

甲状腺疾病研究专题

血清刺激性甲状腺球蛋白水平
在分化型甲状腺癌诊断及预后预测中的价值

吴捷¹, 王欢¹, 梁昌平¹, 王敏², 何涛¹

(四川省攀枝花市中心医院, 1. 核医学科, 2. 内分泌科, 四川 攀枝花, 617067)

摘要: **目的** 探讨血清刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)水平与分化型甲状腺癌(DTC)患者临床病理特征的关系及对术后复发转移的预测价值。**方法** 选取361例DTC患者作为研究对象,根据其随访期是否复发转移分为复发转移组($n=38$)和非复发转移组($n=323$)。分析术后血清ps-Tg水平与DTC患者临床病理特征的关系,并分析DTC复发转移情况与术后血清ps-Tg水平的关系。采用Cox回归模型分析DTC患者术后复发转移的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析术后血清ps-Tg水平对DTC患者术后复发转移的预测价值。**结果** 不同性别、年龄、肿物内部微钙化情况患者的血清ps-Tg水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);不同肿瘤位置、肿瘤最大直径、病灶数量、肿物与甲状腺被膜的关系、肿物内部及周边血流患者的血清ps-Tg水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。复发转移组患者术后血清ps-Tg水平高于非复发转移组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox回归分析发现,术后血清ps-Tg水平较高、肿瘤最大直径 ≥ 1 cm、多病灶、肿物与甲状腺被膜边界欠清晰或不清晰、肿物内部及周边血流丰富或较丰富是DTC患者术后复发转移的独立危险因素($P<0.05$)。ROC分析显示,DTC患者术后血清ps-Tg水平预测远期复发转移的最佳截断值为13.60 ng/mL,曲线下面积(AUC)为0.743,95% CI为0.555~0.995,对应的灵敏度、特异度分别为0.711、0.795。**结论** 术后血清ps-Tg水平异常升高多提示DTC患者临床病理类型不佳,且对患者远期复发转移具有一定预测价值。

关键词: 分化型甲状腺癌; 刺激性甲状腺球蛋白; 临床病理特征; 术后复发转移

中图分类号: R 736.1; R 730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)10-057-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20210124

Value of serum stimulant thyroglobulin level
in the diagnosis and predicting prognosis
of differentiated thyroid carcinoma

WU Jie¹, WANG Huan¹, LIANG Changping¹, WANG Min², HE Tao¹

(1. Department of Nuclear Medicine; 2. Department of Endocrinology, Panzhihua City Central Hospital of Sichuan Province, Panzhihua, Sichuan, 617067)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum stimulated thyroglobulin(ps-Tg) level and clinicopathological characteristics of patients with differentiated thyroid carcinoma(DTC), and its predictive value for metastasis and reoccurrence. **Methods** A total of 361 DTC patients were selected, and divided into recurrent and metastatic group($n=38$) and non-recurrent and metastatic group($n=323$) according to the recurrence and metastasis status during the follow-up period. The relationships between postoperative serum ps-Tg level and the clinicopathological characteristics of DTC patients, between recurrence, metastasis of DTC and postoperative serum ps-Tg level were analyzed. Cox regression model was used to analyze the risk factors for postoperative recurrence and metastasis of DTC patients, and receiver operating characteristic(ROC) was used to analyze the predictive value of serum ps-Tg level for postoperative recurrence and metastasis of DTC patients. **Results** There were no statistically significant differences in serum ps-Tg levels among the patients with different genders, ages and microcalcifications within the mass($P>0.05$). There were statistically significant differences in serum ps-Tg levels among the patients with different tumor location, maximum diameter, the number of lesions, relationship between tumor and thyroid capsule, blood flow in and around mass

($P < 0.05$)。Postoperative serum ps-Tg level in the recurrent and metastatic group was significantly higher than that in the non-recurrent and metastatic group ($P < 0.05$)。Cox regression model analysis showed that higher level of postoperative serum ps-Tg, maximum diameter of 1 cm or more, multifocus, mass and owed clear or not clear of thyroid capsule boundary, richful internal and peripheral blood flow were independent risk factors for DTC patients with cervical lymph node metastasis($P < 0.05$)。ROC curve showed that optimal cutoff value of serum ps-Tg level for prediction of long-term recurrence and metastasis was 13.60 ng/mL, area under curve (AUC) was 0.743, and 95% CI was ranging from 0.555 to 0.995, and corresponding sensitivity and specificity were 0.711, 0.795, respectively。**Conclusion** Abnormal increase of serum ps-Tg in patients with DTC mostly indicates poor clinicopathological types, which has a certain predictive value for postoperative recurrence and metastasis in patients。

Key words: differentiated thyroid carcinoma; stimulated thyroglobulin; clinicopathologic features; postoperative recurrence and metastasis

甲状腺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,其中甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌等分化型甲状腺癌(DTC)占绝大多数^[1-2]。经积极手术治疗后,多数DTC患者的预后较为理想,但也有部分患者会出现复发转移,影响患者的生命安全及生活质量^[3-4]。超声是甲状腺疾病早期筛查的最常用手段,但由于颈部肌肉组织遮挡及超声本身的敏感度有限等问题,其早期预警或诊断DTC复发转移的价值不高。因此,寻找对DTC患者术后复发转移评估较为敏感及可靠的非超声手段是目前临床研究的重点。甲状腺球蛋白(Tg)是甲状腺滤泡上皮细胞合成并储存于甲状腺滤泡腔内的一种甲状腺特异性蛋白,生理状态下人体循环血液中Tg含量极少,常被用来监测DTC患者的肿瘤残留、术后复发等情况。术后刺激性甲状腺球蛋白(ps-Tg)是DTC患者术后或未服用/停服甲状腺激素情况下,促甲状腺激素水平升至30 mIU/L以上时测定的血清Tg水平。相关研究^[5]指出,ps-Tg指标与术后残余甲状腺组织量、术后复发转移灶的存在等均密切相关,可能在早期预测甲状腺癌术后复发转移方面具有一定作用。本研究探讨了DTC患者术后首次¹³¹I治疗前血清ps-Tg水平对远期复发转移的预测价值和后续¹³¹I治疗的指导价值,旨在为后续优化治疗方案、改善治疗结局等提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年12月—2017年12月在本院接受治疗的361例DTC患者作为研究对象,其中男

164例,女197例,年龄22~69岁,平均(43.27±9.81)岁。纳入标准:①接受甲状腺全切或次全切术以及颈部淋巴结清扫术,经术中组织病理确诊为原发性DTC者;②首次确诊并接受手术治疗,术前未接受放化疗、内分泌治疗或其他抗肿瘤治疗者;③抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阴性者;④临床资料完整并签署知情同意书者。排除标准:①合并其他原发恶性肿瘤疾病者;②合并急慢性感染或严重心、肝、肾功能不全等可能影响甲状腺癌治疗的其他疾病者。

1.2 血清 ps-Tg 水平测定

于DTC患者术后1~3个月、首次¹³¹I治疗前,留取其外周静脉血标本,分离血清后采用电化学发光仪测定ps-Tg水平。

1.3 观察指标

评价患者的临床病理特征,并观察患者术后复发转移情况。临床病理特征中共纳入性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤最大直径、病灶数量、肿物与甲状腺被膜的关系、肿物内部微钙化情况、肿物内部及周边血流8项。所有DTC患者于手术结束当日开始随访,随访时间截至2020年1月或该时点前出现复发转移的时间。根据随访期内是否发生复发转移,将DTC患者分为复发转移组、未复发转移组。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验或校正 t 检验。DTC患者术后复发转移的影响因素分析采用Cox回归模型。术后血清ps-Tg水平对DTC患者术后复发转移的预测价值分析采

用受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术后血清 ps-Tg 水平与 DTC 患者临床病理特征的关系

不同性别、年龄、肿物内部微钙化情况患者的血清 ps-Tg 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同肿瘤位置、肿瘤最大直径、病灶数量、肿物与甲状腺被膜的关系、肿物内部及周边血流

患者的术后血清 ps-Tg 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 DTC 复发转移情况与术后血清 ps-Tg 水平的关系

将随访期内出现复发转移的 38 例 DTC 患者纳入复发转移组,其余 323 例患者纳入非复发转移组。复发转移组患者术后血清 ps-Tg 水平为(13.99 ± 2.12) ng/mL,高于非复发转移组的(12.87 ± 1.54) ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 术后血清 ps-Tg 水平与 DTC 患者临床病理特征的关系

病理特征		<i>n</i>	ps-Tg/(ng/mL)	<i>t</i>	<i>P</i>
性别	男	164	13.20 ± 1.94	0.446	0.656
	女	197	13.29 ± 1.88		
年龄	<60 岁	231	13.22 ± 1.64	0.108	0.914
	≥60 岁	130	13.24 ± 1.79		
肿瘤位置	近背侧	132	13.54 ± 2.03	2.127	0.034
	非近背侧	229	13.09 ± 1.88		
肿瘤最大直径	<1 cm	252	13.11 ± 1.84	2.505	0.013
	≥1 cm	109	13.65 ± 1.97		
病灶数量	单灶	151	12.99 ± 1.88	3.670	<0.001
	多灶	210	13.74 ± 1.94		
肿物与甲状腺被膜的关系	无侵犯或远离被膜	246	13.04 ± 1.79	2.557	0.011
	欠清晰或不清晰	115	13.58 ± 2.03		
肿物内部微钙化情况	无微钙化	116	13.20 ± 1.76	0.657	0.512
	有微钙化	245	13.34 ± 1.95		
肿物内部及周边血流	无或少量	223	12.79 ± 2.04	4.558	<0.001
	丰富或较丰富	138	13.85 ± 2.31		

2.3 DTC 患者术后复发转移的 Cox 分析

建立 Cox 比例风险回归模型,以 DTC 患者术后复发转移状况为因变量,赋值 1 = 术后复发转移(38 例患者),0 = 否(323 例患者), t = 术后复发转移经历的时间。以术后血清 ps-Tg 水平及单因素分析(表 1)中 $P < 0.10$ 的因素为自变量。其中术后血清 ps-Tg 资料参考 2 组总均值及中值进行分段(分层),转化为二分类变量,以提高统计

效率并使回归结果清晰。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{剔除}} = 0.10$, $\alpha_{\text{入选}} = 0.05$ 。回归分析结果发现,术后血清 ps-Tg 水平 ≥ 13.23 ng/mL、肿瘤最大直径 ≥ 1 cm、多病灶、肿物与甲状腺被膜边界欠清晰或不清晰、肿物内部及周边血流丰富或较丰富是 DTC 患者术后复发转移的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 DTC 患者术后复发转移的 Cox 分析

因素	赋值	回归系数	标准误差	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
常数	—	-0.070	0.035	3.970	0.046	—	—
术后血清 ps-Tg 水平	≥ 13.23 ng/mL = 1, 否 = 0	0.865	0.304	8.127	0.004	2.376	1.310 ~ 4.308
肿瘤最大直径	≥ 1 cm = 1, 否 = 0	0.788	0.364	4.687	0.030	2.198	1.077 ~ 4.484
病灶数量	多灶 = 1, 单灶 = 0	0.975	0.279	12.232	<0.001	2.65	1.535 ~ 4.575
肿物与甲状腺被膜的关系	欠清晰或不清晰 = 1, 否 = 0	1.108	0.425	6.807	0.009	3.028	1.317 ~ 6.960
肿物内部及周边血流	丰富或较丰富 = 1, 否 = 0	0.568	0.229	6.153	0.013	1.765	1.127 ~ 2.765

2.4 DTC 患者术后血清 ps-Tg 水平对远期复发转移的预测价值

以复发转移组为阳性样本,以非复发转移组为阴性样本,并采用组段建模模式(被分析指标

按样本总水平数值范围划分为若干个组段),建立 ROC 曲线(折线),再以软件拟合之 ROC 曲线读取约登指数最大值点,计算对应理论阈值和敏感度、特异度。ROC 曲线分析结果显示, DTC 患

者术后血清 ps-Tg 水平预测术后复发转移的最佳截断值为 13.60 ng/mL, 曲线下面积 (AUC) 为 0.743, 95% CI 为 0.555 ~ 0.995, 对应的灵敏度、特异度分别为 0.711、0.795。见图 1。

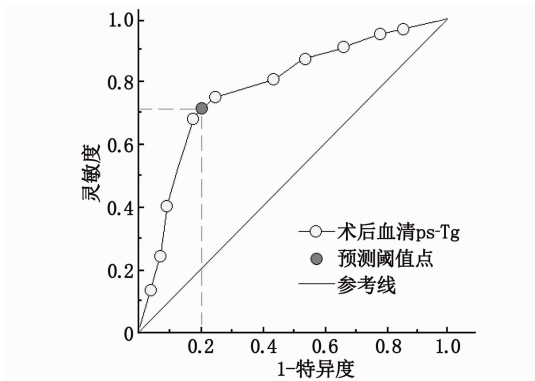


图 1 术后血清 ps-Tg 水平预测 DTC 患者颈部淋巴结复发转移的 ROC 曲线

3 讨论

DTC 最理想的治疗方式是及时手术切除肿瘤,该肿瘤“惰性较大”,治疗后患者生存时间较其他恶性肿瘤患者明显延长,但仍有部分患者术后出现复发转移,流行病学调查^[6-8]显示 DTC 患者术后 10 年的复发转移率为 15% ~ 25%。因此,对 DTC 患者术后进行长期随访并早期发现复发转移十分必要。研究^[9]指出, DTC 患者术后复发转移可能是一个多因素参与的过程,目前尚未明确与其复发转移直接相关的监测指标,这可能是患者复发转移无法被及时发现、贻误二次治疗时机的重要原因之一。关于 ps-Tg 与 DTC 疗效关系的研究临床已有报道,如刘欣迪等^[10]指出甲状腺乳头状癌患者首次¹³¹I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白与促甲状腺激素比值 (ps-Tg/TSH) 低水平提示治疗效果较好,王标等^[11]认为甲状腺乳头状癌¹³¹I 治疗后 ps-Tg 水平对临床疗效具有一定评估价值。在 ps-Tg 预测 DTC 复发转移方面, ZANELLA A 等^[12]指出术后 ps-Tg 水平是儿童和青少年 DTC 的重要预后因素之一,在预测年轻 DTC 患者的持续性疾病风险方面显示出很高的准确性。近年关于 ps-Tg 与¹³¹I 治疗后疾病状态及预后的关系备受关注,但仍缺乏 ps-Tg 监测 DTC 患者术后病情变化的具体推荐值。本研究以此为切入点,探讨了 DTC 患者术后、¹³¹I 治疗前血清 ps-Tg 水平对患者具体病情的评估及预后的预测作用。

本研究发现,肿瘤位置、肿瘤最大直径、病灶

数量、肿物与甲状腺被膜的关系、肿物内部及周边血流均与 DTC 患者术后血清 ps-Tg 水平关系密切,其中肿瘤位置近背侧、肿瘤最大直径≥1 cm、多病灶、肿物与甲状腺被膜边界欠清晰或不清晰、肿物内部及周边血流丰富或较丰富者的血清 ps-Tg 水平较高。上述病理特征已在既往研究^[13-14]中被证实与 DTC 患者病情、预后等直接相关,故推测术后血清 ps-Tg 水平也与 DTC 患者的病情、预后存在紧密联系。本研究将包括术后血清 ps-Tg 水平在内的指标纳入 DTC 患者术后复发转移 Cox 分析中,发现除上述已知临床病理特征外,术后血清 ps-Tg 水平较高也是 DTC 患者术后复发转移的独立危险因素。在手术残余甲状腺组织体积相似的情况下,不少研究^[15-16]指出术后 ps-Tg 水平可客观反映复发转移甲状腺癌病灶的存在,癌细胞迅速分泌 ps-Tg 并使其在循环血中的分布水平出现波动,故在 DTC 复发转移早期即已存在血清 ps-Tg 水平的明显改变。

鉴于术后 ps-Tg 水平异常升高与 DTC 患者复发转移间存在紧密联系,若该指标能早期筛查复发转移高危人群并用于后续¹³¹I 治疗的指导,则可能在降低 DTC 复发转移率和优化患者生存结局方面发挥重要作用。本研究 ROC 曲线分析显示,术后血清 ps-Tg 水平对 DTC 患者远期复发转移具有早期预测价值,其预测临界值为 13.60 ng/mL, 灵敏度、特异度分别达 0.711、0.795, 基本明确术后 ps-Tg 水平可用于后续临床 DTC 复发转移的监测,在既往研究基础上进一步深入挖掘并为后续临床实践提供了参考。

综上所述, DTC 患者术后¹³¹I 治疗前的血清 ps-Tg 水平与临床病理特征密切相关,且对远期复发转移具有早期预测价值,可能是 DTC 患者病情监测、治疗方案制定等的可靠参考指标之一,有望在后续 DTC 患者治疗预后优化方面发挥积极作用。

参考文献

[1] XU N, CHEN J, HE G, *et al.* Prognostic values of m6A RNA methylation regulators in differentiated Thyroid Carcinoma[J]. J Cancer, 2020, 11(17): 5187-5197.

[2] DELIGIORGI M V, PANAYIOTIDIS M I, TRAFALIS D T. Prophylactic lymph node dissection in clinically NO differentiated thyroid carcinoma; example of personalized treatment[J]. Pers Med, 2020, 17(4): 317-338.

[3] JACOMINA L E, JACINTO J K M, CO L B A, *et al.* The Role of postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid carcinoma: a Systematic review and meta-analy-

sis[J]. Head Neck, 2020, 42(8): 2181–2193.

[4] SUZUKI H, NISHIKAWA D, BEPPU S, *et al.* Prognostic value of age and distant metastasis in differentiated thyroid carcinoma undergoing salvage surgery[J]. Anticancer Res, 2020, 40(2): 1127–1133.

[5] 王任飞, 高再荣, 欧阳伟, 等. 分化型甲状腺癌转移灶摄碘能力与¹³¹I 清灶疗效关系的回顾性多中心研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(6): 334–338.

[6] TAMAM M, UYANIK E, EDİS N, *et al.* Differentiated thyroid carcinoma in children: Clinical characteristics and long-term follow-up[J]. World J Nucl Med, 2020, 19(1): 28–35.

[7] HARRIES V, MCGILL M, TUTTLE R M, *et al.* Management of retropharyngeal lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma[J]. Thyroid, 2020, 30(5): 688–695.

[8] JIANG H J, HSIAO P J. Clinical application of the ultrasound-guided fine needle aspiration for thyroglobulin measurement to diagnose lymph node metastasis from differentiated thyroid carcinoma-literature review[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(4): 236–243.

[9] 刘杰蕊, 刘延晴, 李慧, 等. 动态危险度评估在中高危无远处转移性分化型甲状腺癌患者随访中的意义[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(2): 222–227.

[10] 刘欣迪, 周青, 朱远, 等. 甲状腺乳头状癌患者首次¹³¹I 治疗前刺激性 Tg 与 TSH 比值与最佳治疗反应的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1646–1651.

[11] 武标, 徐慧琴, 汪会, 等. 低水平 sTg 与甲状腺乳头状癌¹³¹I 治疗后临床转归的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(4): 602–606.

[12] ZANELLA A, SCHEFFEL R S, PASA M W, *et al.* Role of postoperative stimulated thyroglobulin as prognostic factor for differentiated thyroid cancer in children and adolescents[J]. Thyroid, 2017, 27(6): 787–792.

[13] 王兴, 李伟文, 邵明涛, 等. 分化型甲状腺癌中央区淋巴结转移患者临床病理特征及转移危险因素分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(7): 493–497.

[14] 黄俊伟, 段翰源, 高文, 等. 分化型甲状腺癌高细胞亚型的临床特征分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(5): 235–238.

[15] 卢承慧, 李娇, 刘新峰, 等. 治疗前刺激性甲状腺球蛋白阴性合并淋巴结转移的分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗后的临床转归[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6): 429–433.

[16] 彭庆, 郑容. 刺激性甲状腺球蛋白预测分化型甲状腺癌转移及其影响因素研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(9): 1414–1417.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 47 面)

患者尤其是老年 COPD 患者更具有独特优势。水中六字诀作为一种传统功法与水中运动疗法相结合的新型肺康复疗法,若能在 COPD 的治疗过程中推广应用,对改善临床症状、提高生活质量均有一定帮助,有利于合理分配医疗资源,应用前景广泛。

本研究结果显示,水中六字诀组和地面六字诀组患者的肺功能、生活质量、运动耐力均较单独常规西医治疗有改善。六字诀功法锻炼联合常规西药治疗远期疗效优于单独常规西药治疗,能够改善肺功能,提高生活质量,并增加运动耐力。因此,在常规西医治疗的基础上,采用六字诀功法锻炼作为辅助治疗,能够获得更好的临床疗效。

综上所述,水中六字诀在生活质量、运动耐力及 FEV₁ 方面的改善效果有明显优势,可作为 COPD 患者锻炼的理想方式。

参考文献

[1] 肖璐, 李培君, 段宏霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者骨骼肌功能和结构的变化及传统功法对其的影响[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(7): 99–105.

[2] FELCAR J M, PROBST V S, de CARVALHO D R, *et al.* Effects of exercise training in water and on land in patients with COPD: a randomised clinical trial[J]. Physiotherapy,

2018, 104(4): 408–416.

[3] 张秀彬, 张敏英, 刘惠荣, 等. 个体化康复治疗方案在不同严重度 COPD 患者中的应用[J]. 甘肃科学学报, 2020, 32(6): 14–20.

[4] MOREIRA N B, DA SILVA L P, RODACKI A L F. Aquatic exercise improves functional capacity, perceptual aspects, and quality of life in older adults with musculoskeletal disorders and risk of falling: a randomized controlled trial[J]. Exp Gerontol, 2020, 142: 111135.

[5] 王瓜容. 心肺康复训练对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能及生活质量的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(29): 125–126.

[6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 254–261.

[7] 季思勤, 罗功汶, 施克俭, 等. 六字诀干预慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的临床研究[J]. 西部中医药, 2019, 32(4): 111–114.

[8] 施晓琳, 季思勤, 姜风依, 等. 六字诀治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9): 103–106.

[9] 杨献军, 黄飞翔, 时永超, 等. 健身操训练对慢性心力衰竭患者运动耐量的影响[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(2): 193–197.

[10] 彭婧越, 王一君, 周贤丽. 水中运动疗法治疗膝关节炎的临床研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(3): 65–68.

(本文编辑: 周冬梅)