

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002584

回顾性分析血尿素在甲状腺良恶性肿瘤中的表达情况

黄擎擎¹, 王国瑞¹, 朱国华¹, 陈东栋²

(1. 江苏省原子医学研究所附属江原医院外科, 无锡 214063; 2. 无锡市第三人民医院神经外科, 无锡 214000)

【摘要】目的:探讨血尿素在分化型甲状腺癌和甲状腺良性肿瘤中的表达情况,以评估尿素代谢异常在二者中有无差异。**方法:**选取病理明确的无肝肾疾病分化型甲状腺癌患者 218 例(A 组)和甲状腺良性肿瘤患者 193 例(B 组)为研究对象,均于术前 1~3 d 检测血尿素水平。采用 *t* 检验分析 2 组尿素水平差异;多因素方差分析评估年龄、性别、肿瘤性质等对尿素水平影响;GEPIA 数据库检测尿素循环相关基因在甲状腺癌及正常组织中的表达。**结果:**去除慢性淋巴细胞性甲状腺炎的影响,A 组血尿素水平高于 B 组($P>0.05$)。男性>55 岁是血尿素水平升高的影响因子,而淋巴结转移状态对其无明显影响。TP53 和 MDM2 基因在甲状腺癌中表达升高,但差异无统计学意义。**结论:**男性、高龄甲状腺肿瘤患者出现尿素代谢异常的可能性更高。

【关键词】尿素;甲状腺癌;甲状腺肿瘤**【中图分类号】**R736.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-09-22

Retrospective analysis of expression of blood urea nitrogen in benign and malignant thyroid tumors

Huang Qingqing¹, Wang Guorui¹, Zhu Guohua¹, Chen Dongdong²

(1. Department of Surgery, Jiangyuan Hospital Affiliated to Jiangsu Institute of Nuclear Medicine;

2. Department of Neurosurgery, The Third People's Hospital of Wuxi)

【Abstract】Objective: To investigate the expression of blood urea nitrogen in differentiated thyroid cancer and benign thyroid tumors, so as to evaluate the difference of urea cycle dysregulation between them. **Methods:** A total of 218 patients with diagnosis of differentiated thyroid cancer were enrolled in the group A and 193 patients with benign thyroid tumors in the group B. Blood urea nitrogen levels were measured 1-3 days before surgery. *T* test was used to analyze differences of urea nitrogen levels in two groups and two-way ANOVA analysis of variance was used to assess the effects of age, gender and tumor properties on urea nitrogen levels. The expression of genes related to urea cycle was evaluated by GEPIA database. **Results:** After excluding chronic lymphocytic thyroiditis, the urea nitrogen level in the group A was significantly higher than that in the group B ($P>0.05$). Males' age >55 years old was the factor for elevating nitrogen levels, while the metastasis status of lymph node was not an influencing factor. The expression of TP53 and MDM2 in the cancer tissue was higher, without significant differences. **Conclusion:** Males older than 55 years old are more likely to have dysregulation of urea metabolism.

【Key words】urea nitrogen; thyroid cancer; thyroid tumor

近年来,随着体检意识及相关医疗设备及技术的进步,甲状腺肿瘤的发病率明显增高。其中绝大多数为良性,如结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤,甲状腺癌仅占 5%~15%^[1]。据报道,自 1988 年到 2009 年,我国甲状腺癌发病率由 1.78/10 万上升至 6.56/10 万^[2],

并且发病率与年龄有明显相关,随年龄增加发病率上升,40~59 岁达高峰,之后发病率又随年龄增加而下降。其中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC; 主要包括乳头状癌及滤泡癌)占 90% 以上,绝大多数预后较好^[3]。Lee JS 等^[4]研究发现多种癌症中普遍存在尿素循环失调并且与预后不良相关,但甲状腺癌领域尚无相关报道。本文拟通过比较甲状腺良恶性肿瘤患者术前血尿素水平,分析可能影响尿素代谢的因素、探讨血尿素测定在临床诊

作者介绍:黄擎擎, Email: huangqingqing@jsnm.org,

研究方向:甲状腺癌的临床及分子诊断。

通信作者:陈东栋, Email: chendongdong1357@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200622.1024.006.html>

(2020-06-22)

治中的可能价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 1 月至 2018 年 8 月于无锡市人民医院甲乳科住院并经手术病理证实为 DTC 患者 218 例(A 组)、甲状腺良性肿瘤患者 193 例(B 组)为研究对象。2 组均包含单侧和双侧甲状腺病变患者。纳入患者均无肝肾疾病、糖尿病肾病、甲亢病史,术前化验肝功能无损害,肾功能(除尿素外)无异常。A 组中男 55 例,女 163 例,年龄(41.34 ± 0.78)岁,伴淋巴结转移 103 例,伴慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis,CLT)3 例;B 组中男 37 例,女 156 例,年龄(44.61 ± 0.86)岁,甲状腺腺瘤为主 55 例,结节性甲状腺肿为主 138 例,伴 CLT 22 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

2 组患者入院后均于术前 1~3 d 空腹经外周静脉采血,利用全自动生化分析仪及配套试剂测定尿素水平,正常参考范围 2.5~7.1 mmol/L。为了筛选可能对尿素水平产生影响的因素,对患者分别进行年龄、性别、肿瘤性质、淋巴结转移状态等因素的分析。GEPIA 数据库分析与尿素循环相关的基因在甲状腺癌与正常组织中的表达情况^[5]。

1.3 统计学处理

通过 GraphPad Prism 5 软件进行统计分析,2 组间尿素水平差异、A 组内进行淋巴结转移状态亚组分析用 *t* 检验,判断年龄、性别、肿瘤性质等对尿素代谢的影响采用多因素方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。GEPIA 数据库通过单因素方差分析进行差异基因表达的比较。

2 结果

2.1 2 组患者基本资料比较

2 组患者性别构成无统计学差异($P>0.05$),B 组患者年龄明显大于 A 组($P<0.05$)(表 1)。

2.2 2 组间尿素水平比较

2 组所有入组患者尿素水平比较(尿素 1)无统计学差异($P>0.05$);排除入组患者中伴有 CLT 的患者后,重新比较(尿素 2),A 组尿素水平高于 B 组($P<0.05$)(表 2)。

2.3 年龄、性别、淋巴结状态对尿素水平的影响分析

2 组患者中男性平均尿素水平高于女性,高龄(>55 岁)^[6]患者平均水平高于年轻(≤ 55 岁)者,差异具有统计学意义(根据性别分组,肿瘤性质 $F=0.056$, $P=0.814$;根据年龄分组,肿瘤性质 $F=0.102$, $P=0.749$)(表 3)。对 A 组患者根据淋巴结有无侵犯进行亚组分析,发现伴有淋巴结转移的 DTC 患者尿素水平稍高(4.62 ± 0.13 vs. 4.51 ± 0.11),但差异无统计学意义($t=0.652$, $P=0.515$)。

表 1 2 组患者基本资料($n, \%, \bar{x} \pm s$)

分组	性别		年龄/岁
	男性	女性	
A 组($n=218$)	55 (25.23)	163 (74.77)	41.34 ± 0.78
B 组($n=193$)	37 (19.17)	156 (80.83)	44.61 ± 0.86
<i>t</i> 值	2.163 ^a		2.827
<i>P</i> 值	> 0.05		0.005

注:a 为 χ^2 值

表 2 2 组患者尿素水平比较($n, \bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

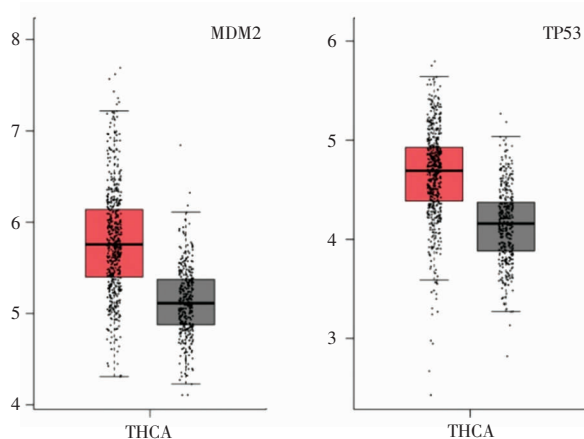
分组	所有组患者数	尿素 1 水平	排除伴有 CLT 后的患者数	尿素 2 水平
A 组	218	4.59 ± 0.08	215	4.52 ± 0.90
B 组	193	4.70 ± 0.90	171	4.15 ± 0.14
<i>t</i> 值	—	0.926	—	2.297
<i>P</i> 值	—	0.355	—	0.022

表 3 2 组患者年龄、性别对尿素水平的影响($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

分组	性别		年龄/岁	
	男性	女性	≤ 55	> 55
A 组	5.11 ± 1.16	4.40 ± 1.19	4.52 ± 1.21	5.09 ± 1.22
B 组	4.97 ± 1.17	4.61 ± 1.25	4.55 ± 1.16	5.17 ± 1.37
<i>F</i> 值	12.98		11.98	
<i>P</i> 值	0.000		0.001	

2.4 尿素循环相关基因的表达

GEPIA 数据库中对 MDM2 与 TP53 基因在甲状腺癌中表达水平升高,但是差异均无统计学意义 ($P>0.01$) (图1)。



注:红色代表甲状腺癌,灰色代表正常组织

图1 MDM2、TP53 在甲状腺癌中的表达

3 讨论

近年来,关于肿瘤标志物的研究成为一大热点。甲状腺癌虽绝大部分预后较好,但提高早期诊断率仍是重要任务。目前临床常用方法包括甲状腺B超、细针穿刺活检、BRAF、RAS、TERT等基因突变的检测。B超对甲状腺癌的检出率与医生水平严密相关;而细针穿刺属于有创操作,基因检测费用较高,因此寻找无创、准确率高且费用低廉的肿瘤标志物成为热门领域。自1927年Warburg效应被发现以来,代谢组学的研究者认为代谢异常在癌细胞中具有普遍性,涉及的主要代谢途径为有氧糖酵解、谷氨酰胺分解、一碳代谢、磷酸戊糖通路和脂肪酸从头合成^[7]。谷氨酰胺为含氮化合物,癌细胞常常分解谷氨酰胺产氨以提供烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸来维持快速增殖^[8]。文献报道TP53可抑制尿素循环中的关键酶,导致氨的堆积,后者又可通过MDM2基因促进TP53的表达^[9]。本研究通过GEPIA数据库查询TP53与MDM2基因在甲状腺癌中的表达情况,虽然表达水平升高,但是并无统计学意义,对总生存也无预测价值,也说明肿瘤代谢产生的氨

可能还存在其他代谢途径。例如,Spinelli JB等^[10]在乳腺癌中的研究发现肿瘤代谢产生的氨并没有经过尿素循环排出,相反其被用来合成谷氨酸、天门冬氨酸等以促进癌细胞增殖。由此可知癌细胞对氮源需要确实是增加的,这也与之前的综述文章报道一致^[11]。氮的转化利用增加,但却并未都经尿素循环代谢,因而Lee JS等^[12]认为恶性肿瘤患者中普遍存在尿素代谢异常,他们发现尿素循环酶失调会增加合成嘧啶的氮的可用性,并且他们检测儿童癌症患者尿素水平发现其均值明显低于健康同龄儿童。甲状腺癌领域中研究较多的是脂代谢,尿素代谢异常的研究尚少,本文拟通过血尿素检测探索其在DTC早期诊断中的应用价值。

DTC虽然属于分化较好的癌类型,但仍具备癌细胞的特点。为保证无限增殖的特性,癌细胞需要大量能量和前体物质。蛋白质在肝脏经尿素循环产生尿素,经肾小球滤过排出,即临床所测血尿素。因而肝功能、肾功能异常均可能影响检测结果。本研究为尽量减少干扰因素,排除肝肾功能异常、糖尿病肾病、甲亢、高或低蛋白饮食的患者。对于甲状腺功能减退(甲减)对肾功能的影响,曾玉琴等^[12]认为甲减患者常有肾功能变化,如肌酐、肾小球滤过率改变,但是尿素变化无统计学差异。类似结果也在原发性甲减患者中得到证实^[13]。大样本的亚临床甲减研究提示其主要影响肌酐、肾小球滤过率,对于尿素的影响未进一步探讨^[14]。因而本研究未剔除甲减、亚临床甲减患者。首先,DTC患者和良性肿瘤患者血尿素水平未检测到明显差异,仔细分析入组患者,良性组有较多CLT患者,而CLT可因所处疾病分期不同表现为甲亢或甲减。张国平和王翼华^[15]分析引起肾功能异常的CLT患者发现,CLT引起的肾功能异常主要与TT3、TT4相关,随二者恢复正常,肾功能亦可完全恢复正常。剔除2组中所有伴发CLT患者后再次分析,发现DTC组尿素水平明显高于良性组。结果与现有报道不符,分析可能原因为以下两点:第一,文献纳入患者为白血病、乳腺癌等恶性程度较高的患者,而DTC类似于惰性肿瘤;第二,文献中患者是否接受手术、化疗、病程长短等情况与本文入组成员不同。而且本研究进一步分析发

现男性、>55 岁在甲状腺良恶性肿瘤中均是尿素水平升高的因素,淋巴结是否侵犯对尿素水平无明显影响。此结果与文献报道一致,数据显示在没有肾脏损伤的前提下,单纯血尿素水平升高可能是肾小球滤过率下降的预测因子^[12]。随年龄增加,血管硬化程度逐渐加重,可能引起肾小球滤过率下降,导致尿素水平升高。另外,有研究发现尿素水平在原发性肺癌中与病理分期、胸膜转移、生存期等均无明显相关性^[13]。MDM2 与 TP53 为调控尿素循环的重要基因,二者在甲状腺癌中表达升高,却无统计学意义,也从另一方面证明尿素代谢异常的机制可能在于氮的转化利用途径中,为下一步深入研究提供了方向。

综上所述,本研究发现排除可能影响尿素代谢的因素后,DTC 患者血尿素水平明显高于甲状腺良性肿瘤患者,此效应在男性、>55 岁患者中更明显,因而对于患有甲状腺结节的高龄男性,如存在尿素水平升高,需警惕甲状腺癌的可能。此外,甲状腺癌患者尿素代谢异常的可能机制在于氮的转化利用,调控尿素循环的基因表达水平未见明显变化。为深入探究本文部分结果与现有文献不同的原因,后续会继续扩大样本量,分析患者术前、术后血尿素及尿嘌呤水平的变化情况及相关酶的表达水平。

参 考 文 献

- [1] Haugen BR. American Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features[J]. *Thyroid*, 2017, 27(4): 481–483.
- [2] 孙嘉伟,许晓君,蔡秋茂. 中国甲状腺癌发病趋势分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(9): 690–693.
- [3] 杨雷,郑荣寿,王宁,等. 2013 年中国甲状腺癌发病与死亡情况[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(11): 862–867.
- [4] Lee JS, Adler L, Karathia H, et al. Urea cycle dysregulation generates clinically relevant genomic and biochemical signatures[J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1559–1571.
- [5] Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98–W102.
- [6] Kim M, Kim WG, Oh HS, et al. Comparison of the Seventh and Eighth editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor–Node–Metastasis staging system for differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1149–1155.
- [7] 石汉平. 肿瘤是一种代谢性疾病[J]. *肿瘤代谢与电子杂志*, 2018, 5(2): 111–116.
- [8] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Molecular Cell*, 2015, 59(2): 298–308.
- [9] Li L, Mao Y, Zhao L, et al. P53 regulation of ammonia metabolism through urea cycle controls polyamine biosynthesis[J]. *Nature*, 2019, 567(7747): 253–256.
- [10] Spinelli JB, Yoon H, Ringel AE, et al. Metabolic recycling of ammonia via glutamate dehydrogenase supports breast cancer biomass[J]. *Science*, 2017, 358(6365): 941–946.
- [11] Pavlova N, Thompson C. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(1): 27–47.
- [12] 曾玉琴,朱建勇,王娜娜,等. 甲状腺功能减退症患者肾功能变化的临床研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(2): 152–153.
- [13] 廖珂华,罗佐杰,梁华晟,等. 原发性甲状腺功能减退与肾功能的关系[J]. *内科*, 2007, 2(1): 79–80.
- [14] 王坤林,陈吉海,姜青林,等. 大样本体检人群中亚临床甲状腺功能减退与肾功能的相关性研究[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(9): 762–764.
- [15] 张国平,王翼华. 引起肾功能异常的甲状腺功能减退症的临床特点分析[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(18): 271–272.
- [16] 徐小用,刁宗礼,苏建荣. 单纯血尿素氮升高患者肾小球滤过率下降趋势分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 22(25): 2262–2264.
- [17] 李亚伦,李镭,张立,等. 血清白蛋白及尿素氮水平与肺癌不同临床病理特征和预后的关系[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(3): 175–186.

(责任编辑:张学颖)