、MK水平均低于确诊时, 且DTC组高于良性组($P<0.05$); DTC患者生存135例, 死亡15例; DTC生存与死亡患者的年龄、肿瘤直径、TNM分期、淋巴结转移、包膜侵犯、分化程度及血清甲状腺球蛋白(Tg)、CCL11、MK水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); Cox回归分析结果显示, TNM分期、淋巴结转移及血清Tg、CCL11、MK水平为DTC预后的影响因素($P<0.05$); ROC曲线分析结果显示, 血清CCL11、MK水平对DTC预后的评估价值较高, 二者联合时预测效能更高(敏感度为93.33%, 特异度为73.33%, ROC曲线下面积为0.835)。**结论** DTC患者血清CCL11、MK水平异常升高, 二者联合检测对DTC预后的评估价值较高。

[关键词] 分化型甲状腺癌; CC修饰趋化因子11; 中期因子; 预后

Diagnostic value of CCL11 and MK in prognosis of patients with differentiated thyroid carcinoma

Zhang Fu-Ming¹, Zhang Yi-Ran¹, Wang Meng¹, Cui Jing²

¹Department of Laboratory, ²Department of Nuclear Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China

This work was supported by the Henan Science and Technology Research and Development Special Project (162102310015)

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic value of C-C motif chemokine ligand 11 (CCL11) and midkine (MK) in serum of patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC). **Methods** One hundred and fifty patients with DTC admitted in Henan Provincial People's Hospital from January 2015 to January 2017 were selected as DTC group, 150 patients with benign thyroid disease in the same period were selected as benign group, and 150 healthy volunteers were selected as control group. The serum CCL11 and MK levels of the three groups were compared. Patients in DTC group were divided into survival subgroup and death subgroup according to their prognosis. The clinical data between survival and death patients were compared. Cox regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of DTC patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was established to evaluate the diagnostic value of serum CCL11 and MK levels in the prognosis of DTC. **Results** Compared with control group, the levels of serum CCL11 and MK increased in DTC group and benign group, and the levels were higher in DTC group than in benign group ($P<0.05$). On the 3rd day after operation, the levels of serum CCL11 and MK were lower in both DTC group and benign group than those at the time of diagnosis, and still higher in DTC group than in benign group ($P<0.05$). In DTC group, 135 patients survived and 15 died. The age, tumor diameter, TNM stage, lymph node metastasis, capsular invasion, differentiation degree and serum thyroglobulin (Tg), CCL11, MK levels were significantly different ($P<0.05$) between the survived and dead patients with DTC. Cox regression analysis showed that TNM stage, lymph node metastasis and serum Tg, CCL11, MK levels were the prognostic factors of DTC ($P<0.05$). The results of ROC analysis showed that serum CCL11 and MK levels were of

[基金项目] 河南省科技研发专项(162102310015)

[作者简介] 张福明, 硕士研究生, 主要从事感染免疫与肿瘤方面的研究

high value in diagnosis of DTC prognosis, and the diagnostic efficiency was higher when they were combine used (sensitivity 93.33%, specificity 73.33%, AUC 0.835). **Conclusions** The serum levels of CCL11 and MK were abnormally elevated in patients with DTC. The combined detection of serum levels of CCL11 and MK might have higher prognostic diagnostic value for DTC.

[Key words] differentiated thyroid carcinoma; C-C motif chemokine ligand 11; midkine; prognosis

甲状腺癌是一种常见的内分泌恶性肿瘤,在全身恶性肿瘤中占比为1.0%~5.0%,且呈逐年升高趋势^[1]。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)为甲状腺癌的主要病理分型之一,多数患者预后良好,但预后影响因素仍不明确,故探寻可评估其预后的肿瘤标志物至关重要^[2-3]。CC修饰趋化因子11(C-C motif chemokine ligand 11, CCL11)是一种选择性趋化因子,在肿瘤组织及肿瘤患者体液中呈高表达^[4]。中期因子(midkine, MK)为生长因子家族成员之一,在肿瘤细胞中呈高表达,其水平与较多肿瘤患者的疾病诊断及预后密切相关^[5-6]。体外实验发现,CCL11可通过诱导上皮-间充质转化,影响甲状腺癌细胞的迁移、侵袭能力^[7],但其对预后的评估价值尚不明确。有研究发现,血清MK水平可预测甲状腺球蛋白抗体阳性的DTC的转移能力,但该研究未系统评估其对生存率的预测价值^[8]。本研究检测DTC患者血清CCL11、MK水平,探讨其对DTC患者预后的评估价值,以指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月—2017年1月河南省人民医院收治的150例DTC患者,设为DTC组。其中男71例,女79例;年龄40~74(56.6±6.9)岁;体重指数18.32~28.21(23.12±3.64) kg/m²;乳头状癌124例,滤泡状癌26例。另选取同期150例良性甲状腺病变患者作为良性组,150名健康志愿者作为对照组。良性组中男70例,女80例;年龄41~75(56.1±7.1)岁;体重指数18.25~28.33(23.25±3.75) kg/m²;结节性甲状腺肿91例,甲状腺腺瘤59例。对照组中男73名,女77名;年龄43~72(54.7±6.6)岁;体重指数18.11~28.54(23.38±3.29) kg/m²。三组性别、年龄、体重指数等基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经河南省人民医院伦理委员会批准(RMEC20150102),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)DTC患者符合《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[9]中DTC的诊断标准,经病理检查确诊;(2)良性甲状腺病变患者经组织病理学检查确诊为结节性甲状腺肿或甲状腺腺瘤;(3)健康志愿者无甲状腺疾病史;(4)意识清楚,认知功能正常。排除标准:(1)良恶性结节并存;(2)存在其他部位恶性肿瘤;(3)患有心、

肝、肾、肺等重要脏器器质性病变;(4)存在感染性或传染性疾病;(5)存在其他影响促甲状腺激素水平的原发性疾病;(6)随访期间因疾病之外的其他因素死亡;(7)妊娠及哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 血清CCL11、MK水平检测 DTC患者、良性甲状腺病变患者分别在入院确诊及术后3 d时检测,健康志愿者入组后第2天检测。抽取被测者5 ml清晨空腹静脉血,3000 r/min离心10 min,离心半径8 cm,取上清液,置于-80℃冰箱待检。采用酶联免疫吸附法检测血清CCL11、MK水平,试剂盒购自美国Abcam公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3.2 DTC患者、良性甲状腺病变患者标准治疗 DTC患者参照美国甲状腺协会指南^[10]行甲状腺全手术,疑似颈部淋巴结转移者同时行淋巴结清扫术;术后结合患者甲状腺功能、颈部超声、¹³¹I全身显像及自身状况等给予个体化¹³¹I治疗。良性甲状腺病变患者按照具体情况给予结节切除术、腺瘤切除术或单侧腺叶切除术治疗。

1.3.3 DTC患者预后评估 以入院确诊时为随访起点,以患者因病死亡或到达随访截止时间(2021年12月31日)为随访终点,随访方式包括电话随访、上门随访和门诊复查。根据随访期间预后情况分为生存与死亡亚组,其中生存为包括有瘤生存和无瘤生存在内的总生存,死亡为单纯因病死亡。

1.3.4 临床资料收集 收集DTC生存与死亡患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数、肿瘤家族史、吸烟史、饮酒史、合并基础疾病(如糖尿病、高血压、高血脂等)、肿瘤直径、病理类型、TNM分期、淋巴结转移、包膜侵犯、分化程度、浸润深度及血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、CCL11、MK水平。其中,血清Tg水平于患者确诊时采用IMMULITE2000型全自动化学发光免疫分析仪(德国Siemens公司)检测。

1.4 DTC预后影响因素分析 采用Cox比例风险回归模型分析DTC预后的影响因素,并绘制诺模图预测模型,以一致性指数(C-index)评估模型的预测效能,C-index越大提示预测准确性越高。

1.5 血清CCL11、MK水平对DTC预后的评估价值分析 采用受试者工作特征(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线分析血清CCL11、MK水平对DTC预后的评估价值。

1.6 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清CCL11、MK水平比较 DTC组、良性组确诊时及对照组入组时血清CCL11、MK水平差异有统计学意义($P<0.001$)。与对照组比较,DTC组、良性组确诊时血清CCL11、MK水平升高,且DTC组高于良性组($P<0.05$);DTC组、良性组术后3d血清CCL11、MK水平均低于确诊时,且DTC组高于良性组($P<0.05$) (表1)。

2.2 不同预后DTC患者一般资料比较 DTC患者随访78.50(65~90)个月,无失访脱落病例;生存135例,死亡15例。生存与死亡患者年龄、肿瘤直径、

TNM分期、淋巴结转移、包膜侵犯、分化程度及血清Tg、CCL11、MK水平比较差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 DTC预后影响因素分析 以TNM分期(I期=0, II期=1, III期=2)、淋巴结转移(无=0,有=1)、包膜侵犯(无=0,有=1)、分化程度(高分化=0,中分化=1,低分化=2)及年龄、肿瘤直径、Tg、CCL11、MK等连续变量为自变量,以预后情况(生存=0,死亡=1)为因变量进行Cox比例风险回归模型分析,结果显示,TNM分期、淋巴结转移及血清Tg、CCL11、MK水平为DTC预后的影响因素($P<0.05$,表3)。

2.4 DTC预后预测的诺模图 基于2.3中的影响因素构建诺模图预测模型,校准曲线显示,诺模图模型预测生存率与实际生存率具有高度一致性(C-index=0.709,95%CI 0.695~0.728,图1、2)。

2.5 血清CCL11、MK水平对DTC预后的评估价值 ROC曲线分析结果显示,血清CCL11、MK水平预测DTC预后的敏感度、特异度及ROC曲线下面积(AUC)较高,二者联合时预测效能最高,敏感度为93.33%,特异度为73.33%,AUC为0.835(图3、表4)。

表1 三组血清CCL11、MK水平比较($\bar{x}\pm s$, $n=150$)

Tab.1 Comparison of serum CCL11 and MK levels among three groups ($\bar{x}\pm s$, $n=150$)

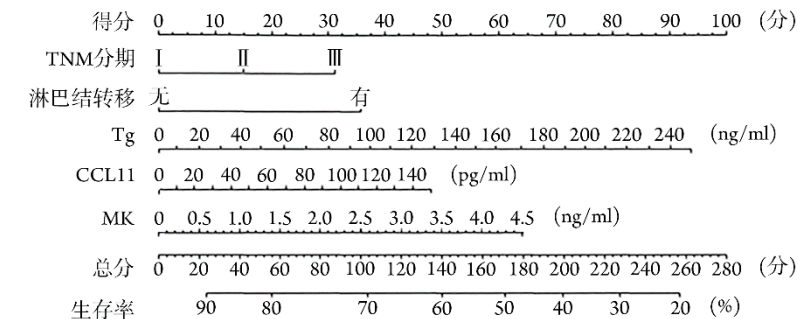
组别	CCL11(pg/ml)	MK(ng/ml)
对照组		
入组时	20.18±8.12	0.35±0.11
良性组		
确诊时	50.88±10.24 ⁽¹⁾	1.51±0.77 ⁽¹⁾
术后3d	31.43±5.78 ⁽²⁾	0.77±0.22 ⁽²⁾
DTC组		
确诊时	68.06±12.39 ⁽¹⁾⁽³⁾	3.25±0.85 ⁽¹⁾⁽³⁾
术后3d	42.93±9.84 ⁽²⁾⁽⁴⁾	1.48±0.35 ⁽²⁾⁽⁴⁾
F	816.395	722.215
P	<0.001	<0.001

DTC.分化型甲状腺癌;CCL11.CC修饰趋化因子11;MK.中期因子;与对照组比较,(1) $P<0.05$;与确诊时比较,(2) $P<0.05$;与良性组确诊时比较,(3) $P<0.05$;与良性组术后3d比较,(4) $P<0.05$

3 讨论

DTC约占甲状腺癌的90%,常见病理分型为乳头状癌、滤泡状癌等^[11]。DTC发病机制复杂,考虑与癌基因、生长因子、遗传等因素密切相关^[12]。多数DTC患者预后良好,5年生存率达90%以上,但仍有部分患者预后不良,而加强对此类患者预后的早期评估至关重要^[13]。

本研究发现,与对照组比较,DTC组、良性组确诊时血清CCL11、MK水平升高,且DTC组高于良性组($P<0.05$);DTC组、良性组术后3d血清CCL11、MK水平均低于确诊时,且DTC组高于良性组($P<0.05$);与DTC生存患者相比,死亡患者年龄、肿瘤直径及血清Tg、CCL11、MK水平较高,



DTC.分化型甲状腺癌;Tg.甲状腺球蛋白;CCL11.CC修饰趋化因子11;MK.中期因子

图1 DTC预后预测的诺模图

Fig.1 Nomogram results of factors affecting DTC prognosis

表2 DTC生存与死亡患者一般资料比较

Tab.2 Comparison of general data between survived and dead patients with DTC

项目	生存(n=135)	死亡(n=15)	χ^2/t	P
性别[例(%)]			0.003	0.957
男	64(47.4)	7(46.7)		
女	71(52.6)	8(53.3)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	51.62±10.54	62.12±11.35	3.389	<0.001
体重指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.08±3.71	23.37±4.02	0.264	0.396
肿瘤家族史[例(%)]			0.053	0.817
无	115(85.2)	13(86.7)		
有	20(14.8)	2(13.3)		
吸烟史[例(%)]			0.076	0.783
无	109(80.7)	12(80.0)		
有	26(19.3)	3(20.0)		
饮酒史[例(%)]			0.005	0.943
无	111(82.2)	13(86.7)		
有	24(17.8)	2(13.3)		
合并基础疾病[例(%)]			0.023	0.880
无	115(85.2)	12(80.0)		
有	20(14.8)	3(20.0)		
肿瘤直径(cm, $\bar{x}\pm s$)	1.82±0.77	2.41±0.91	2.397	0.009
病理类型(cm)			0.419	0.518
乳头状癌	113(83.7)	11(73.3)		
滤泡状癌	22(16.3)	4(26.7)		
TNM分期[例(%)]			5.114	0.024
I期	75(55.6)	7(46.7)		
II期	47(34.8)	3(20.0)		
III期	13(9.6)	5(33.3)		
淋巴结转移[例(%)]			5.361	0.021
无	105(77.8)	7(46.7)		
有	30(22.2)	8(53.3)		
包膜侵犯[例(%)]			6.156	0.013
无	113(83.7)	8(53.3)		
有	22(16.3)	7(46.7)		
分化程度[例(%)]			4.006	0.045
高分化	48(35.6)	3(20.0)		
中分化	72(53.3)	7(46.7)		
低分化	15(11.1)	5(33.3)		
浸润深度[例(%)]			0.679	0.410
T ₁ /T ₂	78(57.8)	7(46.7)		
T ₃ /T ₄	57(42.2)	8(53.3)		
Tg(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	38.64±12.54	125.21±85.62	3.911	<0.001
CCL11(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)	55.58±3.92	72.52±2.36	24.321	<0.001
MK(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	2.21±0.23	3.72±0.36	15.889	<0.001

DTC. 分化型甲状腺癌; Tg. 甲状腺球蛋白; CCL11. CC 修饰趋化因子 11; MK. 中期因子

TNM分期Ⅲ期、有淋巴结转移、有包膜侵犯及低分化者占比较高; Cox回归分析结果显示, TNM分期、淋巴结转移及血清Tg、CCL11、MK水平为DTC预后的影响因素($P<0.05$), 表明除TNM分期、淋巴结

转移、Tg外, 血清CCL11、MK水平也是影响DTC预后的重要因素。CCL11是一种新型循环肿瘤标志物, 在肿瘤患者血清中表达升高, 临床多被用于肿瘤的诊断及预后评估^[14]。有研究发现, 肿瘤患者血

表3 DTC预后影响因素的Cox回归分析

Tab.3 Cox regression analysis of factors affecting DTC prognosis

变量	β	SE	Wald χ^2	P	RR
TNM分期	1.132	0.402	9.084	0.001	3.021
淋巴结转移	1.392	0.409	20.125	<0.001	0.399
Tg	1.483	0.398	19.023	<0.001	0.382
CCL11	1.512	0.345	17.164	<0.001	0.378
MK	1.136	0.451	13.251	<0.001	0.369

DTC.分化型甲状腺癌; Tg.甲状腺球蛋白; CCL11. CC 修饰趋化因子11; MK. 中期因子

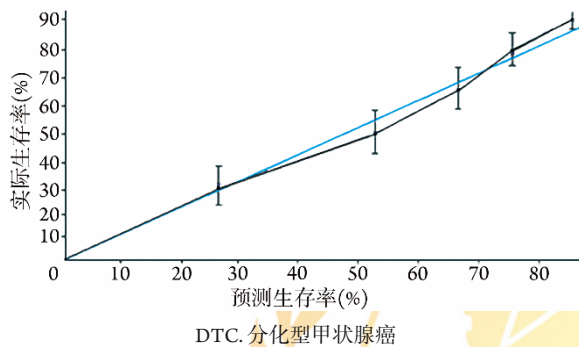
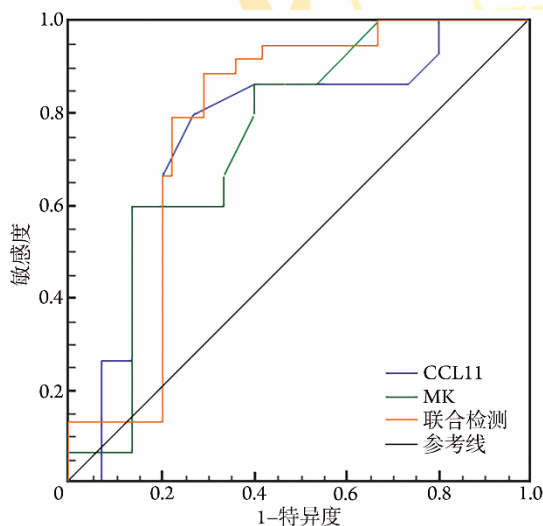


图2 诺模图对DTC患者预后预测的校准图

Fig.2 Calibration chart of nomograph for prognosis prediction of DTC patients



DTC.分化型甲状腺癌; CCL11. CC 修饰趋化因子11; MK. 中期因子

图3 血清CCL11、MK水平对DTC预后评估价值的ROC曲线分析

Fig.3 ROC curve of diagnostic value of serum CCL11 and MK levels in prognosis of DTC

清CCL11水平升高与其临床分期密切相关,可评估预后^[15]。李汝东和王宏^[16]研究发现,结肠癌患者外周血CCL11水平异常,且与预后密切相关。臧荣发等^[17]的研究也支持这一观点,认为需加强结肠癌患者血清CCL11水平的监测。另外,李超^[18]发现胃癌患者血清CCL11水平变化与其临床分期有

表4 血清CCL11、MK水平对DTC预后的评估价值

Tab.4 Diagnostic value of serum CCL11 and MK levels in the prognosis of DTC

项目	最佳截断值 (ng/ml)	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
CCL11	65.75	80.00	73.33	0.767	0.577-0.901
MK	2.95	86.67	60.00	0.751	0.560-0.890
联合检测	-	93.33	73.33	0.835	0.632-0.891

DTC.分化型甲状腺癌; CCL11. CC 修饰趋化因子11; MK. 中期因子; AUC. 曲线下面积

一定相关性。左华等^[19]研究发现, DTC患者血清CCL11水平较甲状腺良性疾病组、健康对照组升高,与本研究结果一致;该研究还发现,血清CCL11水平与DTC患者TNM分期、淋巴结转移、浸润深度密切相关,但并未就CCL11对预后的评估价值进行分析。MK是一种相对分子质量较低的蛋白质,具有多重生物学功能,可分泌至血液中。大量研究显示, MK参与人类多种肿瘤的发生发展过程,可促进癌细胞增殖、迁移及新生血管形成,有望成为一种新的肿瘤标志物^[20-21]。刘德俊等^[22]研究发现,肝细胞癌患者外周血MK水平升高,可能在肝癌的发生发展中发挥重要作用。刘婕等^[23]研究发现,甲状腺癌患者血清MK水平增高,且与疾病发展有明显相关性。武晨等^[24]的研究显示, MK在良恶性甲状腺结节的鉴别诊断中发挥着重要作用,且可预测甲状腺肿瘤术后是否存在转移,对评估预后有一定意义。徐林震等^[25]研究发现, DTC患者血清MK水平升高,与本研究结果一致;该研究还发现血清MK水平在评估DTC病情及肿瘤恶性程度中具有重要作用,且与临床分期、淋巴结转移密切相关。孟召伟等^[26]也认为, MK在DTC转移评估中发挥着重要作用,但肿瘤特异性差,常需联合其他特异性强的肿瘤标志物进行综合评估。

本研究ROC曲线分析结果显示,血清CCL11、MK水平评估DTC预后的敏感度、特异度及AUC较高,且二者联合时预测效能更高,敏感度为93.33%,特异度为73.33%, AUC为0.835。提示血清CCL11、MK水平为DTC患者预后的影响因素,二者联合检测对DTC的预后评估价值较高,可为临床治疗提供参考。因此,建议在临床实践过程中,加强对DTC患者血清CCL11、MK水平的检测,根据检测结果并结合患者实际情况制定科学、合理的治疗方案,以切实改善预后。此外,今后仍需进一步深入分析血清CCL11、MK水平影响DTC患者预后的相关机制,以更好地指导临床干预。

综上所述, DTC患者血清CCL11、MK水平异常升高,是DTC预后的影响因素,二者联合检测对

预后的评估价值较高。本研究存在一定局限性,如样本量较小,随访时间短,未进行远期预后评估等,未来仍需扩大样本量,延长随访时间,开展更深入的研究。

【参考文献】

- [1] Bai YH, Kakudo K, Jung CK. Updates in the pathologic classification of thyroid neoplasms: a review of the world health organization classification[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020, 35(4): 696-715.
- [2] Park H, Park J, Yoo H, *et al.* Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in differentiated thyroid carcinoma patients on TSH suppression therapy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(1): 130-136.
- [3] Huang DN, Li ZD, Liu HW, *et al.* Analysis of factors affecting hypocalcemia after first total thyroidectomy for thyroid cancer[J]. *Clin J Med Offic*, 2022, 50(8): 802-805. [黄冬宁, 李振东, 刘宏伟, 等. 甲状腺癌首次行甲状腺全切除术后低钙血症影响因素分析[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(8): 802-805.]
- [4] Kurogoushi R, Hasegawa T, Akazawa Y, *et al.* Fibroblast growth factor 2 suppresses the expression of C-C motif chemokine 11 through the c-Jun N-terminal kinase pathway in human dental pulp-derived mesenchymal stem cells[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1356.
- [5] Atallah I, Cieza Rivera AM, Rivero Lezcano OM, *et al.* Increased serum concentrations of estrogen-induced growth factors midkine and FGF2 in NF1 patients with plexiform neurofibroma[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(5): 3180-3188.
- [6] Komata Y, Tsubota S, Sakamoto K, *et al.* Screening of novel midkine binding protein by BioID2-based proximity labeling[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2021, 83(3): 495-508.
- [7] Nisar S, Yousuf P, Masoodi T, *et al.* Chemokine-cytokine networks in the head and neck tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4584.
- [8] Jia Q, Meng Z, Xu K, *et al.* Serum midkine as a surrogate biomarker for metastatic prediction in differentiated thyroid cancer patients with positive thyroglobulin antibody[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43516.
- [9] Endocrinology Branch of Chinese Medical Association, Endocrinology Group of Surgery Branch of Chinese Medical Association, Head and Neck Cancer Committee of China Anti-Cancer Association, *et al.* Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(2): 96-115. [中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2): 96-115.]
- [10] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al.* Revised american thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [11] Bible KC, Kebebew E, Brierley J, *et al.* 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2021, 31(3): 337-386.
- [12] Ling Y, Xu F, Xia X, *et al.* Vitamin D receptor regulates proliferation and differentiation of thyroid carcinoma via the E-cadherin- β -catenin complex[J]. *J Mol Endocrinol*, 2022, 68(3): 137-151.
- [13] Jannin A, Lamartina L, Moutarde C, *et al.* Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: heterogenous tumor response to radioactive Iodine therapy and overall survival[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(7): 2401-2413.
- [14] Polosukhina D, Singh K, Asim M, *et al.* CCL11 exacerbates colitis and inflammation-associated colon tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(47): 6540-6546.
- [15] Wang CH, Zou Y, Pan C, *et al.* Prognostic significance of chemokines CCL11 and CCL5 modulated by low-density lipoprotein cholesterol in colon cancer patients with normal body mass index[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 202-205.
- [16] Li RD, Wang H. Correlation analysis between the levels of serum albumin, FOXQ1, CCL11 and prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Chin J Cur Adv Gene Surg*, 2022, 25(6): 431. [李汝东, 王宏. 结直肠癌患者外周血白蛋白及 FOXQ1、CCL11 水平与预后的相关性分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(6): 431.]
- [17] Zang RF, Gu PJ, You JL. The application value of combination detection of serum levels of galectin-3, sIL-2R and CCL11 in evaluating the prognosis of patients with colon cancer[J]. *Hebei Med J*, 2019, 41(10): 1460-1463, 1468. [臧荣发, 顾盼瑾, 尤建良. 联合检测血清 galectin-3、sIL-2R、CCL11 表达水平在评估结肠癌患者预后中的价值研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(10): 1460-1463, 1468.]
- [18] Li C. Correlation between the changes of serum CC type modified chemokine 11 and annexin A2 levels and the clinical stage of gastric cancer[J]. *Chin J Pub Health Eng*, 2020, 19(2): 252-254. [李超. 血清 CC 型修饰趋化因子 11 和膜联蛋白 A2 水平变化与胃癌患者临床分期的相关性[J]. *中国卫生工程学*, 2020, 19(2): 252-254.]
- [19] Zuo H, Zhou D, Chen XJ. Clinical value of serum CCL11, GPX3 and Gal-1 levels in the diagnosis of differentiated thyroid cancer[J]. *Lab Med Clin*, 2022, 19(5): 586-590. [左华, 周冬, 陈晓军. 血清 CCL11、GPX3 和 Gal-1 水平在分化型甲状腺癌诊断中的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(5): 586-590.]
- [20] Hamada K, Takagi S, Kuboshima H, *et al.* Cloning of carrier cells infected with oncolytic adenovirus driven by midkine promoter and biosafety studies[J]. *J Gene Med*, 2019, 21(2-3): e3064.
- [21] Chen YF, Feng SF, Shi Y, *et al.* IGF-1R-Stat3 signaling pathway enhances viability, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by activating midkine expression[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2020, 36(7): 1207-1214. [陈延芳, 冯淑芬, 施颖, 等. IGF-1R-Stat3 信号通路通过激活中期因子表达促进肝癌细胞活力、迁移和侵袭[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(7): 1207-1214.]
- [22] Liu DJ, Fan RG. Expression levels and clinical significance of Midkine and CTCs in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Mod Oncol*, 2021, 29(22): 3963-3968. [刘德俊, 范仁根. 肝细胞癌患者外周血中 Midkine、CTCs 的表达水平及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(22): 3963-3968.]
- [23] Liu J, Yuan Y, Zhang WB, *et al.* The relationship between serum levels of midkine, SIL-2R and HMGB-1 and the development of thyroid cancer[J]. *Exp Lab Med*, 2020, 38(4): 655-658. [刘婕, 袁园, 张文博, 等. 血清 midkine、SIL-2R 及 HMGB-1 水平与甲状腺癌发生发展的关系[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(4): 655-658.]

- [24] Wu C, Du F, Liu SW, *et al*. Diagnostic value of serum MK and Gal-3 in thyroid nodules and postoperative DTC metastases[J]. *Int J Rad Med Nucl Med*, 2020, 44(9): 561-568. [武晨, 杜芬, 刘师伟, 等. 血清MK和Gal-3水平在甲状腺结节及DTC术后转移灶中的诊断价值[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(9): 561-568.]
- [25] Xu LX, Wang SP, Xu GX, *et al*. The efficacy of ultrasound elastography parameters combined with serum MK and VEGF in the diagnosis of differentiated thyroid cancer and the relationship with the malignant degree of tumor[J]. *Photogra Sci Photochem*, 2021, 39(1): 12-18. [徐林霞, 王素萍, 徐国霞, 等. 超声弹性成像参数联合血清MK和VEGF对分化型甲状腺癌的诊断价值及与肿瘤恶性程度关系研究[J]. *影像科学与光化学*, 2021, 39(1): 12-18.]
- [26] Meng ZW, Jia Q. The value of midkine as a thyroid cancer marker[J]. *Int J Rad Med Nucl Med*, 2018, 42(4): 369-372. [孟召伟, 贾强. Midkine在甲状腺癌标志物中的价值[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(4): 369-372.]

(责任编辑: 纪方方)



解放军医学杂志®