

· 论 著 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 03. 020

## 血清 $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 检测对分化型甲状腺癌的诊断价值

王晔龙, 于海文

上海市嘉定区南翔医院普外科, 上海 201802

**摘要:**目的 观察血清  $\beta$ -Klotho、成纤维生长因子 19(FGF-19)和成纤维生长因子受体 4(FGFR-4)检测对分化型甲状腺癌的辅助诊断价值。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在该院确诊为分化型甲状腺癌患者 98 例纳入甲状腺癌组;选择同期该院收治的甲状腺良性肿瘤患者 36 例纳入良性病变组。观察两组血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平,探讨血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平与临床指标的关系,以及其对甲状腺癌的诊断效能和各指标之间的相关性。结果 入院时甲状腺癌组血清  $\beta$ -Klotho 水平明显低于良性病变组 ( $P < 0.05$ ),而血清 FGF-19 和 FGFR-4 水平明显高于良性病变组 ( $P < 0.05$ )。术后,两组血清  $\beta$ -Klotho 水平较入院时明显升高 ( $P < 0.05$ ),而血清 FGF-19 和 FGFR-4 水平较入院时明显降低 ( $P < 0.05$ )。术后两组血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平在淋巴结转移、浸润深度和 TNM 分期方面比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),在年龄、性别、分化程度、组织类型和肿瘤最大径方面比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 检测对甲状腺癌具有较高的辅助诊断效能,联合检测的灵敏度为 80.6%,特异度为 97.2%,曲线下面积(0.944)明显高于  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 单独检测 ( $Z = 3.307, 3.953, 4.477, P < 0.05$ )。甲状腺癌患者血清  $\beta$ -Klotho 水平与 FGF-19 和 FGFR-4 水平呈负相关 ( $r = -0.732, -0.648, P < 0.05$ ),而血清 FGF-19 水平与 FGFR-4 水平呈正相关 ( $r = 0.816, P < 0.05$ )。结论  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 参与了甲状腺癌的发病过程,联合检测有助于提高对甲状腺癌的辅助诊断效能。

**关键词:**  $\beta$ -Klotho; 成纤维生长因子 19; 成纤维生长因子受体 4; 分化型甲状腺癌

中图分类号: R736.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)03-0374-05

### Diagnostic value of serum $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 detection in differentiated thyroid cancer

WANG Yelong, YU Haiwen

Department of General Surgery, Shanghai Jiading District Nanxiang Hospital, Shanghai 201802, China

**Abstract: Objective** To observe the auxiliary diagnostic value of serum  $\beta$ -Klotho, fibroblast growth factor 19 (FGF-19) and fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR-4) detection in differentiated thyroid cancer. **Methods** A total of 98 patients with differentiated thyroid cancer diagnosed in Shanghai Jiading District Nanxiang Hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the thyroid cancer group, 36 patients with benign thyroid tumors in the hospital during the same period were selected as the benign lesion group. The levels of serum  $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 were observed in the two groups, the relation was observed between the serum  $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 levels and clinical indicators, the diagnostic efficacy of those indicators was observed in diagnosis of thyroid cancer, and the correlation analysis was also observed among each indicator. **Results** At admission, the level of serum  $\beta$ -Klotho in the thyroid cancer group was significantly lower than that in the benign lesion group ( $P < 0.05$ ), while the levels of serum FGF-19 and FGFR-4 were significantly higher than those in the benign lesion group ( $P < 0.05$ ). After surgery, the level of serum  $\beta$ -Klotho in both groups was significantly higher than that at admission ( $P < 0.05$ ), while the levels of serum FGF-19 and FGFR-4 were significantly lower than those at admission ( $P < 0.05$ ). The levels of serum  $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 had no significantly difference between the two groups after surgery ( $P > 0.05$ ). The serum  $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 levels were significantly different from lymph node metastasis, depth of invasion and TNM stage ( $P < 0.05$ ), but not significantly different from age, gender, degree of differentiation, tissue type and maximum tumor diameter ( $P > 0.05$ ). The levels of serum  $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 had high auxiliary diagnostic efficacy in the diagnosis of thyroid cancer, the sensitivity of combined detection was 80.6%, the specificity was 97.2%, and the AUC was 0.944, which was significantly higher than that of the single detection of  $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 ( $Z = 3.307, 3.953, 4.477, P < 0.05$ ). The serum

**作者简介:** 王晔龙, 男, 主治医师, 主要从事甲状腺疾病的诊断和治疗研究。

$\beta$ -Klotho level in patients with thyroid cancer was negatively correlated with FGF-19 and FGFR-4 ( $r = -0.732, -0.648, P < 0.05$ ), while serum FGF-19 level was positively correlated with FGFR-4 ( $r = 0.816, P < 0.05$ ). **Conclusion**  $\beta$ -Klotho, FGF-19 and FGFR-4 are involved in the pathogenesis of thyroid cancer, and the combined detection can help to improve the auxiliary diagnostic efficiency of thyroid cancer.

**Key words:**  $\beta$ -Klotho; fibroblast growth factor 19; fibroblast growth factor receptor 4; differentiated thyroid cancer

分化型甲状腺癌占甲状腺癌的 90% 以上,由甲状腺滤泡状上皮细胞恶化而来,多数患者预后较好,恶性程度低。但由于分化型甲状腺癌起病较为隐匿,临床表现不典型,影像学特征与甲状腺良性病变常常具有交叉性,导致存在一定的漏诊和误诊<sup>[1]</sup>。近年来,甲状腺相关的实验室指标在诊断甲状腺癌方面已经成了研究热点。 $\beta$ -Klotho 为编码单程跨膜蛋白,主要在肝脏、胰腺和脂肪组织中表达,近些年发现在甲状腺癌的组织 and 细胞中表达,是成纤维生长因子(FGFs)及其受体(FGFRs)的重要辅助因子,在肿瘤细胞增殖、血管形成和组织分化中具有重要作用,FGF/FGFRs 信号通路几乎参与了所有恶性肿瘤的发生发展<sup>[2-3]</sup>。本组研究通过检测甲状腺癌患者血清  $\beta$ -Klotho、成纤维生长因子 19(FGF-19)和成纤维生长因子受体 4(FGFR-4)水平,观察其在分化型甲状腺癌的辅助诊断价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在本院确诊为分化型甲状腺癌患者 98 例纳入甲状腺癌组。其中男 39 例,女 59 例;年龄 22~59 岁,平均(41.82±8.27)岁;病程 1~24 个月,平均(3.23±1.03)个月;分化类型:低分化 27 例,中高分化 71 例;组织类型:乳头状癌 65 例,滤泡状癌 33 例;肿瘤分期:Ⅰ期 28 例,Ⅱ期 27 例,Ⅲ期 32 例和Ⅳ期 11 例。选择同期本院收治的甲状腺良性肿瘤患者 36 例纳入良性病变组,其中男 13 例,女 23 例;年龄 23~59 岁,平均(41.18±7.38)岁;病程 2~24 个月,平均(3.51±1.13)个月;病理类型:局灶性亚急性甲状腺炎 6 例,甲状腺腺瘤 17 例,局灶性桥本甲状腺炎 8 例,结节性甲状腺肿 5 例。两组年龄、性别和病程等基线资料比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:入组资料完整;经病理确诊;依从性好。排除标准:合并其他部位的肿瘤;术前行放疗、化疗和免疫治疗;合并肺结核、肝炎、肺炎等急性慢性感染性疾病;合并高血压、冠心病和糖尿病等慢性疾病;孕妇和哺乳期女性;智力障碍和精神性疾病。所有患者或家属签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液标本保存和指标检测** 两组受试者入组后和手术后 1 周抽取肘静脉空腹血液标本 5 mL,放置于抗凝管中,采用 3 000 r/min 速度进行离心,时间

约 10 min,取上清液放置于 -70 °C 的冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验测定血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平,试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司。

**1.2.2 观察指标** 观察两组治疗前后血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平,探讨血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平与临床指标的关系,以及其对甲状腺癌的诊断效能和各指标间的相关性。

**1.3 统计学处理** 所有数据收集在 Excel 表中,采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析。对于正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,独立因素的两组比较采用  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。根据是否发生甲状腺癌进行二元 Logistic 分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平对辅助诊断甲状腺癌的效能。指标之间的相关性分析采用 Pearson 相关。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平比较** 入院时,甲状腺癌组血清  $\beta$ -Klotho 水平明显低于良性病变组,而血清 FGF-19 和 FGFR-4 水平明显高于良性病变组( $P < 0.05$ )。术后,两组血清  $\beta$ -Klotho 水平较入院时明显升高,而血清 FGF-19 和 FGFR-4 水平较入院时明显降低( $P < 0.05$ )。术后两组血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 临床指标与血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平的关系** 血清  $\beta$ -Klotho 水平在有淋巴结转移、浸润深度 T3+T4 和Ⅲ+Ⅳ期患者中明显低于无淋巴结转移、浸润深度 T1+T2 和Ⅰ+Ⅱ期患者( $P < 0.05$ ),而血清 FGF-19 和 FGFR-4 水平在有淋巴结转移、浸润深度 T3+T4 和Ⅲ+Ⅳ期患者中明显高于无淋巴结转移、浸润深度 T1+T2 和Ⅰ+Ⅱ期患者( $P < 0.05$ )。血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平在年龄、性别、分化程度、组织类型和肿瘤最大径方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 检测对甲状腺癌的诊断效能** 以甲状腺良性病变为对照,血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 对甲状腺癌具有较高的辅助诊断效能,甲状腺疾病根据是否为甲状腺癌进行二元 Logistic 回归分析,得方程  $Y = -1.43 \times$

$X_{\beta\text{-Klotho}} + 0.05 \times X_{\text{FGF-19}} + 0.17 \times X_{\text{FGFR-4}} - 1.54$ , 联合检测的灵敏度为 80.6%, 特异度为 97.2%, 曲线下面积(AUC)为 0.944, 明显高于  $\beta\text{-Klotho}$ 、FGF-19 和 FGFR-4 单独检测 ( $Z = 3.307, 3.953, 4.477, P < 0.05$ ); 而 3 个指标单独检测诊断甲状腺癌的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3、图 1。

表 1 两组治疗前后血清  $\beta\text{-Klotho}$ 、FGF-19 和 FGFR-4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | $\beta\text{-Klotho}$ (pg/L) |                        | FGF-19(pg/mL) |                          | FGFR-4(ng/mL) |                         |
|-------|----|------------------------------|------------------------|---------------|--------------------------|---------------|-------------------------|
|       |    | 入院时                          | 术后                     | 入院时           | 术后                       | 入院时           | 术后                      |
| 甲状腺癌组 | 98 | 4.62±1.12                    | 7.82±1.52 <sup>a</sup> | 155.44±36.09  | 89.75±14.25 <sup>a</sup> | 30.91±8.75    | 15.28±3.28 <sup>a</sup> |
| 良性病变组 | 36 | 6.14±1.42                    | 7.95±1.47 <sup>a</sup> | 107.23±36.67  | 85.28±15.36 <sup>a</sup> | 22.88±7.17    | 15.92±4.11 <sup>a</sup> |
| t     |    | 6.483                        | 0.443                  | 6.773         | 1.576                    | 4.927         | 0.933                   |
| P     |    | <0.001                       | 0.659                  | <0.001        | 0.117                    | <0.001        | 0.353                   |

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 临床指标与血清  $\beta\text{-Klotho}$ 、FGF-19 和 FGFR-4 水平的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 临床指标      | n  | $\beta\text{-Klotho}$ (pg/L) |               | FGF-19(pg/mL) |               | FGFR-4(ng/mL) |               |
|-----------|----|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|           |    | 水平                           | t/P           | 水平            | t/P           | 水平            | t/P           |
| 年龄(岁)     |    |                              | 0.216/0.829   |               | 0.237/0.813   |               | 0.204/0.839   |
| <45       | 40 | 4.65±0.98                    |               | 154.39±31.61  |               | 30.69±7.67    |               |
| ≥45       | 58 | 4.60±1.22                    |               | 156.16±39.14  |               | 31.06±9.49    |               |
| 性别        |    |                              | 0.061/0.951   |               | 0.037/0.971   |               | 0.040/0.968   |
| 男         | 39 | 4.62±0.98                    |               | 155.27±31.52  |               | 30.86±7.69    |               |
| 女         | 59 | 4.61±1.22                    |               | 155.55±39.08  |               | 30.94±9.45    |               |
| 分化程度      |    |                              | 0.804/0.423   |               | 0.557/0.579   |               | 0.459/0.647   |
| 中/高分化     | 71 | 4.67±1.11                    |               | 154.18±35.27  |               | 30.66±8.50    |               |
| 低分化       | 27 | 4.47±1.16                    |               | 158.74±38.66  |               | 31.57±9.52    |               |
| 组织类型      |    |                              | 1.715/0.090   |               | 1.725/0.088   |               | 1.575/0.119   |
| 乳头状癌      | 65 | 4.75±1.10                    |               | 151.00±34.02  |               | 29.92±8.23    |               |
| 滤泡状癌      | 33 | 4.35±1.14                    |               | 164.18±38.92  |               | 32.85±9.54    |               |
| 肿瘤最大径(cm) |    |                              | 0.031/0.975   |               | 0.124/0.902   |               | 0.087/0.931   |
| <4        | 35 | 4.61±1.03                    |               | 156.04±32.62  |               | 31.01±8.01    |               |
| ≥4        | 63 | 4.62±1.18                    |               | 155.10±38.13  |               | 30.85±9.20    |               |
| 淋巴结转移     |    |                              | 11.424/<0.001 |               | 11.664/<0.001 |               | 11.937/<0.001 |
| 有         | 69 | 4.07±0.75                    |               | 173.26±24.98  |               | 35.00±6.57    |               |
| 无         | 29 | 5.92±0.69                    |               | 113.03±18.73  |               | 21.16±4.57    |               |
| 浸润深度      |    |                              | 11.473/<0.001 |               | 11.438/<0.001 |               | 13.009/<0.001 |
| T1+T2     | 49 | 5.47±0.78                    |               | 128.17±23.69  |               | 23.95±4.92    |               |
| T3+T4     | 49 | 3.77±0.69                    |               | 182.71±23.52  |               | 37.86±5.64    |               |
| TNM分期     |    |                              | 11.237/<0.001 |               | 11.171/<0.001 |               | 13.340/<0.001 |
| I+II期     | 55 | 5.36±0.79                    |               | 131.57±24.39  |               | 24.70±5.12    |               |
| III+IV期   | 43 | 3.66±0.67                    |               | 185.97±23.30  |               | 38.84±5.32    |               |

表 3 血清  $\beta\text{-Klotho}$ 、FGF-19 和 FGFR-4 检测对甲状腺癌的诊断效能

| 指标  | 截断值          | 灵敏度(%) | 特异度(%) | AUC   | 95%CI       |
|---|--------------|--------|--------|-------|-------------|
| $\beta\text{-Klotho}$                                 | 5.50 pg/L    | 82.7   | 75.0   | 0.808 | 0.731~0.871 |
| FGF-19  | 152.41 pg/mL | 59.2   | 94.4   | 0.823 | 0.747~0.883 |
| FGFR-4  | 25.54 ng/mL  | 72.4   | 77.8   | 0.764 | 0.683~0.833 |
| $\beta\text{-Klotho} + \text{FGF-19} + \text{FGFR-4}$ | —            | 80.6   | 97.2   | 0.944 | 0.891~0.976 |

注: —表示无数据。

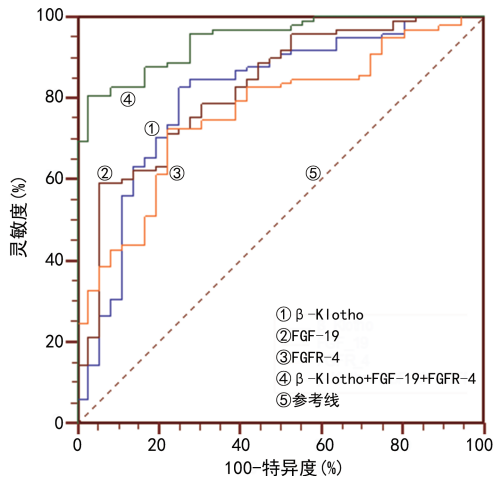


图 1 血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 检测诊断甲状腺癌的 ROC 曲线

**2.4 甲状腺癌患者血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 水平之间的相关性分析** 甲状腺癌患者血清  $\beta$ -Klotho 水平与 FGF-19 和 FGFR-4 水平呈负相关 ( $r = -0.732, -0.648, P < 0.05$ ), 而血清 FGF-19 水平与 FGFR-4 水平呈正相关 ( $r = 0.816, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

分化型甲状腺癌早期由于缺乏特异性的症状, 尤其与甲状腺良性疾病难以鉴别, 主要行辅助检查, 如 B 超、CT 和活体组织检查等。B 超和 CT 缺乏特异性, 活体组织检查具有创伤, 患者的依从性较差。对血液标本进行检测具有微创、可以重复、价格低廉和依从性好等优势, 并且血清学指标在出现轻度症状前 3~6 个月开始已经出现异常, 故血清学指标成为肿瘤早期诊断的重要方法之一。

本组研究显示甲状腺癌组血清  $\beta$ -Klotho 水平明显低于良性病变组, 术后血清  $\beta$ -Klotho 水平较入院时明显升高, 说明血清  $\beta$ -Klotho 来源可能与甲状腺癌有关。 $\beta$ -Klotho 为 FGFR-4 与 FGF-19 高亲和力结合和活性所必需的共同受体<sup>[4]</sup>, 尽管  $\alpha$ -Klotho 被认为是一种通用的肿瘤抑制因子<sup>[5]</sup>, 但  $\beta$ -Klotho 的致癌作用仍不清楚。有研究表明,  $\alpha$ -Klotho 在多种恶性肿瘤(包括乳腺癌、胰腺癌、肺癌、结直肠癌和胃癌等)中表现为抑制因子, 并认为可以作为肿瘤预后的指标<sup>[5]</sup>。关于  $\beta$ -Klotho 在癌症发展中的作用知之甚少, 在不同肿瘤中的表达具有一定差异: 在前列腺癌细胞中  $\beta$ -Klotho 表达水平明显高于正常细胞, 并且沉默  $\beta$ -Klotho 基因能够抑制细胞增殖<sup>[6]</sup>; 而在肝癌的研究中与正常肝细胞比较  $\beta$ -Klotho 表达水平明显降低, 发现诱导肝癌细胞  $\beta$ -Klotho 高表达能够明显抑制细胞增殖<sup>[7]</sup>。同时发现血清  $\beta$ -Klotho 水平在有淋巴结转移、浸润深度 T3+T4 和 III+IV 期患者中明显低于无淋巴结转移、浸润深度 T1+T2 和 I+II 期患者, 说明血清  $\beta$ -Klotho 水平与甲状腺癌的预后有一定的联系。有研究显示头颈部鳞状细胞癌患者 Klotho 基因表达水平与患者的中位生存期呈正相关, 认为 Klotho 基

因低表达和 DNA 高甲基化是患者预后不良的潜在标志物<sup>[8]</sup>。本组研究显示, 血清  $\beta$ -Klotho 为 5.5 pg/L 时, 其诊断甲状腺癌的灵敏度为 82.7%, 特异度为 75.0%, AUC 为 0.808, 说明血清  $\beta$ -Klotho 检测在诊断甲状腺癌时具有较高的辅助诊断效能。

本组研究发现, 血清 FGF-19 水平在甲状腺癌组明显高于良性病变组, 术后血清 FGF-19 水平较治疗前明显降低, 说明血清 FGF-19 水平与甲状腺癌具有一定的联系。FGF-19 不仅在正常生理条件下对代谢具有重要作用, 而且在癌症的发生、发展中具有明显促进作用, 在体外实验中转染 FGF-19 能够促进肝癌细胞的增殖和迁移能力, 并且抑制肝癌细胞的凋亡<sup>[9]</sup>; 在另一项实验中阻断 FGF-19 的表达可以抑制结肠癌细胞的生长<sup>[10]</sup>。本组研究显示血清 FGF-19 水平在有淋巴结转移、浸润深度 T3+T4 和 III+IV 期患者中明显高于无淋巴结转移、浸润深度 T1+T2 和 I+II 期患者, 说明血清 FGF-19 与甲状腺癌的预后相关, 与文献<sup>[11]</sup>报道的结果类似; FGF-19 在分化型甲状腺癌组织中的表达水平明显高于正常组织, 并发现 FGF-19 过表达与 TNM 高分期、甲状腺外浸润、淋巴结转移和远处转移具有明显的关系, 并且通过敲除 FGF-19 的表达可以抑制甲状腺癌细胞的侵袭和转移。本组研究还显示, 当血清 FGF-19 为 152.41 pg/mL 时对诊断分化型甲状腺癌具有较高的诊断效能, 其灵敏度为 59.2%, 特异度为 94.4%, AUC 为 0.823, 说明血清 FGF-19 检测在诊断甲状腺癌时具有较高的辅助诊断效能。

本组研究发现甲状腺癌患者血清 FGFR-4 水平明显高于甲状腺良性病变组, 术后血清 FGFR-4 水平较入院时明显降低, 说明 FGFR-4 的表达水平与甲状腺癌具有关联。FGFR-4 是 FGF-19 的主要同源性受体, FGFR-4 在多种肿瘤(结肠癌、前列腺癌、鳞状细胞癌和肺癌等)中出现过表达<sup>[12]</sup>, 通过激活细胞外调节蛋白激酶导致肿瘤细胞的增殖。在甲状腺癌中关于 FGFR-4 的研究仍较少。在甲状腺正常组织和肿瘤组织中均有 FGFR-4 的表达, 在侵袭性甲状腺癌中表达最为明显, 其表达水平与甲状腺癌的恶性程度呈正相关, 转染 FGFR-4 的肿瘤细胞能够促进其的增殖和侵袭能力, 采用 FGFR-4 抑制剂能够抑制内源性受体的表达, 明显抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[13]</sup>。本组研究还发现血清 FGFR-4 高表达与淋巴结转移、肿瘤浸润深度和肿瘤分期具有有关, 说明血清 FGFR-4 高表达与甲状腺癌的预后有一定的关系。本组研究显示, 血清 FGFR-4 为 25.54 ng/mL 时, 其诊断甲状腺癌的灵敏度为 72.4%, 特异度为 77.8%, AUC 为 0.764, 说明血清 FGF-19 检测对甲状腺癌具有较高的辅助诊断效能。本组研究还发现血清  $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 联合检测对甲状腺癌具有更高的诊断效能, 明显高于单个指标的检测, 其灵敏度为 80.6%, 特异度

为 97.2%，说明 3 个指标在诊断甲状腺癌时具有一定的互补性。进一步相关性分析发现，甲状腺癌患者血清  $\beta$ -Klotho 水平与 FGF-19 和 FGFR-4 呈负相关，而血清 FGF-19 水平与 FGFR-4 呈正相关。现已知 FGF-19-FGFR-4 信号通路在恶性肿瘤细胞分化、迁移和增殖中具有重要作用<sup>[14]</sup>，而  $\beta$ -Klotho 对这个信号系统具有明显的调节作用。

总之， $\beta$ -Klotho、FGF-19 和 FGFR-4 参与了甲状腺癌的发病过程，联合检测有助于提高对甲状腺癌的辅助诊断效能。

### 参考文献

- [1] XU Y, WU D, WU W, et al. Diagnostic value of cytology, thyroglobulin, and combination of them in fine-needle aspiration of metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(45): e17859.
- [2] MAKOTO K O. The Klotho proteins in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 27-44.
- [3] MAKOTO K O. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(1): 15-21.
- [4] HULTMAN K, SCARLETT J M, BAQUERO A F, et al. The central fibroblast growth factor receptor/beta klotho system: comprehensive mapping in *Mus musculus* and comparisons to nonhuman primate and human samples using an automated in situ hybridization platform [J]. *J Comp Neurol*, 2019, 527(12): 2069-2085.
- [5] RUBINEK T, WOLF I. The role of Alpha-Klotho as a universal tumor suppressor[J]. *Vitam Horm*, 2016, 101: 197-214.
- [6] FENG S, DAKHOVA O, CREIGHTON C J, et al. Endocrine fibroblast growth factor FGF19 promotes prostate cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(8): 2551-2562.
- [7] YE X, GUO Y, ZHANG Q, et al.  $\beta$ -Klotho suppresses tumor growth in hepatocellular carcinoma by regulating Akt/GSK-3 $\beta$ /cyclin D1 signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55615.
- [8] 姚弘毅, 周兆文, 王森, 等. DNA 甲基化介导的 Klotho 基因表达沉默在头颈部鳞状细胞癌患者预后研究中的价值 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(9): 1761-1763.
- [9] MIURA S, MITSUHASHI N, SHIMIZU H, et al. Fibroblast growth factor 19 expression correlates with tumor progression and poorer prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC cancer*, 2012, 12(1): 56.
- [10] PAI R, DUNLAP D, QING J, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 19 reduces tumor growth by modulating beta-catenin signaling [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5086-5095.
- [11] ZHANG X, WANG Z, TIAN L, et al. Increased expression of FGF19 contributes to tumor progression and cell motility of human thyroid cancer [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154(1): 52-58.
- [12] LIN B C, DESNOYERS L R. FGF19 and cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 728: 183-194.
- [13] MOTYLEWSKA E, STEPIEN T, BORKOWSKA M, et al. Alteration in the serum concentrations of FGF19, FGFR4 and betaKlotho in patients with thyroid cancer [J]. *Cytokine*, 2018, 105: 32-36.
- [14] SHI S Y, LU Y W, RICHARDSON J, et al. A systematic dissection of sequence elements determining beta-Klotho and FGF interaction and signaling [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11045.

(收稿日期: 2022-05-14 修回日期: 2022-10-23)

(上接第 373 页)

- [9] KAPLAN M, RENBAUM P, HAMMERMAN C, et al. Heme oxygenase-1 promoter polymorphisms and neonatal jaundice [J]. *Neonatology*, 2014, 106(4): 323-329.
- [10] 刘慧苹, 蒋峰原, 宋忠瑞, 等. 振幅整合脑电图评分、血清血红素氧化酶-1 水平对早产儿脑损伤的早期预测价值 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(22): 3256-3259.
- [11] 汪隐蛟. 脑红蛋白在缺血缺氧性脑损伤中保护机制的研究进展 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2015, 20(3): 142-144.
- [12] 钊岩, 李国华, 王杰, 等. 血糖和糖化血红蛋白对缺血性脑损伤的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(3): 300-304.
- [13] 张丰, 倪海滨, 吕汪涸, 等. 血红蛋白在评估创伤性脑损伤患者预后中的临床意义 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(5): 534-536.
- [14] ALVES J L, MENDES J, LEITAO R, et al. A multi-staged neuropeptide response to traumatic brain injury [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2022, 48(1): 507-517.
- [15] 杨维秀, 任雪梅, 金帮松, 等. 小儿推拿配合茵陈蒿汤联合短时多次蓝光照射对新生儿黄疸患儿肝功能、心肌酶谱及神经功能的影响 [J]. *饮食保健*, 2021(33): 88-89.
- [16] POPOVITZ J, MYSORE S P, ADWANIKAR H. Neural markers of vulnerability to anxiety outcomes after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(8): 1006-1022.
- [17] CAO S, LI M, SUN Y, et al. Intermittent fasting enhances hippocampal NPY expression to promote neurogenesis after traumatic brain injury [J]. *Nutrition*, 2022, 97: 111621.

(收稿日期: 2022-05-13 修回日期: 2022-09-18)