

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.022

增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 检测对肾癌诊断的临床价值

苏枝强

陕西省西乡县人民医院泌尿科,陕西汉中 723500

摘要:目的 探讨增强 CT 联合血清中期因子(MK)、基质金属蛋白酶(MMP)-9 检测对肾癌诊断的临床价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2019 年 12 月该院诊断为肾实质性占位灶患者 100 例作为研究对象,均进行增强 CT 及血清 MK、MMP-9 水平检测。根据检测结果分析增强 CT 诊断肾癌的灵敏度和特异度,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 MK、MMP-9 预测肾癌的临床值,并以临界值分析增强 CT 联合 MK、MMP-9 检测对肾癌的诊断效能。结果 100 例研究对象中,经病理检测结果为 67 例患者为肾癌,其余 33 例患者为良性病变。增强 CT 检测结果为肾癌 76 例、良性病变 24 例。增强 CT 诊断肾癌的灵敏度为 80.60%(54/67),特异度为 66.67%(22/33)。绘制 ROC 曲线发现,当以 50 ng/L 作为血清 MK 的临界值时可获得最高的灵敏度与特异度(0.701、0.697);当以 286 ng/L 作为血清 MMP-9 的临界值时可获得最高的灵敏度与特异度(0.731、0.636)。增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 平行试验诊断肾癌的灵敏度、特异度和准确度均高于增强 CT 检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 检测诊断肾癌的临床价值高于增强 CT 检测,且检测便捷,适合临床推广。

关键词:肾癌; 增强 CT; 中期因子; 基质金属蛋白酶; 诊断效能

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)23-3469-04

The clinical value of enhanced CT combined with serum MK and MMP-9 detection in the diagnosis of renal cell carcinoma

SU Zhiqiang

Department of Urology, Xixiang County People's Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723500, China

Abstract: Objective To explore the clinical value of enhanced CT combined with serum midkine (MK) and matrix metallo proteinase(MMP)-9 in the diagnosis of renal cancer. **Methods** From January 2014 to December 2019, 100 patients diagnosed with solid renal mass lesion in a hospital were selected as the study subjects. All patients were tested by enhanced CT and serum MK and MMP-9 levels. According to the detection results, the sensitivity and specificity of enhanced CT in the diagnosis of renal cancer were analyzed, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the serum MK and MMP-9 to predict the critical value of renal cancer, and the critical value was analyzed to enhance the diagnostic efficacy of CT combined with MK and MMP-9 detection in the diagnosis of renal cancer. **Results** Among the 100 subjects, 67 patients were diagnosed as renal cancer by pathological examination, and the remaining 33 patients as benign lesions. The results of enhanced CT were 76 cases of renal cancer and 24 cases of benign lesions. The inspiration and specificity of enhanced CT in the diagnosis of renal cancer were 80.60% (54/67) and 66.67% (22/33). The ROC curve showed that the highest sensitivity and specificity (0.701 and 0.697) could be obtained when 50 ng/L was used as the critical value of serum MK. When 286 ng/L was used as the critical value of serum MMP-9, the highest sensitivity and specificity (0.731 and 0.636) could be obtained. The sensitivity, specificity and accuracy of enhanced CT combined with serum MK and MMP-9 parallel tests in the diagnosis of renal cancer were significantly enhanced, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The clinical value of enhanced CT combined with serum MK and MMP-9 in the diagnosis of renal cancer is higher than that of enhanced CT, and the detection is convenient and suitable for clinical promotion.

Key words: renal cancer; enhanced CT; midkine; matrix metallo proteinase; diagnostic efficacy

肾癌为泌尿系统常见肿瘤,在成人恶性肿瘤中发病率约 3%。国内外研究显示,约 70% 的患者就诊时为局限性或局部进展性肾癌,外科手术仍是肾癌首选治疗手段,20%~30% 患者术后仍发生远处转移^[1-2]。提高该病的早期诊断是取得良好预后的关键。增强 CT 为肾癌的重要检查手段之一,诊断效能已获得临床认可。有研究指出,增强 CT 联合肿瘤标志物有利于进一步提高肾癌的诊断效能^[3]。中期因子(MK)是一种分泌型肝素结合生长因子,生物学活性复杂,参与体内多个组织细胞的分化和增殖、新生血管形成等过程。研究发现,乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤患者的 MK 均呈过表达,且与肿瘤进展、预后密切相关,但其与肾癌的关系尚无研究报道^[4-5]。基质金属蛋白酶(MMP)-9 被证实与多种肿瘤的侵袭及转移有关^[6],但其作为肿瘤标志物诊断肾癌的临床研究仍鲜有报道。本研究以 100 例肾实性占位灶患者为例,分析增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 检测对肾癌诊断的临床价值,以期完善肾癌相关的生物学肿瘤标志物,为提高肾癌早期诊断提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2019 年 12 月在本院诊断为肾实性占位灶的 100 例患者作为研究对象,其中男 63 例、女 37 例;年龄 27~77 岁,平均(56.29±7.22)岁。纳入标准:(1)入院及手术前未接受过手术及相关药物治疗。(2)年龄>18 岁。(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他组织起源的良、恶性肿瘤者。(2)伴活动性感染者。(3)伴其他肾脏器质性病变者。

1.2 方法

1.2.1 增强 CT 检测 所有患者均进行增强 CT 并检测血清 MK、MMP-9 水平。检测设备为西门子 64 层螺旋 CT 机,检测前空腹 4 h,从肾脏上极扫描至下极。扫描参数:管电压 120 kV,管电流 150~240 mAs,探测器准直 128 mm×0.6 mm,重建层厚 1~2 mm,层间距 2.5 mm,螺距 0.75。平扫后增强扫描,高压注射器经肘静脉注射碘海醇 80~100 mL,速率 2.5~3.0 mL/s,分别于 20~30 s、50~60 s、3~5 min 行皮质期、髓质期及延迟期扫描,采集图像数据。检查结果由本院影像科 2 名 5 年以上经验的主治医师进行分析,意见不一致时协商给出统一结果。判定标准^[7]:动脉期肿块显著强化,肿块密度等于或略高于正常强化的肾实质密度,门脉期及延迟期肿瘤病灶增强低于周围正常肾实质。

1.2.2 病理检测 所有患者均于 CT 检查后的 1 周内行肾癌根治手术,获得病理检测结果。

1.2.3 肿瘤标志物检测 于 CT 检查当天采集 3 mL

空腹静脉血,以 3 000 r/min 速度离心 5 min,离心半径 9.4 cm。留取上层血清,置于-80℃ 下保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 MK、MMP-9 水平。检测试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件软件进行数据分析,计数资料采用频数和百分比(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 MK、MMP-9 水平诊断肾癌的价值。

2 结果

2.1 病理与 CT 增强检测结果比较 100 例研究对象中,经病理检测结果为 67 例患者为肾癌,其余 33 例患者为良性病变。增强 CT 检测结果为肾癌 76 例、良性病变 24 例。增强 CT 检测诊断肾癌的灵敏度为 80.60%(54/67),特异度为 66.67%(22/33)。见表 1。

表 1 病理与 CT 增强检测结果比较(n)

病理检测	增强 CT 检测		合计
	肾癌	良性病变	
肾癌	54	13	67
良性病变	22	11	33
合计	76	24	100

2.2 血清 MK、MMP-9 水平比较 经病理检测确诊为肾癌患者的血清 MK、MMP-9 水平显著高于良性病变患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 血清 MK、MMP-9 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	n	MK(ng/L)	MMP-9(pg/mL)
肾癌	67	58.79±8.26	389.46±51.83
良性病变	33	36.57±5.17	166.47±34.85
t		14.130	22.326
P		0.000	0.000

2.3 血清 MK、MMP-9 对肾癌的预测价值分析 血清 MK 预测肾癌的 ROC 曲线下面积 0.738(95%CI: 0.614~0.861),当血清 MK 临界值为 50 ng/L 时预测肾癌的灵敏度与特异度最高,分别为 0.701(47/67)和 0.697(23/33)。血清 MMP-9 预测肾癌的 ROC 曲线下面积 0.783(95%CI: 0.682~0.883),当血清 MMP-9 临界值为 286 ng/L 时预测肾癌的灵敏度与特异度最高,分别为 0.731(49/67)和 0.636(21/33)。见图 1。

2.4 联合检测的诊断效能 根据 ROC 曲线显示,增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 平行试验诊断肾癌的灵敏度、特异度和准确度均高于增强 CT 检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 联合检测的诊断效能[n(%)]

方法	平行试验			系列试验		
	灵敏度	特异度	准确度	灵敏度	特异度	准确度
增强 CT	54 (80.60)	22(66.67)	76(76.00)	41(61.19)	28(84.85)	69(69.00)
血清 MK	47((70.15)	23(69.70)	70 (70.00)	39(58.21)	26(78.78)	65(65.00)
血清 MMP-9	51(76.12)	21(63.64)	72(72.00)	40(59.70)	24(72.73)	64(64.00)
增强 CT 联合血清 MK	56(83.58)	25(75.75)	81(81.00)*	44(65.67)	23(69.70)	67(67.00)
增强 CT 联合血清 MMP-9	58(85.57)	26(78.79)	84(84.00)*	46(68.66)	21(63.64)	67(67.00)
增强 CT 联合血清 MK、MMP-9	62(92.54)*	29(87.88)*	91(91.00)*	49(73.13)	20(60.61)	69(69.00)

注:与平行试验的增强 CT 检测比较,* P<0.05。平行试验阳性判定:增强 CT 和血清 MK、MMP-9 检测中任一项检测为阳性即视为阳性。系列试验阳性判定:检测结果均为阳性才视为阳性。

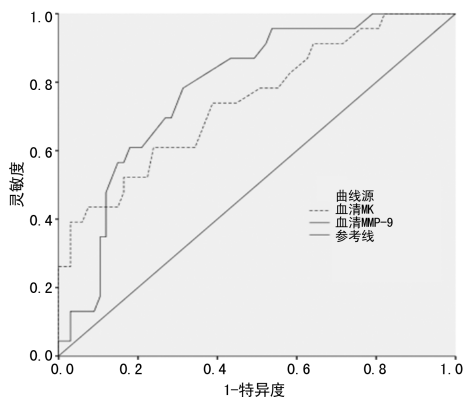


图 1 血清 MK、MMP-9 预测肾癌的 ROC 曲线

3 讨论

受生活饮食方式、环境污染等多方面影响,肾癌发病率近年有所升高且发病年龄呈年轻化趋势。肾癌的危害极大,病死率高。近年来,影像学基础上联合肿瘤标志物检测可有效提高肾癌的诊断效能已获得临床认可,但对于肾癌的肿瘤标志物选择上仍有争议。

有研究发现,血清 MK 与多种肿瘤的发生及进展有关^[8]。本研究发现,经病理检测确诊的 67 例肾癌患者的血清 MK 水平显著高于 33 例良性病变患者,差异有统计学意义(P<0.05),与以往报道结果相符^[9]。通过绘制 ROC 曲线,当以 50 ng/L 作为血清 MK 的临界值时可获得最高的灵敏度与特异度(0.701、0.697)。MK 属于肝素结合性生长因子,正常状态下 MK 仅在胚胎期高表达,出生后 MK 会逐渐下降,成年后仅在肾脏和小肠上皮等部位表达,其他部位几乎不表达。当组织中 MK 水平到一定程度后,血清中也可检测到 MK 水平。而恶性肿瘤患者的血清 MK 水平会异常升高,考虑与其参与恶性肿瘤细胞的生长、增殖和分化等调节过程有关。动物实验发现^[10],基因靶向药物可有效抑制 MK 表达,促进肿瘤细胞凋亡。国外研究表明,血清 MK 可作为新的肿瘤标志物,且采用 ELISA 检测肿瘤患者血清 MK 具有较高的准确度^[11]。

有研究发现,肿瘤的进展与转移机制复杂,包括细胞间和细胞基质间黏附性减小、细胞基底膜和细胞外基质降解等,上述过程均需破坏组织原有细胞外网格结构,而 MMP 家族被证实参与上述过程^[12-13]。MMP-9 是细胞外基质降解过程的关键酶之一,正常情况下以酶原形式存在。而在恶性肿瘤患者中,由于细胞外基质的降解,大量 MMP-9 会异常激活,促使肿瘤细胞沿缺失基底膜向周围组织浸润。本研究发现,肾癌患者的血清 MK 水平显著高于良性病变患者(P<0.05)。绘制 ROC 曲线发现,当以 286 ng/L 作为血清 MMP-9 的临界值时可获得最高的灵敏度与特异度(0.731、0.636)。李金涛等^[14]研究也提示外周血 MMP-9 水平也可作为肾癌的有效生物学标记物。OGASAWARA 等^[15]研究发现,肾癌发生后会造成相关膜蛋白表达的下调,抑制细胞黏附因子 E-cadherin 的表达下降,并上调癌细胞侵袭迁移相关蛋白 MMP-9 表达,与肿瘤患者进展、迁移和侵袭中发挥重要作用。

本研究发现增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 平行试验诊断肾癌的灵敏度、特异度和准确度高于增强 CT 检测,差异有统计学意义(P<0.05),研究提示增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 检测可进一步提高肾癌的诊断效能,具有重要的临床价值。与白利杰等^[16]研究报道结果一致。但本研究中血清不同肿瘤标志物的联合检测对肾癌诊断效能的影响仍缺乏对照,对肿瘤标志物选择的优化则是后续研究的主要方向。

综上所述,增强 CT 联合血清 MK、MMP-9 检测诊断肾癌的临床价值高于增强 CT 检测,且检测便捷,适合临床推广。

参考文献

[1] 陈朝虎,姚志强,汉大黎,等. 局部进展性肾癌术后靶向治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤,2019,28(6):450-455.
 [2] ZAHOOR H, BARATA P C, JIA X, et al. Patterns, predictors and subsequent outcomes of disease progression in

- metastatic renal cell carcinoma patients treated with nivolumab[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):107-109.
- [3] POURVAZIRI A, PARAKH A, MOJTAHED A. Diagnostic performance of dual-energy CT and subtraction CT for renal lesion detection and characterization[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12):6559-6570.
- [4] 杨旦, 沈祥. 乳腺癌患者血清内中期因子表达及临床意义[J]. *河北医药*, 2015, 37(8):1174-1176.
- [5] 贾毅, 刘海义, 郭凯庆, 等. 中期因子在结直肠癌患者外周血中的表达及其临床意义[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(23):29-31.
- [6] 祝丽晶, 李芹芹, 刘强, 等. 血清基质金属蛋白酶-9 水平在非小细胞肺癌侵袭和转移中意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(2):165-166.
- [7] 阮祥林. 64 排 CT 在诊断肾透明细胞癌及术前分期中的应用价值[J]. *实用医学影像杂志*, 2019, 20(1):61-64.
- [8] 周坦, 缪丹丹, 杨芳, 等. MK 中期因子参与消化道肿瘤进展的研究现状[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(6):173-175.
- [9] 王腾春, 肖永双, 温儒民, 等. 血清中期因子在肾癌患者外周血中的表达及其临床意义[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(4):540-543.
- [10] 韩正杰, 张鹏, 孙卓, 等. shRNA 靶向抑制 MK 表达对 MDA-MB-231 细胞裸鼠体内成瘤能力的影响[J]. *徐州医学院学报*, 2016, 36(1):30-33.
- [11] JING X, CUI X, LIANG H, et al. Diagnostic accuracy of ELISA for detecting serum midkine in cancer patients [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):180511-180516.
- [12] TEIXEIRA L F S, PERON J P S, BELLINI M H, et al. Silencing of nuclear factor kappa b 1 gene expression inhibits colony formation, cell migration and invasion via the downregulation of interleukin 1 beta and matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(2):1143-1151.
- [13] GOBIN E, BAGWELL K, WAGNER J, et al. A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):581-584.
- [14] 李金涛, 李金凤. 基质金属蛋白酶-9 及金属蛋白酶组织抑制剂-1 在肾癌中的表达及临床意义[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(2):92-95.
- [15] OGASAWARA N, KUDO T, SATO M, et al. Reduction of membrane protein CRIM1 decreases E-cadherin and increases claudin-1 and MMPs, enhancing the migration and invasion of renal carcinoma cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(4):604-611.
- [16] 白利杰, 黄江, 沈美铖. 增强 CT 扫描联合肿瘤标志物检测在诊断肾癌中的临床价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2018, 16(4):101-103.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-10-20)

(上接第 3468 页)

续发展;(4)在农村乡镇,利用各类载体拓宽无偿献血科普知识视野,提高农村居民对输血感染疾病的知晓率,保障血液质量安全。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. 献血者健康检查要求:GB18467-2011 [S]. 北京:中国标准出版社,2011.
- [2] 何辉. 韶关市无偿献血者 HBsAg、抗-HCV、抗-HIV、抗-TP 检测结果分析[J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2019, 42(1):56-58.
- [3] 卢艳, 谭艳阳. 2011—2013 年株洲地区无偿献血者血液中传染性标志物检测结果分析[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2014, 11(2):82-84.
- [4] 李新建. 安阳市 2009—2013 年血液报废情况分析对策[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(9):1197-1199.
- [5] 孙绍秋, 张国强, 常在娟, 等. 唐山地区 1 197 份无偿献血者血液传染性标志物检测结果分析[J]. *临床输血与检验*, 2016, 18(2):124-126.
- [6] 丁卫平, 李晶. 2009—2014 年宝鸡地区不同人群无偿献血者血液检测结果分析[J]. *临床血液学杂志(输血与检验版)*, 2016, 29(5):823-825.
- [7] 国杰, 张婷, 桂萍, 等. 北京某医院 2012—2016 年无偿献血者血液感染性指标检测结果分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(9):964-981.
- [8] 赵会霞, 韩丽, 王倩倩. 青岛地区 2006—2015 年不同年龄段献血者血液检测不合格情况分析[J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(9):1046-1048.
- [9] 褚晓凌, 涂东晋, 刘少娟, 等. 福州地区全血献血者感染性指标检测不合格人群特征分析[J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(8):868-871.
- [10] 田庆华, 崔学军. 2006—2011 年张家口地区无偿献血者血液检测结果分析[J]. *临床输血与检验*, 2013, 15(2):166-167.
- [11] 黄璐, 聂湘辉, 刘丽华. 河源市无偿献血者人群结构特征与血液检测结果分析[J]. *广州医药*, 2015, 46(6):77-80.
- [12] 杨思佳, 刘瑾红, 佟雪莲, 等. 北京市通州区不同人群无偿献血血液检测结果分析[J]. *实用预防医学*, 2015, 22(12):1475-1476.
- [13] 郑旭焱. 泸州市 2010—2016 年无偿献血者血液检测结果分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(16):2431-2434.

(收稿日期:2020-03-15 修回日期:2020-11-04)