

·论 著·

超声联合血清TSH、FGF-19检测在甲状腺癌术前N分期中的应用价值

富威东 程起

[摘要] 目的 探讨超声联合血清促甲状腺激素(TSH)、成纤维细胞生长因子19(FGF-19)检测在甲状腺癌术前N分期中的应用价值。方法 回顾分析2021年10月至2022年10月在深圳市宝安区人民医院实施甲状腺切除术的100例患者临床资料,根据术后淋巴结活检病理结果将其分为pN0期、pN1a期和pN1b期,采用Kappa检验分析超声评估N分期和病理评估的一致性;采用单因素及多因素分析甲状腺癌术前N分期的影响因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声联合血清TSH、FGF-19检测对甲状腺癌术前N分期诊断的价值。结果 术前超声评估N分期与病理N分期呈中等一致性($Kappa=0.52, P<0.05$)。单因素分析提示超声结节数量、纵横比、形态、边缘情况及血清TSH、FGF-19水平与术前N分期相关(χ^2 分别=15.76、4.83、29.19、28.93, t 分别=8.17、12.21, P 均 <0.05)。多因素分析显示超声征象(结节数量、纵横比、形态、边缘情况)及血清TSH、FGF-19水平均为甲状腺癌术前N分期的独立影响因素(OR 分别=1.04、1.30、1.05、1.29、1.18、1.62, P 均 <0.05)。ROC分析显示超声联合血清TSH、FGF-19检测诊断术前N分期的曲线下面积(AUC)为0.87,灵敏度为81.08%,特异度为93.65%,其中AUC、特异度均明显高于单一诊断(Z 分别=5.64、8.24、4.52, χ^2 分别=7.50、13.18、10.79, P 均 <0.05)。结论 术前超声联合血清TSH、FGF-19对甲状腺癌术前N分期的诊断具有一定价值,三者联合可提高诊断特异度,为淋巴结转移的早期诊断提供可靠信息。

[关键词] 超声; 促甲状腺激素; 成纤维细胞生长因子-19; 甲状腺癌; N分期; 淋巴结转移

Application value of ultrasound combined with serum TSH and FGF-19 in preoperative N staging of thyroid cancer FU Weidong, CHENG Qi. Department of Ultrasound Medicine, Xiaoshan Hospital Affiliated to Hangzhou Normal University, Hangzhou 311202, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the application value of ultrasound combined with serum thyroid stimulating hormone(TSH) and fibroblast growth factor-19 (FGF-19) in preoperative N staging of thyroid cancer. **Methods** The clinical data of 100 patients who underwent thyroidectomy in Shenzhen Bao'an People's Hospital from October 2021 to October 2022 were analyzed retrospectively. The lesions were divided into pN0 stage, pN1a stage and pN1b stage according to postoperative pathological results. Kappa test was conducted to analyze the consistency of N staging using ultrasound and pathological results. The risk factors of N staging of thyroid cancer were analyzed through univariate analysis and multivariate analysis. The value of ultrasound combined with serum TSH and FGF-19 in preoperative N staging of thyroid cancer was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** There was moderate consistency between preoperative ultrasound evaluation of N staging and pathological N staging ($Kappa=0.52, P<0.05$). Univariate analysis found that the number, aspect ratio, morphology and edge of nodules, serum TSH and FGF-19 were correlated with preoperative N staging ($\chi^2=15.76, 4.83, 29.19, 28.93, t=8.17, 12.21, P<0.05$). Multivariate analysis found that ultrasonic signs (number, aspect ratio, morphology and edge of nodules) and serum TSH and FGF-19 levels were independent influencing factors for preoperative N staging of thyroid cancer ($OR=1.04, 1.30, 1.05, 1.29, 1.18, 1.62, P<0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of ultrasound combined with serum TSH and FGF-19 for preoperative

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.006.005

作者单位:311202 浙江杭州,杭州师范大学附属萧山医院超声医学科(富威东);深圳市宝安区人民医院超声科(程起)

通讯作者:程起,Email:116604333@qq.com

N staging was 0.87, with sensitivity of 81.08% and specificity of 93.65%. The AUC and specificity were significantly higher than those of single diagnosis ($Z = 5.64, 8.24, 4.52, \chi^2 = 7.50, 13.18, 10.79, P < 0.05$). **Conclusion** Ultrasound combined with serum TSH and FGF-19 is helpful for preoperative N staging of thyroid cancer. The combination of the three can improve diagnostic specificity and provide reliable information for early diagnosis of lymph node metastasis.

[Key words] ultrasound; thyroid stimulating hormone; fibroblast growth factor-19; thyroid cancer; N stage; lymph node metastasis

甲状腺癌是临床常见恶性肿瘤,早期行手术治疗可有效提高患者生存率。对甲状腺癌患者术前N分期,有利于判断其严重程度以选择有效治疗方案^[1]。甲状腺结节穿刺可用于评估术前N分期,但穿刺为有创操作,且小结节准确性较差,故暂未普及^[2,3]。淋巴结转移情况是术前N分期的判定依据,超声检查可观察到甲状腺区域结节情况^[4],而血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、成纤维细胞生长因子19(fibroblast growth factor-19, FGF-19)水平可用于判断甲状腺结节良恶性^[5,6]。基于此,本次研究拟探究超声联合血清TSH、FGF-19检测对甲状腺癌术前N分期的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年10月至2022年10月期间在深圳市宝安区人民医院实施初次手术治疗的100例甲状腺患者临床资料,其中男性33例、女性67例;年龄20~59岁,平均 (45.21 ± 12.80) 岁;体重53~75 kg,平均 (62.08 ± 9.19) kg;病程3~48个月。纳入标准包括:①年龄18~65岁;②首次进行甲状腺切除术,病理结果诊断为甲状腺恶性肿瘤;③在本院进行甲状腺术前超声及实验室检查;④临床资料完整。排除标准为:①有颈部手术或外伤史;②术前进行过 I^{131} 或其他生物治疗;③Grace病;④术前6个月内服用过雌激素或甲状腺药物;⑤超声图片无法阅片;⑥处于妊娠期。本研究通过医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 超声检查 使用Ge Logiq E9彩色多普勒超声诊断仪(由美国GE公司生产),设置为高频线阵探头(型号ML6-15-D),频率为8~15 MHz,配有实时弹性成像技术。患者于术前进行彩色多普勒超声检查。患者呈仰卧位,充分裸露颈部,在探头上涂抹耦合剂,对患者双侧甲状腺进行常规扫描,观察并记录病灶数量、位置、大小、形态、边缘及内部结构等;然后对颈部淋巴结进行多切面扫描,观察淋巴结是否出现微钙化、囊性变及血流

丰富的情况。

1.2.2 血清TSH、FGF-19检测 在清晨空腹时,取患者静脉血5 mL,在离心机以3 000 r/min的转速离心10 min后,分离出上清液,使用Siemens ADVIA Centaur型全自动化学发光仪,应用化学发光法检测血清TSH水平,采用酶联免疫吸附试剂盒(由上海联脉生物工程有限公司生产)测定FGF-19水平。

1.2.3 甲状腺癌术前N分期标准 依据美国癌症联合委员会中甲状腺癌分期系统(第8版)的定义,按照淋巴结是否转移及转移范围将甲状腺癌TNM分期如下:颈部无区域淋巴结转移为pN0期;有颈部区域淋巴结转移为pN1期,pN1期中分为pN1a期和pN1b期,其中pN1a期指癌细胞转移至Ⅵ区或Ⅶ区淋巴结,pN1b期指癌细胞转移至颈侧区(包括Ⅰ~Ⅴ区)淋巴结或咽后淋巴结。

1.2.4 甲状腺切除术 使用常规手术治疗,对中央区进行预防性淋巴结清扫,根据超声及其他临床检验结果确定颈部淋巴清扫区域,并对淋巴结进行活检明确诊断。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用logistic回归分析;使用Kappa检验确认超声与病理结果的一致性,Kappa值为0.21~0.40时,表示两者具有一般一致性,Kappa值在0.41~0.60时,表示两者有中等一致性,Kappa值在0.61~0.80时,表示两者具有高度一致性。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价超声联合血清TSH、FGF-19检测对甲状腺癌术前N分期诊断的预测价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺癌患者术前超声N分期与病理N分期结果见表1

由表1可见,在病理结果中,超声评估N分期与实际病理结分期有中等一致性(Kappa=

0.52, $P<0.05$)。

表1 甲状腺癌患者术前超声N分期与病理N分期结果/例

超声N分期	病理N分期			合计
	pN0	pN1a	pN1b	
cN0	48	4	4	56
cN1a	7	16	1	24
cN1b	8	3	9	20
合计	63	23	14	100

2.2 甲状腺癌术前N分期的单因素分析见表2

表2 甲状腺癌术前N分期的单因素分析/例(%)

变量		pN1a、pN1b期 (n=37)	pN0期 (n=63)
性别/例(%)	女	25(67.57)	42(66.67)
	男	12(32.43)	21(33.33)
年龄/例(%)	<50岁	19(51.35)	35(55.56)
	≥50岁	18(48.65)	28(44.44)
结节数量/例(%)	<2个	12(32.43)	46(73.02)
	≥2个	25(67.57)	17(26.98)
纵横比/例(%)	<1	17(45.95)	43(68.25)
	≥1	20(54.05)	20(31.75)
形态/例(%)	椭圆	9(24.32)	50(79.37)
	不规则	28(75.68)	13(20.63)
边缘/例(%)	清晰	14(37.84)	56(88.89)
	模糊	23(62.16)	7(11.11)
TSH/ng/mL		2.54±0.13	2.20±0.27
FGF-19/pg/mL		147.06±12.10	118.01±12.05

由表2可见,单因素分析显示,甲状腺癌术前N分期与超声结节数量、纵横比、形态、边缘情况及血清TSH、FGF-19水平相关(χ^2 分别=15.76、4.83、29.19、28.93, t 分别=8.17、12.21, P 均<0.05),与性别和年龄无关(χ^2 分别=0.01、0.17, P 均>0.05)。

2.3 甲状腺癌术前N分期的logistic回归分析见表3

表3 甲状腺癌术前N分期的logistic回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
结节数量	0.04	0.01	7.25	1.04	1.01~1.06	<0.05
纵横比	0.26	0.13	4.33	1.30	1.02~1.66	<0.05
形态	0.05	0.02	5.37	1.05	1.01~1.10	<0.05
边缘	0.25	0.10	6.06	1.29	1.05~1.57	<0.05
TSH	0.16	0.07	4.91	1.18	1.02~1.36	<0.05
FGF-19	0.48	0.22	4.84	1.62	1.05~2.49	<0.05

由表3可见,logistic回归分析显示,超声征象(结节数量、纵横比、形态、边缘情况)及血清TSH、FGF-19水平均为甲状腺癌术前N分期的独立影响因素(OR 分别=1.04、1.30、1.05、1.29、1.18、1.62, P 均<0.05)。

2.4 超声联合血清TSH、FGF-19诊断甲状腺癌术前N分期的ROC曲线分析结果见表4

表4 超声联合血清TSH、FGF-19诊断甲状腺癌术前N分期的ROC曲线分析结果

指标	AUC	SE	95%CI	灵敏度/%	特异度/%
超声	0.77	0.05	0.68~0.87	78.38	76.19
TSH	0.82	0.04	0.74~0.91	86.50	68.30
FGF-19	0.69	0.06	0.58~0.80	67.60	71.40
联合	0.87	0.04	0.79~0.96	81.08	93.65

由表4可见,ROC分析显示超声(结节数量≥2个、纵横比≥1、形态不规则、边缘情况模糊,满足上述条件)联合血清TSH(截断值为2.35 mg/mL)、FGF-19(截断值为131.00 pg/mL)检测诊断术前N分期的AUC为0.87,灵敏度为81.08%,特异度为93.65%,其中AUC、特异度均明显高于单一诊断(Z 分别=5.64、8.24、4.52, χ^2 分别=7.50、13.18、10.79, P 均<0.05)。

3 讨论

甲状腺癌术前N分期是对甲状腺癌病情程度及范围的评估,是制定手术方案的重要依据,正确的术前分期评估可有效提高手术成功率,降低再次手术率^[7]。甲状腺癌主要通过淋巴转移侵袭机体,淋巴结是否转移及转移程度是甲状腺癌术前N分期的重要依据^[8],现多用超声影像学对其进行检测,通过分析淋巴结数量、大小、形态、边缘等判断淋巴结转移情况,从而进行N分期^[9]。超声检查是最简单、快速、有效检查甲状腺淋巴结状态的手段,是利用超声探头在患者甲状腺区域进行扫查,利用不同组织内的超声波电信号有差异的特点,将超声脉冲回波转化成电信号,体现在电脑影像中,此检查无创、无痛,可以影像形式显示病灶,被患者广泛接受^[10,11]。本次研究超声评估N分期与实际病理结分期有中等一致性($Kappa=0.52$),表明超声可用于诊断术前N分期,对于淋巴结转移评估有一定价值。同时,本次研究多因素分析结果显示,结节数量、纵横比、形态和边缘情况与术前N分期相关,而甲状腺癌术前N分期与甲状腺癌细胞淋巴转移的关系密切,术前

N分期越高的癌细胞淋巴转移的可能性越高^[12-14]。当结节数量越多,纵横比越大,形态趋于不规则及边缘不清晰时,颈部淋巴更有转移风险。这是因为转移的淋巴结大多呈现外形偏圆,皮质与髓质分界不清晰,淋巴结内部回声强等特点,通过超声检查,可针对性地寻找是否有相应特点的结节,并以影像化方式传递大小、形态等信息^[15,16]。但超声诊断仅能显示大小较为明显的颈部异常淋巴结,且影像学评估仍无法快速对甲状腺癌发展情况进行评估,为避免因病情评估延误导致后期不必要的治疗与再次手术,临床上多使用超声与临床特征共同对患者进行风险评估,但其仍存在误诊风险,且对于pN1a期、pN1b期的鉴别诊断相对困难^[17,18]。Bhangu等^[19]也提出超声检查可用于甲状腺癌术前诊断,但与病理学检查相比,仍存在一定误诊及漏诊可能。

在超声基础上,本次研究进一步探究血清TSH、FGF-19联合检测对甲状腺癌进行术前N分期的诊断价值发现,血清TSH、FGF-19水平的高低与甲状腺癌的发生与发展有密切联系。TSH是一种糖蛋白,可活化甲状腺细胞,提高甲状腺癌变风险,促进癌细胞的生长,在甲状腺癌患者血清中,TSH水平明显高于正常人,TSH升高超过正常值时,甲状腺癌变可能性明显增加^[20,21]。国外学者认为TSH水平与甲状腺癌患者病情严重程度呈一定相关性^[22]。FGF-19是一种激素样蛋白,既往研究证实可预测甲状腺癌侵袭转移情况^[23]。本次研究logistic多因素分析显示除了超声征象以外,血清TSH、FGF-19水平均为甲状腺癌术前N分期的独立影响因素,说明血清TSH、FGF-19水平可协助超声进行淋巴结转移的诊断。这是因为高水平的TSH可刺激机体甲状腺有关滤泡上皮不断增生,进而引起甲状腺结节,故TSH水平与淋巴结转移极为相关,且在淋巴转移过程中,FGF-19参与并起到了辅助作用,FGF-19过表达时,淋巴结转移可能性越高^[24]。进一步进行ROC曲线分析发现,超声联合血清TSH、FGF-19检测诊断术前N分期的AUC为0.87,灵敏度为81.08%,特异度为93.65%,其中AUC、特异度均明显高于单一诊断,证实超声、血清TSH、FGF-19三者联合对甲状腺癌术前N分期的诊断价值较高,建议临床在超声诊断基础上对TSH、FGF-19予以密切监测。

综上所述,超声联合血清TSH、FGF-19对甲状腺癌术前N分期的诊断价值较高,因此术前医生可

参考三个指标综合判断淋巴结转移情况,以制定出更为准确的术前方案,避免过度清扫或漏扫淋巴结。本次研究不足之处在于只基于已有临床资料的回顾性分析,样本量偏小,且来源相对集中,可能对结果造成一定的偏倚,未来可行大样本多中心研究以进一步证实。

参考文献

- 1 岳鑫,罗征,朱晓月.血清TG、TSH检测对甲状腺癌术前N分期的诊断价值[J].中国实验诊断学,2023,27(5):529-532.
- 2 李玉平,王伦善.血清TSH、TPOAb和TGAb水平在良恶性甲状腺结节中的鉴别诊断价值[J].现代检验医学杂志,2019,34(5):93-97.
- 3 闻卿,张超,陈建设,等.介入性超声在甲状腺疾病诊疗中的应用进展[J].中国临床医学影像杂志,2021,32(8):565-568.
- 4 赵林芳,丁金旺,楼军,等.甲状腺影像报告和数据系统在甲状腺良恶性结节诊断中的应用[J].全科医学临床与教育,2015,13(5):566-568.
- 5 王晔龙,于海文.血清 β -Klotho、FGF-19和FGFR-4检测对分化型甲状腺癌的诊断价值[J].检验医学与临床,2023,20(3):374-378.
- 6 吴玲,徐高峰.血清DKK-1、LAG-3和SII在分化型甲状腺癌诊断中的临床价值[J].检验医学与临床,2021,18(3):348-352.
- 7 论语,张健,辛世杰,等.肿瘤浸润淋巴细胞与桥本甲状腺炎对甲状腺乳头状癌临床病理学特征的影响[J].中华普通外科杂志,2019,34(1):72-73.
- 8 王卉,赵珊珊,姚劲草,等.超声联合甲状腺球蛋白检测对甲状腺癌术前N分期的价值分析[J].中华超声影像学杂志,2022,31(2):122-128.
- 9 刘阳,徐思源,刘侃,等.甲状腺乳头状癌上纵隔淋巴结转移危险因素预测及分析[J].中华肿瘤杂志,2021,43(4):477-483.
- 10 郝欲洁,马苏美,姚亚宁,等.超声技术在鉴别淋巴结病变中的应用[J].医学综述,2019,25(11):2253-2257.
- 11 托静美,张相友.常规超声联合声辐射脉冲成像在甲状腺结节定性诊断中的应用[J].医学临床研究,2016,33(4):725-727.
- 12 何小亭,祝立洲,潘洋.高频超声预测甲状腺癌合并颈部淋巴结转移的临床价值[J].分子影像学杂志,2022,45(5):667-672.
- 13 陈名正,符尚宏,王雪峰,等.单发乳头状甲状腺癌患者侧颈淋巴结转移风险影响因素及与术前超声关系[J].临床军医杂志,2021,49(2):151-152.

(下转第505页)

- 影响[D].河南:郑州大学,2015.
- 7 桂逢柳,程涛,曹钰,等.血氨在急诊科脓毒症患者预后评估中的作用[J].中华急诊医学杂志,2021,30(3):307-311.
- 8 朱琳,邢卉春.肠道菌群与胆汁淤积性肝病[J].中华肝脏病杂志,2019,27(5):325-329.
- 9 汪永强,李显勇,杨琳,等.自身免疫肝炎患者外周血PBMCs自噬基因表达及Th17/CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg细胞与肝脏功能相关性研究[J].中国实验诊断学,2020,24(6):934-940.
- 10 罗晓云.蒲葵子对肝损伤的保护作用及机制研究[D].广东:广州中医药大学,2019.
- 11 袁慧琴,刘励军.感染性休克微循环与血管反应性的变化及监测[J].中国急救医学,2016,36(7):589-594.
- 12 张亚丽,唐中权,郭焕珍.肝硬化合并感染性休克患者预后的多因素分析[J].中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(2):66-70.
- 13 吴柳,洪灏,李维正,等.肝硬化患者合并细菌感染的临床特征分析[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(6):601-606.
- 14 杨洁.650例肝硬化患者门静脉血栓形成临床特征及危险因素分析[D].甘肃:兰州大学,2019.
- 15 高存亮,王丹丹,李文强,等.动脉血氨水平对脓毒症患者病情评估及预后的判断价值[J].中华危重病急救医学,2020,32(11):1315-1319.
- 16 许小丽,许小琴.血氨和血清白细胞介素水平与肝硬化致肝性脑病相关性分析[J].中国基层医药,2019,26(3):352-354.
- 17 郭飞波.肝硬化伴肝癌患者血氨、甲胎蛋白、胆碱酯酶、肝纤维化指标与Child-Pugh分级的相关性[J].中国免疫学杂志,2017,33(8):1209-1212,1217.
- 18 Zemtsova I, Görg B, Keitel V, et al. Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans[J].Hepatology,2011,54(1):204-215.

(收稿日期 2023-08-10)

(本文编辑 高金莲)

(上接第500页)

- 14 周小洲,许冰.超声诊断甲状腺癌颈部淋巴结转移的特点及其临床诊断价值[J].实用癌症杂志,2017,32(5):865-867.
- 15 穆维娜,刘克,刘颖,等.超声误诊甲状腺癌合并颈部肉芽肿性淋巴结炎为甲状腺癌颈部淋巴结转移[J].中国介入影像与治疗学,2021,18(8):512.
- 16 宋丹琳,郑静,倪志鹏,等.超声图像人工智能辅助对甲状腺结节定性诊断价值的研究[J].中国临床医学影像杂志,2023,34(2):87-90.
- 17 Premoli P, Tanda M, Plantanida E, et al. Features and outcome of differentiated thyroid carcinoma associated with Graves' disease: Results of a large, retrospective, multi-center study[J].J Endocrinol Invest,2020,43(1):109-116.
- 18 王娜,董晓秋,姜娜,等.超声特征、弹性成像及血清TSH水平在分化型甲状腺癌术前诊断中的参考价值[J].中华地方病学杂志,2021,40(5):394-398.
- 19 Bhangu JS, Bichler C, Altmeier J, et al. Papillary thyroid cancer: The value of bilateral diagnostic lymphadenectomy[J].Langenbecks Arch Surg,2022,407(5):2059-2066.
- 20 楼军,雷志锴,孔凡雷,等.超声造影增强模式对TI-RADS4类甲状腺结节良恶性的鉴别诊断价值[J].全科医学临床与教育,2018,16(2):217-219.
- 21 Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy[J].Int J Cancer,2021,149(5):984-992.
- 22 姚礼,王勇,严轶群,等.血清中TSH浓度和分化型甲状腺癌患者颈淋巴结转移的关系[J].海南医学院学报,2014,20(9):1257-1259.
- 23 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.
- 24 张强,霍占江,田亮,等.细胞角蛋白19通过调控MAPK和PTEN通路促进甲状腺癌细胞的增殖、侵袭及转移[J].医学分子生物学杂志,2022,19(5):399-402.

(收稿日期 2023-10-17)

(本文编辑 高金莲)