

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.010

文章编号: 1005-8982 (2019) 24-0054-06

甲状腺功能测定在甲状腺癌诊断中的作用

何静妮¹, 田忠¹, 郑黎强², 岳阳阳², 刘源¹, 姚旭¹

(1. 中国医科大学附属盛京医院滑翔院区 普通外科, 辽宁 沈阳 110023; 2. 中国医科大学附属盛京医院 信息科, 辽宁 沈阳 110022)

摘要: 目的 评估甲状腺手术患者的甲状腺功能指标和超声检查, 预测其与甲状腺癌的关系, 以期寻求更好的术前诊断方法。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月—2015 年 12 月在中国医科大学附属盛京医院行甲状腺手术的患者, 分析患者术前的甲状腺功能、彩色 B 超, 结合性别、年龄及最终病理结果, 评估正常范围内的甲状腺功能指标对甲状腺癌的预测水平。**结果** 最终纳入 908 例患者。其中, 恶性结节患者 244 例, 良性结节患者 664 例。患者性别构成、甲状腺素 (T_4) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而年龄、血清促甲状腺激素 (TSH) 水平、三碘甲状腺原氨酸 (T_3)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 阳性率及甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。将 TSH、 T_3 水平四等分, 随着 TSH 水平上升, T_3 水平降低, 患者恶性率增加 ($P < 0.05$)。血清 TSH 在 2 个水平较高的四分位区间比最低水平的四分位区间患者患恶性肿瘤的风险更大 [$OR=2.410$ (95% CI: 1.552, 3.743)]、 $[OR=2.508$ (95% CI: 1.613, 3.899)]。甲状腺癌的患病风险与血清 TSH 呈正比。而 T_3 在 2 个相对较低水平的第 2 和第 4 四分位区间比最高水平的四分位区间患恶性肿瘤的风险高 [$OR=2.410$ (95% CI: 1.552, 3.743)]、 $[OR=2.508$ (95% CI: 1.613, 3.899)]。绘制受试者工作特征曲线, 测得临界值 $TSH=1.4861 \mu IU/ml$, $T_3=4.94 pmol/L$ 。诊断实验中, T_3 分别联合 TSH、TPOAb 及 TgAb, TSH 分别联合 TPOAb、TgAb 的特异性较高。**结论** 甲状腺功能参数可作为一种可靠的甲状腺乳头状癌的辅助诊断指标。

关键词: 甲状腺肿瘤; 促甲状腺激素; 甲状腺素; 三碘甲状腺原氨酸

中图分类号: R736.1

文献标识码: A

Diagnostic value of thyroid function parameters in thyroid cancer

Jing-ni He¹, Zhong Tian¹, Li-qiang Zheng², Yang-yang Yue², Yuan Liu¹, Xu Yao¹

(1. Department of General Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110023, China; 2. Department of Information, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110022, China)

Abstract: Objective To evaluate the thyroid function associated with the ultrasound parameters among thyroid malignancy patients and to seek for a better measure of preoperative diagnosis. **Methods** Patients undergoing thyroid operation from January 2015 to December 2015 at a single hospital were enrolled for the research. The preoperative thyroid function, color Doppler ultrasound, combined with gender, age and final pathological results were used to evaluate the normal range of thyroid function indicators for the prediction of

收稿日期: 2019-06-29

[通信作者] 田忠, E-mail: tianz@sj-hospital.org; Tel: 13304025949

thyroid cancer. **Results** Totally 908 patients were included. Among them, 244 were malignant and 664 benign. There was no significant difference in sex composition and thyroxine (T₄) ($P > 0.05$); there were significant differences in age, TSH level, TPOAb and TGAb ($P < 0.05$); with the increase of TSH, T₃ decreased and the malignant rate increased ($P < 0.05$); patients with serum TSH in the two higher quartile ranges were at higher risk of malignancy than those in the lowest quartile range [$\hat{OR} = 2.410$ (95% CI: 1.552, 3.743)], [$\hat{OR} = 2.508$ (95% CI: 1.613, 3.899)]. The risk of thyroid cancer was positively correlated with serum TSH. However, T₃ is at a higher risk of malignancy in the second and fourth quartiles of two relatively lower concentrations [$\hat{OR} = 2.410$ (95% CI: 1.552, 3.743)], [$\hat{OR} = 2.508$ (95% CI: 1.613, 3.899)]. The critical values TSH = 1.4861 μ IU/ml, T₃ = 4.94 pmol/L were measured. In the diagnosis experiment, T₃ combined with TSH, TPOAb and TGAb respectively, TSH combined with TPOAb and TGAb respectively have high specificity. **Conclusions** The parameters of thyroid function might be helpful to predictive of thyroid papillary carcinoma as a dependent factor.

Keywords: thyroid neoplasms; thyrotropin; thyroxine; triiodothyronine

近年来,我国甲状腺癌的发病率呈逐年升高趋势,位列各类癌症发病率的第7位^[1]。提高术前诊断率,规避不必要的甲状腺手术仍是目前面临的问题。有研究证实,促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)可能与甲状腺肿瘤的发生有关,当TSH水平位于正常值上限或高于上限时,TSH可能作为甲状腺癌的危险因素^[2-3]。笔者回顾性研究接受甲状腺手术治疗的术前甲状腺功能水平,结合性别、年龄、超声资料及最终病理结果,评估甲状腺功能参数对甲状腺癌的预测水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2015年1月—2015年12月在中国医科大学附属盛京医院行甲状腺手术的908例患者。其中,恶性结节者244例,良性结节者664例。排除标准:甲状腺功能检查和超声检查结果不是来自本院(保证资料来源的测量方法和水平一致);缺失甲状腺功能检查或超声资料;病理证实为非乳头状甲状腺癌(在笔者数据库中,只有24例患者为其他类型的甲状腺癌,故排除);术前甲状腺功能检查提示甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症;长期激素治疗;合并有严重的慢性疾病,如肾衰竭、肝病或心脏病;妊娠或哺乳期妇女。

1.2 方法

上午采集空腹血样,测定血清TSH、三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T₃)、甲状腺素(Thyroxine,

T₄)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)及甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)。根据医院化验标准:TSH正常值0.3 ~ 4.8 μ IU/ml, T₃正常值2.63 ~ 5.71 pmol/L, T₄ 9.01 ~ 19.05 pmol/L, TPOAb > 5.61 IU/ml为阳性, TgAb > 4.11 IU/ml为阳性。超声资料收集来自医院三维超声仪。收集结节的囊实性、回声、边缘、钙化及结节数目。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。计数资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验;绘制ROC曲线,影响因素分析用多因素Logistic回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳头状癌与良性肿瘤患者一般资料比较

乳头状癌与良性肿瘤患者性别构成、T₄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而年龄、TSH、T₃、TPOAb阳性率及TgAb阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。乳头状癌与良性肿瘤患者在实性结节、低回声、边界模糊、微钙化的超声特征比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血清TSH和T₃水平与患者恶性率的关系

依据四分位间距法将血清TSH水平四等分为4个区间,Q1组<0.92 μ IU/ml, Q2组0.92 ~ <1.47 μ IU/ml, Q3组1.47 ~ <2.17 μ IU/ml, Q4组 $\geq$ 2.17 μ IU/ml。

表 1 乳头状癌与良性肿瘤患者一般资料比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	TSH/(μ IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	T ₃ /(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	T ₄ /(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)
乳头状癌	244	44.68 $\pm$ 12.64	51/93	1.87 $\pm$ 0.97	4.56 $\pm$ 0.51	13.21 $\pm$ 1.51
良性肿瘤	664	51.12 $\pm$ 11.95	149/515	1.58 $\pm$ 0.96	4.66 $\pm$ 0.52	13.28 $\pm$ 1.65
t/ χ^2 值		7.085	0.036	-4.005	2.453	0.600
P 值		0.000	0.850	0.000	0.014	0.548

组别	n	TPOAb 阳性率 /%	TgAb 阳性率 /%	实性结节 /%	低回声 /%	边界模糊 /%	微钙化 /%
乳头状癌	244	27.9	42.6	96.7	88.1	66	48
良性肿瘤	664	11.1	20.9	52.1	26.7	20.5	6.5
χ^2 趋势值		37.829	42.826	154.321	274.705	167.842	211.443
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

4 组患者恶性率分别为 17.18%、22.67%、33.33% 及 34.22% (见图 1A)。患者恶性率随 TSH 水平升高而增加 ($\chi^2_{趋势}=23.968, P=0.000$); Q2 组与 Q1 组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); Q3、Q4 组与 Q1 组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) (见表 2)。

将 T₃ 按同样的方法分为 4 个区间, Q1 组 ≥ 5.03 pmol/L; Q2 组 $4.67 \sim <5.03$ pmol/L; Q3 组 $4.27 \sim <4.67$ pmol/L; Q4 组 <4.27 pmol/L (见图 1B)。4 组恶性率分别为 21.15%、30.53%、24.67% 及 31.14%。患者恶性率随着 T₃ 水平的降低而增加 ($\chi^2_{趋势}=8.002, P=0.046$); Q2、Q4 组与 Q1 组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); Q3 组与 Q1 组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 3)。

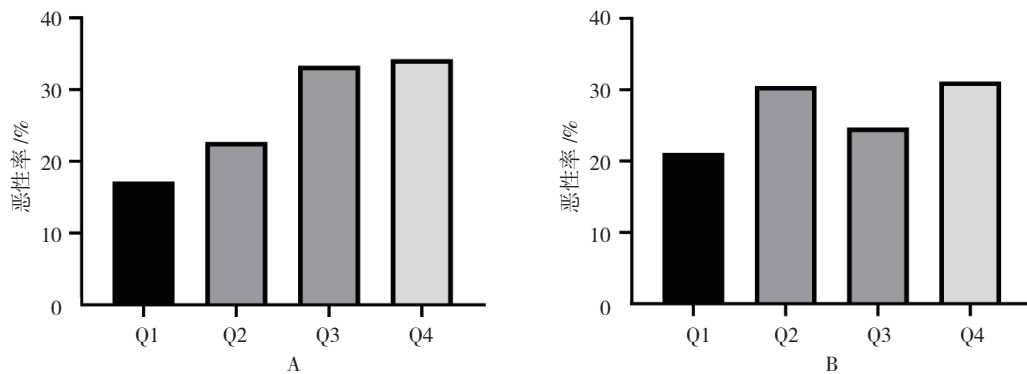
2.3 ROC 曲线 TSH 和 T₃ 的诊断价值

绘制 ROC 曲线, 评价 TSH 和 T₃ 的诊断价值。

特异性和敏感性之和最大时测得截断值: TSH=1.486 μ IU/ml, T₃=4.940 pmol/L。此时, TSH 敏感性为 62.7%, 特异性为 56.0%。T₃ 敏感性为 77.46%, 特异性为 32.83%。TSH 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 高于 T₃ (0.598 VS 0.551)。见图 2。

2.4 甲状腺功能指标的多因素 Logistics 回归分析

以单因素分析中差异有统计学意义的甲状腺功能指标 TSH、T₃、TPOAb+ 及 TgAb+, 以及超声特征 (实性结节、低回声、边界模糊、微钙化) 为自变量, 以甲状腺乳头状癌为因变量, 采用多因素 Logistic 回归分析引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10。TSH、T₃、TPOAb 及 TgAb 为乳头状甲状腺癌的独立危险因素 ($P<0.05$)。超声特征 (包括实性结节、低回声、边界模糊及微钙化) 可作为甲状腺癌的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。



A: TSH 四分位间距区间患者恶性率; B: T₃ 四分位间距区间患者恶性率

图 1 TSH、T₃ 四分位间距区间患者恶性率比较

表 2 TSH 各区间比较参数

因素	b	S_b	Wald χ^2	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
					下限	上限	
Q1 作为参考			23.358				
Q2 VS Q1	0.346	0.237	2.122	1.413	0.887	2.250	0.145
Q3 VS Q1	0.880	0.225	15.343	2.410	1.552	3.743	0.000
Q4 VS Q1	0.919	0.225	16.674	2.508	1.613	3.899	0.000

表 3 T_3 各区间比较参数

因素	b	S_b	Wald χ^2	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
					下限	上限	
Q1 作为参考			7.937				
Q2 VS Q1	0.494	0.217	5.162	1.639	1.070	2.510	0.023
Q3 VS Q1	0.200	0.224	0.797	1.221	0.787	1.894	0.372
Q4 VS Q1	0.523	0.217	5.827	1.686	1.103	2.578	0.016

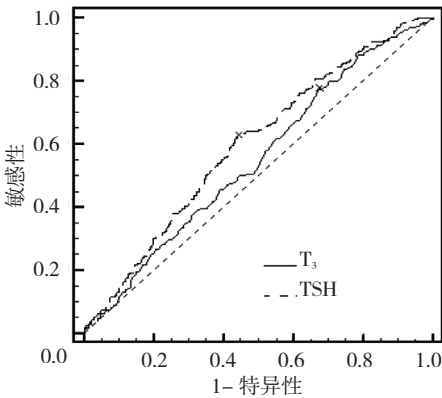


图 2 TSH、 T_3 诊断甲状腺癌的 ROC 曲线

2.5 甲状腺功能、超声特征及其联合诊断

归纳甲状腺功能的敏感性、特异性，以及联合超声特征作为甲状腺癌诊断筛查实验。诊断实验中， T_3 分别联合 TSH、TPOAb 及 TgAb，TSH 分别联合 TPOAb、TgAb 的特异性较高。TSH 联合超声特征（边界模糊、微钙化）、 T_3 联合超声特征（边界模糊、微钙化）、TPOAb 联合超声特征（实性结节、低回声、边界模糊、微钙化）、TgAb 联合超声特征（低回声、边界模糊、微钙化）的特异性较高。见表 5。

表 4 甲状腺乳头状癌影响因素的 Logistic 回归分析相关参数

因素	b	S_b	Wald χ^2	$\hat{OR}$	95% CI		P 值
					下限	上限	
TSH>1.486 μ IU/mL	0.675	0.159	18.046	1.965	1.439	2.683	0.000
T_3 <4.94 pmol/L	0.472	0.181	6.777	1.603	1.124	2.286	0.009
TPOAb>5.61 IU/ml	0.566	0.227	6.186	1.761	1.127	2.749	0.013
TgAb>4.11 IU/ml	0.753	0.193	15.244	2.122	1.455	3.097	0.000
实性结节	1.241	0.443	7.839	3.460	1.451	8.249	0.005
低回声	1.915	0.284	45.398	6.784	3.887	11.841	0.000
边界模糊	0.765	0.218	12.338	2.149	1.402	3.294	0.000
微钙化	1.771	0.256	47.705	5.878	3.556	9.716	0.000

表 5 甲状腺功能、超声特征及其联合作为甲状腺癌筛查实验的参数

指标	敏感性 /%	95% CI		特异性 /%	95% CI	
		下限	上限		下限	上限
TSH>1.486 μ IU/mL	62.70	0.56	0.69	56.02	0.52	0.60
T ₃ <4.94 pmol/L	77.46	0.72	0.82	32.83	0.29	0.36
TPOAb>5.61 IU/ml	27.87	0.22	0.34	88.86	0.86	0.91
TgAb>4.11 IU/ml	42.62	0.36	0.49	79.01	0.76	0.82
实性结节	96.72	0.94	0.99	47.89	0.44	0.52
低回声	88.11	0.83	0.92	73.34	0.70	0.76
边界模糊	65.98	0.60	0.72	79.52	0.76	0.82
微钙化	47.95	0.42	0.54	93.52	0.91	0.95
TSH+T ₃	50	0.44	0.56	70.18	0.67	0.74
TSH+TPOAb	18.44	0.14	0.24	93.52	0.91	0.95
TSH+TgAb	27.87	0.22	0.34	90.21	0.88	0.92
TSH+ 实性结节	59.84	0.53	0.66	76.81	0.73	0.80
TSH+ 低回声	55.32	0.49	0.62	87.2	0.84	0.90
TSH+ 边界模糊	44.67	0.38	0.51	91.57	0.89	0.93
TSH+ 微钙化	33.2	0.27	0.39	96.23	0.94	0.97
T ₃ +TPOAb	22.13	0.17	0.28	91.87	0.90	0.94
T ₃ +TgAb	32.79	0.27	0.39	85.09	0.82	0.88
T ₃ + 实性结节	75.41	0.70	0.80	66.27	0.63	0.70
T ₃ + 低回声	69.26	0.63	0.75	82.22	0.79	0.85
T ₃ + 边界模糊	51.64	0.45	0.58	86.45	0.84	0.89
T ₃ + 微钙化	37.7	0.32	0.44	94.88	0.93	0.96
TPOAb+ 实性结节	27.46	0.22	0.33	91.87	0.90	0.94
TPOAb+ 低回声	26.64	0.21	0.33	96.08	0.94	0.97
TPOAb+ 边界模糊	19.26	0.15	0.25	97.29	0.96	0.98
TPOAb+ 微钙化	15.98	0.12	0.21	99.4	0.98	1.00
TgAb+ 实性结节	41.8	0.36	0.47	85.69	0.83	0.88
TgAb+ 低回声	39.75	0.34	0.46	94.58	0.93	0.96
TgAb+ 边界模糊	29.92	0.25	0.36	95.33	0.93	0.97
TgAb+ 微钙化	20.49	0.16	0.26	99.1	0.98	1.00

3 讨论

在中国,甲状腺癌以每年 4% 的增长速度成为近十年增长最快的恶性肿瘤^[4]。随着超声技术的不断发展,甲状腺结节检出率升高^[5],接受甲状腺手术的患者数量也不断增加,甲状腺结节过度医疗的问题逐渐呈现。如何提高甲状腺结节术前良恶性的评估仍是甲状腺外科医师的关注重点^[6]。国内外指南已明确细针穿刺抽吸活检在鉴别甲状腺良恶性结节中发挥的重要作用^[7-8],但细针穿刺抽吸活检对甲状腺结节诊断的敏感性与结节大小、病理学类型及穿刺者操作技术水平

等直接相关。在中国,由于各级医院技术水平不一,这种现象尤其明显。

近年来一些研究证实,甲状腺功能与甲状腺癌的发生相关^[2-3, 9-14],但结论不完全一致。DUCCINI^[2]、HUANG^[3]及 BASER 等^[9]的研究仅得出 TSH 浓度与甲状腺癌风险相关的结论,且 DUCCINI^[2]和 HUANG 等^[3]的样本量都较小。SASSON 等^[10]对 228 例甲状腺结节研究得出,低水平的 TSH 和升高的 T₄更倾向于良性结节。LI 等^[13]将甲状腺功能抗体纳入分析,评估良恶性及淋巴结转移情况,但样本量仅 420 例。

笔者共收集 1 312 例甲状腺手术患者, 刨除 TSH 不在正常范围的患者, 最终获得 908 例。其中, 恶性结节患者 244 例, 良性结节患者 664 例, 样本量足够。患者年龄、TSH 水平、 T_3 水平、TPOAB 阳性率、TgAB 阳性率、超声实性结节、低回声、边界模糊、微钙化、结节数目比较有差异。临床怀疑恶性肿瘤患者初发病时一般就接受甲状腺手术治疗。而良性结节患者可能发病多年, 结节逐渐长大, 最终才选择手术。所以患者年龄比较虽有差异, 也不能完全排除样本选择的偏倚。恶性、良性结节患者多发结节的比例分别为 75.8% 和 84.9%。虽然比较有差异, 但恶性、良性多发结节的比例都 >70%, 不能认定多发结节倾向于良性诊断。笔者研究的甲状腺功能指标中, 即使正常范围内的甲状腺功能, 但是 TPOAB 和 TgAb 抗体阳性比较仍具有差异。

将 TSH 和 T_3 水平行四等分后可见, 随着 TSH 水平上升, T_3 降低的相对危险度逐渐上升, 进一步证明甲状腺功能对甲状腺癌的诊断。为得出有效的临床参考值, 运用 ROC 曲线获得阈值和 AUC。虽然单纯用术前 TSH 水平或 T_3 来评价结节的良恶性仍不充分。但将其与超声结合, 可提高诊断的敏感性。临床遇到超声提示有相关危险因素的结节, 即使结节较小、细针穿刺可能失败, 参照甲状腺功能指标, 仍可以协助诊断。

综上所述, TSH 升高、 T_3 降低、抗体阳性率仍可作为甲状腺癌的独立危险因素。随着 TSH 升高, 其相对危险度越大, 临床甲状腺功能结合超声特征可提高诊断率。通过对自身免疫性甲状腺炎的治疗, 使 TSH 维持在正常范围的较低水平, T_3 维持在较高水平, 可能降低甲状腺癌的发生。

参 考 文 献:

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Cancer incidence and mortality in China in 2013: an analysis based on urbanization level[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(1): 1-10.
- [2] DUCCINI K, de SOUZA M V L, DELFIM R, et al. High serum thyrotropin concentrations within the reference range: a predictor of malignancy in nodular thyroid disease[J]. Med Princ Pract, 2018, 27(3): 272-277.
- [3] HUANG H, RUSIECKI J, ZHAO N, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and risk of papillary thyroid cancer: a nested case-control study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, 26(8): 1209-1218.
- [4] 田文, 郝洪庆. 甲状腺癌病人生存现状分析 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(5): 489-493.
- [5] 孙彤, 田晶, 李辰运, 等. 相关实验室检查和超声特征在分化型甲状腺癌与结节性甲状腺肿鉴别诊断中的意义 [J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(10): 847-878.
- [6] SEIFERT P, FREESMEYER M. Preoperative diagnostics in differentiated thyroid carcinoma[J]. Nuklearmedizin, 2017, 56(6): 201-210.
- [7] HAUGEN B, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 131-133.
- [8] 滕卫平, 刘永峰, 高明, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 779-797.
- [9] BASER H, TOPALOGLU O, TAM A A, et al. Higher TSH can be used as an additional risk factor in prediction of malignancy in euthyroid thyroid nodules evaluated by cytology based on Bethesda system[J]. Endocrine, 2016, 53(2): 520-529.
- [10] SASSON M, KAY-RIVEST E, SHOUKRUN R, et al. The T4/T3 quotient as a risk factor for differentiated thyroid cancer: a case control study[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 46(1): 28.
- [11] 李加成, 焦成斌, 祝永威, 等. 血清 TSH 水平在评估分化型甲状腺癌中的作用研究 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 25(8): 959-963.
- [12] YAZICI P, MIHMANLI M, BOZKURT E, et al. Which is the best predictor of thyroid cancer: thyrotropin, thyroglobulin or their ratio[J]. Hormones (Athens), 2016, 15(2): 256-263.
- [13] LI C, YU W, FAN J, et al. Thyroid functional parameters and correlative autoantibodies as prognostic factors for differentiated thyroid cancers[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49930-49938.
- [14] ZHAO H, LI H, HUANG T. High urinary iodine, thyroid autoantibodies, and thyroid-stimulating hormone for papillary thyroid cancer risk[J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 184(2): 317-324.

(唐勇 编辑)