

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.016

## 刺激状态时血清 TG 检测在分化型甲状腺癌术后转移中的价值

王永斌, 邓智勇, 朱家伦

(云南省肿瘤医院核医学科, 昆明 650118)

**摘要:**目的 探讨刺激状态时血清甲状腺球蛋白(TG)在预测分化型甲状腺癌(DTC)全切术后临床复发转移中的价值。方法 回顾性分析 2017 年 9—12 月该院 81 例接受甲状腺全切术后, 停药甲状腺素片 4 周, 拟行<sup>131</sup>I 治疗的患者。用罗氏电化学发光检测血清 TG、促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺球蛋白(TGAb)水平, 安图全自动化学发光仪 A2000 检测游离甲状腺素(FT4)水平。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TG 的诊断性能。结果 转移组患者(22 例)血清 TG 水平中位数为 195.05  $\mu\text{g/L}$ (95%CI:93.23~296.33  $\mu\text{g/L}$ ), 比未转移组患者(59 例)水平[5.74  $\mu\text{g/L}$ (95%CI:2.84~8.63  $\mu\text{g/L}$ )]明显增高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血清 TG 水平在未转移患者、淋巴结转移患者、远处转移患者中逐级增高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman 等级相关分析显示, 血清 TG 水平与临床转移分级呈明显正相关( $r=0.607, P<0.05$ )。通过 ROC 曲线分析, 根据影像学检查结果, 血清 TG 在诊断刺激状态的 DTC 患者发生转移的曲线下面积为 0.823(95%CI:0.689~0.956,  $P<0.05$ ), ROC 曲线的最佳截点值为 9.46  $\mu\text{g/L}$ , 此时诊断转移的敏感度为 85.7%, 特异度为 75.7%。结论 刺激状态时 TG 水平变化有助于预测 DTC 全切术后发生转移, 甲状腺全切后刺激状态时 TG 水平为 9.46  $\mu\text{g/L}$  可作为判断转移的最佳截点值。

**关键词:**甲状腺球蛋白; 分化型甲状腺癌; 刺激状态; 抗甲状腺球蛋白抗体; 受试者工作特征曲线  
中图分类号:R736.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)20-3056-04

### Value of serum thyroglobulin detection at stimulating state in postoperative metastasis of differentiated thyroid cancer

WANG Yongbin, DENG Zhiyong, ZHU Jialun

(Department of Nuclear Medicine, Yunnan Provincial Tumor Hospital, Kunming, Yunnan 650118, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of serum thyroglobulin (TG) at stimulating state in predicting clinical recurrence and metastasis after differentiated thyroid cancer (DTC) thyroidectomy. **Methods** Eighty-one patients with DTC treated by thyroidectomy in this hospital from September to December 2017 were retrospectively analyzed, the cases stopped to take thyroxine tablets for 4 weeks and planned to conduct <sup>131</sup>I therapy. The levels of serum TG, TSH and TGAb were detected by using the Roche electrochemiluminescence method. The FT4 level was detected by using the Antu A 2000. The diagnostic performance of serum TG was analyzed by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The mean of serum TG in the metastasis group (22 cases) was 195.05  $\mu\text{g/L}$  (95%CI:93.23–296.33  $\mu\text{g/L}$ ), which was higher than 5.74  $\mu\text{g/L}$  (95%CI:2.84–8.63  $\mu\text{g/L}$ ) in the non-metastasis group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum TG level in the patients with non-metastasis, lymph node metastasis and distant metastasis was increased step by step, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The Spearman rank correlation analysis showed that serum TG level had significantly positive correlation with clinical metastasis stage ( $r=0.607, P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum TG for diagnosing DTC metastasis occurrence at the stimulate state according to the imageological examination results was 0.823 (95%CI:0.689–0.956,  $P<0.05$ ), the optimal cutoff point value of ROC curve was 9.46  $\mu\text{g/L}$ , the sensitivity for diagnosing metastasis at this point was 85.7% and the specificity was 75.7%. **Conclusion** The TG level change at stimulating state is useful to predict the metastasis after DTC thyroidectomy, and the TG level 9.46  $\mu\text{g/L}$  at stimulating state after DTC thyroidectomy can serve as the optimal cut off point value for judging metastasis.

**Key words:** thyroglobulin; differentiated thyroid cancer; stimulate state; antithyroglobulin antibody; ROC curve

甲状腺癌是内分泌肿瘤中最为常见的肿瘤,也是近年来发病率增长最快的头颈部肿瘤,其中又以分化

型甲状腺癌(DTC)为主,主要包括乳头状癌和滤泡性癌(占 85%~90%)<sup>[1]</sup>。甲状腺手术、<sup>131</sup>I 内照

射以及甲状腺激素药物抑制治疗是目前公认的 DTC 主要治疗方法。甲状腺球蛋白(TG)作为 DTC 的肿瘤标志物,在监测肿瘤的复发、转移过程中有较高的敏感度和特异度。TG 是 DTC 术后经<sup>131</sup>I 治疗长期监测的重要指标,根据血清促甲状腺激素(TSH)水平差异,可将血清 TG 分为刺激状态的 TG 和抑制状态的 TG。本研究旨在探讨 DTC 术后刺激状态下,血清 TG 水平变化与 DTC 转移分级的关系,以期为临床提供早期、有用的肿瘤复发转移依据。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2017 年 9—12 月本科收治拟行<sup>131</sup>I 放射治疗的 DTC 患者。纳入标准:(1)经病理确诊为 DTC;(2)已行甲状腺全切术;(3)接受甲状腺激素替代抑制治疗;(4)停药甲状腺素片 4~6 周,且血清 TSH 水平>30 mIU/L;(5)抗甲状腺球蛋白(TGAb)<110 mIU/L。排除标准:(1)TGAb>110 mIU/L;(2)有甲状腺组织残留;(3)严重肝肾功能异常。共纳入 81 例患者,其中男 16 例、女 65 例,中位年龄 43.2 岁。

**1.2 方法** 所有患者在入院前,均停药甲状腺素片 4~6 周。入院行颈部超声、CT、<sup>131</sup>I 全身显像和(或)病理诊断等综合检查以明确是否发生转移,以及是否为远处(肺、骨、肝等)转移。所有纳入患者清晨空腹采静脉血 4 mL,离心 3 000 r/min,10 min,上机检测血清 TG、游离甲状腺素(FT4)、TSH, TGAb 水平以

及肝肾功能。其中 TG、TSH、TG-Ab 采用罗氏电化学发光仪器 Cobas e601 检测,FT4 采用安图全自动化学发光仪 A2000 检测。血清 TG 测定范围为 0.4~500.0 μg/L; TSH 检测范围为 0.005~100.000 mIU/L, TSH 功能灵敏度为 0.014 mIU/L; TGAb 检测范围为 10~4 000 IU/L; FT4 检测范围为 1~50 pmol/L。严格按照实验室操作规程处理标本,检测前常规质控,质控合格方可检测患者标本。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理和分析。血清 TG、TSH、FT4、TGAb 水平为偏态分布数据,各组结果用  $M(P_5 \sim P_{95})$  表示,各组间结果差异性比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组之间结果差异性比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。采用 Spearman 等级相关分析 TG 水平与临床分期的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TG 对 DTC 患者发生转移的诊断效能。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 转移组与未转移组刺激状态时 TG、TSH、FT4、TGAb 水平比较** 在 DTC 术后刺激状态下,发生转移 22 例(转移组),未转移 59 例(未转移组)。转移组 TG 水平明显高于未转移组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组的 TSH、FT4、TGAb 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 转移组与未转移组刺激状态时 TG、TSH、FT4、TGAb 水平比较 [ $M(P_5 \sim P_{95})$ ]

组别	<i>n</i>	TG(μg/L)	TSH(mIU/L)	FT4(pmol/L)	TGAb(IU/L)
转移组	22	195.05(93.23~296.33)	91.64(83.19~99.54)	6.32(5.59~7.15)	19.93(9.88~30.372)
未转移组	59	5.74(2.84~8.63)	85.30(80.01~90.58)	6.37(5.98~6.90)	17.98(10.40~25.575)
<i>P</i>		0.001	0.174	0.916	0.640

**2.2 不同转移级别血清 TG 水平比较** 根据影像检查的结果,将转移分为淋巴结转移组(13 例)和远处转移组(9 例)。血清 TG 水平在各转移分级中,差异有统计学意义( $P<0.05$ );并且随着转移部位分级提高,血清 TG 水平逐渐增高。通过 Spearman 等级相关分析发现,血清 TG 水平与转移分级呈明显正相关( $r=0.607, P<0.05$ )。见表 2。

表 2 不同转移情况下血清 TG 水平比较 [ $M(P_5 \sim P_{95}), \mu\text{g/L}$ ]

转移分级	<i>n</i>	TG 水平
未转移	59	5.74(2.84~8.63)
淋巴结转移	13	51.24(2.01~103.28)
远处转移	9	354.82(203.40~506.30)

**2.3 刺激状态下血清 TG 对 DTC 患者发生转移的诊断效能** 根据 ROC 曲线原理,通过影像检查明确是否发生转移,制作 ROC 曲线。血清 TG 在刺激状

态下对 DTC 患者发生转移的曲线下面积为 0.823 (95%CI:0.689~0.956,  $P<0.05$ ),最佳截点值为 9.46 μg/L。此时 TG 在诊断 DTC 是否发生转移的敏感度为 85.7%,特异度为 75.7%。见图 1。

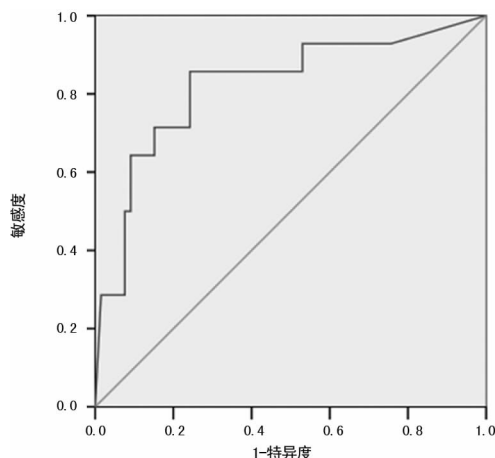


图 1 ROC 曲线分析

### 3 讨 论

TG 是甲状腺最重要、含量最丰富的蛋白质,定位于 8 号染色体的 8q24 区,全长 260 kb,由含有 48 个外显子的基因转录<sup>[2]</sup>。TG 基因的转录受到一些激素的调控,如 TSH 和三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>),其中 TSH 可以促进 TG 的转录,相反 T<sub>3</sub> 可以抑制 TG 的转录。TG 为大分子含碘糖蛋白,由两条相同的多肽链组成,相对分子质量为  $660 \times 10^3$ 。

血清 TG 在诊断 DTC 复发或转移时具有较好的敏感度和特异度,常用于 DTC 患者治疗后的监测。在甲状腺全切或次全切除及<sup>131</sup>I 治疗后,血清 TG 水平升高提示肿瘤转移或复发价值更为明显<sup>[3]</sup>。有学者指出,DTC 患者术后血清 TG 水平监测可作为现有诊断淋巴结转移手段的主要补充,临床对于甲状腺癌全切或次全切术后患者血清 TG 水平异常升高者,应进行超声、CT、<sup>131</sup>I 全身扫描或者 PET/CT 等检查以筛查是否有转移灶漏诊,并及时制订出合理的治疗方案<sup>[4]</sup>。TSH 是 DTC 细胞产生和释放 TG 的重要刺激因子<sup>[5]</sup>。高水平的血清 TSH 可刺激残留的正常甲状腺组织及摄碘的 DTC 组织生成 TG,从而能明显提高血清 TG 诊断肿瘤组织大小的敏感性,故刺激状态的 TG,即血清 TSH > 30.0 mIU/L 时的 TG,较抑制状态的 TG (TSH < 0.1 mIU/L)更能灵敏地反映出潜在的极微小肿瘤病灶。一项纳入 3 947 例 DTC 的 Meta 分析指出,在刺激状态下,当血清 TG 水平 < 10 μg/L 时,其对甲状腺疾病预后的阴性预测值远高于抑制状态时的 TG,即刺激状态时血清 TG 水平 < 10 μg/L 时,甲状腺癌复发转移的概率明显减低<sup>[6]</sup>。临床上通常在停用左甲状腺素片 4~6 周、TSH 水平达到 25~30 mIU/L 时测定血清 TG 水平<sup>[7]</sup>,作为刺激状态的 TG。此时内源性 TSH 水平升高可提高血清 TG 水平。还有研究指出当 TSH 达到 60~90 mIU/L 时,会增加血清 TG 的临床预测性能<sup>[8]</sup>。《美国国立综合癌症网络(NCCN)指南(2015 版)》提出将刺激状态的 TG 是否大于 10 μg/L 作为肿瘤复发的判断标准之一<sup>[9]</sup>,而国内<sup>131</sup>I 治疗 DTC 指南(2014 版)<sup>[10]</sup>,也将刺激状态的 TG 作为<sup>131</sup>I 治疗 DTC 的评价标准之一。

本研究发现,DTC 行甲状腺全切术后,规律服用甲状腺素片进行替代抑制治疗患者,当停用甲状腺素片 4~6 周(处于刺激状态),血清 TG 水平与 DTC 患者复发、转移关系密切。未发生转移的甲状腺癌患者其体内血清 TG 水平中位数为 5.74 μg/L,而一旦发生转移则血清 TG 水平逐渐增高至 195.05 μg/L,二者之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。根据影像检查的结果,将转移分为颈部淋巴结转移和远处转移。当发生颈部淋巴结转移时,血清 TG 水平中位数为 51.24 μg/L,而当肿瘤转移至肺、骨、肝脏等远处时,血清 TG 水平为 354.82 μg/L,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时本研究通过 Spearman 等级相关,分析血清 TG 水平与临床转移分级的相关性,结果显

示在甲状腺癌全切术后,处于刺激状态时,血清 TG 水平与转移分级呈明显正相关( $r = 0.607, P < 0.05$ )。

本研究通过制作血清 TG 的 ROC 曲线,得出曲线下面积为 0.823 (95% CI: 0.689 ~ 0.956,  $P < 0.05$ ),并找出刺激状态时血清 TG 诊断 DTC 患者是否转移的最佳截点值为 9.46 μg/L,该水平的诊断敏感度为 85.7%,特异度为 75.7%。这该结论与《NC-CN 指南(2015 版)》<sup>[9]</sup>及 POLACHEK 等<sup>[11]</sup>研究结果基本一致,但与其他一些学者研究结论(认为刺激状态时的血清 TG 预测肿瘤复发或转移的临床切点值为 10~50 μg/L 不等)有一定的差异<sup>[12-13]</sup>。分析原因,考虑有以下几种可能:(1)血清 TG 检测采用的仪器、方法不一致。目前用在临床上检测 TG 的方法主要有罗氏电化学发光方法、西门子和索林化学发光方法、放射免疫法等。这些方法所检测 TG 的原理、抗原位点、溯源性并不一致,导致检测结果差异性很大。(2)血清 TGAb 对 TG 检测的干扰不一致,血清 TGAb 采用竞争法检测时,可使 TG 结果假性增高。而采用双抗体夹心法检测 TG 时,则会导致 TG 结果假性偏低<sup>[14]</sup>。(3)研究对象刺激状态程度不一致。为确保检测的敏感度,本研究对象均为停用甲状腺素片 4~6 周不等患者,TSH 水平中位数为 87.54 mIU/L,这可能与其它研究对象的刺激程度不完全相同,导致血清 TG 的水平不一致。因此,不同检测方法、患者接受的刺激状态不一致等均可导致血清 TG 结果不相同。

综上所述,刺激状态时的血清 TG 水平可作为预测 DTC 全切术后转移的指标。血清 TG 水平为 9.46 μg/L 可以作为 DTC 刺激状态转移的判断截点值。

### 参考文献

- [1] 林岩松,李娇. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读:分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I 治疗新进展[J]. 中国癌症杂志,2016,26(1):1-12.
- [2] 魏伟军,沈晨天,宋红俊,等. 超敏甲状腺球蛋白测定在分化型甲状腺癌随访中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2016,36(5):474-478.
- [3] 赵靖,王荣福. 血清 Tg 水平在分化型甲状腺癌诊疗进程中的临床价值[J]. 肿瘤学杂志,2016,22(11):880-884.
- [4] 杨金华,杨佃玉,王彩玲. 血清甲状腺球蛋白水平对术后分化型甲状腺癌患者预后的临床意义[J]. 医学综述,2016,22(17):3516-3519.
- [5] BALOCH Z, CARAYON P, CONTE-DEVOLX B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [J]. Thyroid, 2003, 13(1):3-126.
- [6] WEBB R C, HOWARD R S, STOJADINOVIC A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3 947 patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8):2754-2763.

生率,改善患者营养状况,降低胃癌患者死亡风险。

参考文献

[1] 苏慧,周群燕,沈学丽,等.以家庭为中心的支持护理模式应用于胃癌化疗间歇期患者的临床效果分析[J].现代中西医结合杂志,2017,26(15):1698-1701.

[2] 王园园,宁琳,李小宁.人性照护理论对中晚期胃癌化疗患者的护理效果分析[J].昆明医科大学学报,2015,36(8):169-171.

[3] VELDHOEN M, HOCKING R J, ATKINS C J, et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells[J]. Immunity, 2006, 24(2): 179-189.

[4] 陈伟萍,施瑛,王丹红.团体正念认知疗法对胃癌患者焦虑抑郁状况及生活质量的干预效果[J].浙江临床医学, 2017, 19(3): 506-508.

[5] 詹承吉,周东明.预后营养指数用于老年胃癌患者辅助化疗效果及预后的评估价值[J].中国基层医药, 2017, 24(11): 1692-1695.

[6] 叶道丽,汪秀云,许辉琼.循证护理对胃癌患者化疗后相关并发症影响的研究[J].检验医学与临床, 2015, 12(18): 2763-2765.

[7] 王蓉,侯爱和.信息支持对癌症化疗患者生活质量及应对方式的影响[J].护理学杂志, 2013, 28(19): 47-50.

[8] 汪丹丹,郑蔚,乔婷婷,等.胃癌术后患者参与饮食管理对其营养状况影响的研究[J].中华护理杂志, 2017, 52(4): 389-394.

[9] 薛迎利,邹春芳,薛璐璐,等.优质护理在淋巴瘤患者化疗中的应用及护理分析[J].临床医学研究与实践, 2016, 1

(21):159-160.

[10] 龚要玲,卢淑晶.协同心理护理对 NHL 化疗患者生活质量与心理弹性的影响[J].齐鲁护理杂志, 2017, 23(5): 71-72.

[11] 杨王玉,单伟颖,单伟超.癌症化疗病人的过渡期护理进展[J].护理研究, 2013, 27(25): 2699-2700.

[12] 胡雁,濮益琴.综合护理干预对淋巴瘤化疗患者焦虑抑郁的效果分析[J].饮食保健, 2017, 4(8): 224-225.

[13] 彭培培,顾俊红,顾莉.个性化护理对恶性淋巴瘤患者化疗后不良反应及生活质量的影响研究[J].心理医生, 2017, 23(3): 236-237.

[14] SWERISSEN H, BELFRAGE J, WEEKS A, et al. A randomised control trial of a self-management program for People with a chronic illness from Vietnamese, Chinese, Italian and Greek backgrounds[J]. Patient Educ Couns, 2006, 64(1/3): 360-368.

[15] 任乐.程序化预见性循证护理干预在急性白血病化疗后口腔感染中的临床价值[J].国际医药卫生导报, 2016, 22(17): 2728-2731.

[16] 李平.心理护理及健康教育对乳腺癌化疗患者的影响分析[J].现代诊断与治疗, 2014, 25(3): 683-684.

[17] 曾小梅,赵怡,邓洪渠.针对性护理干预在胃癌化疗患者中的应用效果及其对患者短期生活质量的影响评价[J].实用临床医药杂志, 2015, 19(4): 32-35.

[18] 雷玉梅,付汉东.协同护理对胃癌术后化疗患者负性情绪和自我护理能力的影响[J].中华现代护理杂志, 2016, 22(12): 1718-1721.

(收稿日期:2018-02-10 修回日期:2018-05-13)

(上接第 3058 页)

[7] ROBENSHTOK E, TUTTLE R M. Role of recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the treatment of well-differentiated thyroid cancer[J]. Indian J Surg Oncol, 2012, 3(3): 182-189.

[8] ZHAO T, LIANG J, GUO Z Q, et al. Serum thyrotropin level of 30 mIU/mL is inadequate for preablative thyroglobulin to serve as a prognostic marker for differentiated thyroid cancer[J]. Endocrine, 2016, 53(1): 166-173.

[9] ANDERSON K C, ALSINA M, ATANACKOVIC D, et al. Multiple Myeloma, Version 2. 2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(11): 1398-1435.

[10] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(4): 264-278.

[11] POLACHEK A, HIRSCH D, TZVETOV G, et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in

patients with differentiated thyroid cancer[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(11): 855-860.

[12] KIM M H, KO S H, BAE J S, et al. Combination of initial stimulation thyroglobulins and staging system by revised ATA guidelines can elaborately discriminate prognosis of patients with differentiated thyroid carcinoma after High-Dose remnant ablation[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(11): 1069-1074.

[13] KRAJEWSKA J, JARZAB M, CZARNIECKA A A, et al. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) - stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine(RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients[J]. Endokrynol Pol, 2016, 67(1): 2-11.

[14] 中华医学会检验分会. 肿瘤标志物的临床应用建议[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(2): 103-116.

(收稿日期:2018-01-26 修回日期:2018-04-09)