

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.32

❖ 论著 ❖

# 甲状腺乳头状癌患者血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb、TGAB 水平及临床意义

朱林林<sup>1</sup>,陶存武<sup>1</sup>,刘伟<sup>2</sup>,胡娟<sup>3</sup>

(1. 合肥市第一人民医院核医学科;2. 合肥市庐阳区双岗街道社区卫生服务中心检验科;3. 合肥市第一人民医院病理科,安徽合肥 230001)

**【摘要】目的:**探讨甲状腺乳头状癌(PTC)患者血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAB)水平及其临床意义。**方法:**选取60例PTC患者纳入研究组,另选取同期入院的甲状腺乳头状增生患者40例作为对照组,对两组临床资料进行单因素、多因素Logistic回归分析和ROC曲线分析。**结果:**研究组血清TPOAb和TGAB水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),但两组FT<sub>4</sub>水平无明显差异( $P > 0.05$ );单因素分析结果显示两组患者在每日碘摄入量、血清TPOAb和TGAB水平存在明显差异( $P < 0.05$ );多因素回归分析结果显示每日碘摄入量 $> 300 \mu\text{g}$ 、血清TPOAb水平 $\geq 35 \text{ IU/mL}$ 和血清TGAB水平 $\geq 48 \text{ IU/mL}$ 是患者发生PTC的独立预测因素;ROC曲线分析结果显示血清FT<sub>4</sub>、TPOAb和TGAB水平联合诊断PTC的AUC值明显高于三者单独诊断时的AUC值( $P < 0.05$ );相关性分析结果显示TPOAb与TGAB呈明显正相关性( $P < 0.05$ )。**结论:**TPOAb和TGAB在PTC患者血清中含量较高,FT<sub>4</sub>则处于正常水平,血清三项指标联合检测对于临床预测与诊断PTC具有较好的应用价值。

**【关键词】** 甲状腺乳头状癌;游离甲状腺素;甲状腺过氧化物酶抗体;甲状腺球蛋白抗体;早期诊断

**【中图分类号】** R736.1 **【文献标志码】** A

## Levels and clinical significance of serum FT<sub>4</sub>, TPOAb and TGAB in patients with papillary thyroid carcinoma

ZHU Lin-lin<sup>1</sup>, TAO Cun-wu<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>2</sup>, HU Juan<sup>3</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Hefei First People's Hospital; 2. Department of Clinical Laboratory, Community Health Service Center of Shuanggang Street, Luyang District; 3. Department of Pathology, Hefei First People's Hospital, Hefei 230001, Anhui, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the levels of serum free thyroxine (FT<sub>4</sub>), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TGAB) and their clinical significance in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** A total of 60 patients with PTC were enrolled as the study group. Another 40 patients with thyroid papillary hyperplasia who were admitted to the hospital during the same period were enrolled as the control group. The clinical data in both groups were analyzed by univariate, multivariate Logistic regression and ROC curve analysis. **Results:** The levels of serum TPOAb and TGAB in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference ( $P > 0.05$ ) in the FT<sub>4</sub> level between the two groups. The univariate analysis showed that there were significant differences in daily iodine intake, levels of serum FT<sub>4</sub>, TPOAb and TGAB between the two groups ( $P < 0.05$ ). Multivariate regression analysis showed that daily iodine intake  $> 300 \mu\text{g}$ , serum TPOAb level  $\geq 35 \text{ IU/ml}$  and serum TGAb level  $\geq 48 \text{ IU/ml}$  were independent predictors of PTC ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that AUC of serum FT<sub>4</sub> combined with TPOAb and TGAB for diagnosis of PTC was significantly greater than that of them alone ( $P < 0.05$ ). The results of correlation analysis showed that TPOAb and TGAB were significantly positive correlation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The contents of serum TPOAb and TGAB are increased in patients with PTC, while FT<sub>4</sub> is at normal levels. The combined detection of the three indexes will have a good application value in clinical prediction and diagnosis of PTC.

**【Key words】** Papillary thyroid carcinoma; Free thyroxine; Thyroid peroxidase antibody; Thyroglobulin antibody; Early diagnosis

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌中最为常见的病理类型,患者以甲状腺区大小不一、质地不等的无痛性肿物为主要表

现,具有易复发、致死率较高、预后不佳等特点<sup>[1]</sup>。PTC起病隐匿,早期症状不典型,易被患者和医师忽视或与其他甲状腺疾病混淆,影响其治疗与预后。

目前临床上对 PTC 的诊断主要依靠超声、穿刺活检、促甲状腺激素检测等,但均存在误诊与漏诊<sup>[2]</sup>。因此,多项指标联合应用对 PTC 的早期筛查与诊断具有重要作用。血清中游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAB)水平可反映出甲状腺功能情况,而甲状腺功能异常与 PTC 的发生存在密切关系,是早期发现与诊断 PTC 的重要信号<sup>[3-4]</sup>。目前,对血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb、TGAB 水平与 PTC 相关性的研究文献报道较少。本研究探讨 PTC 患者血清中 FT<sub>4</sub>、TPOAb、TGAB 的表达水平及其临床意义进行分析,以期为临床 PTC 的诊断提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2015 年 1 月至 2019 年 12 月合肥市第一人民医院收治的 60 例 PTC 患者作为研究对象,其中男性 13 例,女性 47 例,年龄 21~76 岁,平均年龄(45.8±12.0)岁。纳入标准:(1)所有患者符合甲状腺乳头状癌的诊断标准<sup>[5]</sup>,并经手术后病理检验确诊为 PTC;(2)年龄>18 岁,血清标本和临床资料完整者;(3)均在术前 14 d 内接受甲状腺血清学指标检测者。排除标准:(1)半年内未接受甲状腺药物、放射性粒子植入治疗者;(2)既往甲状腺手术史者;(3)合并严重心脑血管、全身感染、免疫性疾病者。另选取同期入院的甲状腺乳头状增生患者 40 例作为对照组,纳入确诊为甲状腺乳头状增生、术前 14 d 内接受甲状腺血清学检查、具备完整的临床资料者入组;排除严重心脑血管、全身感染、免疫性疾病者。对照组中男性 11 例,女性 39 例,年龄 23~69 岁,平均(50.8±13.5)岁。本研究获医院伦理委员会审核批准,且两组性别、年龄比较无明显差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

查阅患者病历,收集患者的一般资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、女性初潮年龄、PTC 家族遗传史、碘日常摄入量、是否经常运动等,并分析患者术前甲状腺血清学检测结果。其中 FT<sub>4</sub>、TPOAb、TGAB 等甲状腺功能指标的检测方法为:取患者清晨空腹静脉血 5mL,采用美国雅培全自动化学发光免疫分析仪进行检测。正常参考值:FT<sub>4</sub>:9.03~19.1 pmol/L;TPOAb:0~5.61 IU/mL;TGAB:0~4.11 IU/mL,TPOAb 和 TGAB 以超出正常范围为阳性,正常范围以内为阴性。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对实验数据进行分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,多因素分析采用 Logistic 回归模型;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用  $\chi^2$  检验;通过 ROC 曲线分析 FT<sub>4</sub>、TPOAb、TGAB 对 PTC 的诊断价值,以曲线下面积(AUC)>0.7 表示诊断价值较好;对符合正态分布的两数据采用 Pearson 进行相关性分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清中 FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 水平比较

两组 FT<sub>4</sub>、TPOAb、TGAB 指标检测结果显示,研究组血清 TPOAb 和 TGAB 水平明显高于对照组( $P<0.05$ ),但两组 FT<sub>4</sub> 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb、TGAB 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TPOAb(IU/mL)	TGAB(IU/mL)
研究组( $n=60$ )	14.51±2.32	43.30±10.62	42.14±11.32
对照组( $n=40$ )	13.99±1.79	12.74±4.27	10.74±3.54
$t$ 值	1.199	17.269	16.974
$P$ 值	0.234	0.001	0.001

### 2.2 两组患者发生 PTC 的单因素分析比较

两组患者发生 PTC 的单因素分析结果显示,每日碘摄入量>300  $\mu\text{g}$ 、血清 TPOAb 水平 $\geq 35$  IU/mL 和血清 TGAB 水平 $\geq 32$  IU/mL 患者所占比例均明显高于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者发生 PTC 的多因素 Logistic 回归分析比较

以是否发生 PTC 作为因变量,将单因素中差异存在统计学意义的因素(每日碘摄入量、血清 TPOAb 水平、血清 TGAB 水平)作为自变量,并进行赋值,每日碘摄入量(150~300  $\mu\text{g}=0$ , <150  $\mu\text{g}=1$ , >300  $\mu\text{g}=2$ )、血清 TPOAb 水平(<35 IU/mL=0,  $\geq 35$  IU/mL=1)、血清 TGAB 水平(<48 IU/mL=0,  $\geq 48$  IU/mL=1),并将其纳入 Logistic 回归模型,结果显示,每日碘摄入量>300  $\mu\text{g}$ 、血清 TPOAb 水平 $\geq 35$  IU/mL 和血清 TGAB 水平 $\geq 48$  IU/mL 是患者发生 PTC 的独立预测因素。见表 3。

### 2.4 单项指标诊断与联合诊断的 ROC 曲线分析比较

ROC 曲线分析结果显示,血清中 FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 水平单独诊断 PTC 的 ROC 曲线下面积分别为 0.573、0.728 和 0.747,联合诊断 PTC 的 ROC 曲线下面积为 0.848,高于以上三个指标单独诊断 PTC 的 ROC 曲线下面积( $P<0.05$ );且血清 FT<sub>4</sub> 诊

断 PTC 的 AUC < 0.7, TPOAb 和 TGAB 水平单独诊断 PTC 时的截断值分别为 37.745 IU/mL 和 50.756 IU/mL。见图 1、表 4。

表 2 两组患者发生 PTC 的单因素分析比较 [n(%)]

变量	研究组 (n=60)	对照组 (n=40)	$\chi^2$ 值	P 值
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
< 18.5	20 (33.33)	12 (30.00)	0.130	0.937
18.5 ~ 25	19 (31.67)	13 (32.50)		
> 25	21 (35.00)	15 (37.50)		
每日碘摄入量 ( $\mu$ g)				
< 150	7 (11.67)	12 (30.00)	0.011	9.051
150 ~ 300	18 (30.00)	16 (40.00)		
> 300	35 (58.33)	12 (30.00)		
初潮年龄 (岁)				
$\geq 14$	17 (28.33)	14 (35.00)	0.499	0.480
< 14	30 (71.67)	25 (62.50)		
甲状腺癌家族史				
有	4 (6.67)	3 (7.50)	0.058	0.810
无	56 (93.33)	37 (92.50)		
是否经常运动				
是	22 (36.67)	16 (40.00)	0.113	0.737
否	38 (63.33)	24 (60.00)		
血清 FT <sub>4</sub> 水平 (pmol/L)				
$\geq 14$	32 (53.33)	18 (45.00)	0.667	0.414
< 14	28 (46.67)	22 (55.00)		
血清 TPOAb 水平 (IU/mL)				
$\geq 35$	9 (15.00)	1 (2.50)	4.167	0.041
< 35	51 (85.00)	39 (97.50)		
血清 TGAB 水平 (IU/mL)				
$\geq 48$	12 (20.00)	1 (2.50)	6.499	0.011
< 48	48 (80.00)	39 (97.50)		

表 3 两组患者发生 PTC 的多因素 Logistic 回归分析比较

因素	$\beta$ 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
每日碘摄入量 > 300 $\mu$ g	0.742	0.359	4.272	0.039	2.100	1.039 ~ 4.245
血清 TGAB 水平 $\geq 48$ IU/mL	0.915	0.377	5.891	0.016	2.497	1.193 ~ 5.227
血清 TPOAb 水平 $\geq 35$ IU/mL	0.877	0.381	5.298	0.022	2.404	1.139 ~ 5.072

表 4 各种检测方法的 ROC 曲线 AUC 值

指标	AUC 值	SE	P 值	截断值	95% CI
FT <sub>4</sub>	0.573	0.050	0.154	16.643	0.474 ~ 0.671
TPOAb	0.728	0.044	< 0.001	37.745 IU/mL	0.643 ~ 0.813
TGAB	0.747	0.043	< 0.001	50.756 IU/mL	0.663 ~ 0.831
联合诊断	0.848	0.033	< 0.001		0.783 ~ 0.912

## 2.5 血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 水平的相关性分析比较

将血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 数据进行 Pearson 相关性分析,得出 FT<sub>4</sub> 与 TPOAb 和 TGAB 呈正相关,但差异无统计学意义 ( $r = 0.356, 0.379, P > 0.05$ ), TPOAb 与 TGAB 呈明显正相关 ( $r = 0.953, P = 0.006$ )。

## 3 讨论

近年来,甲状腺癌的发病率呈逐年递增趋势,其发病高峰主要集中在 35 ~ 50 岁人群,且女性发病率高于男性,以乳头状癌为最常见病理类型,约占甲状腺癌的 80% 左右<sup>[3]</sup>。PTC 患者早期无特异性临床表现,术前依靠医师触诊较难发现,患者大多在超声体检时发现,但亦存在一定误诊率<sup>[6]</sup>,且 PTC 恶性程度高,若不及早发现与治疗,可延误患者最佳治疗时机,威胁患者生命安全。因此,积极寻求可靠的 PTC 预测指标对于早期诊断 PTC 并降低术前误诊率具有重要意义。已有学者在文献<sup>[7]</sup>中指出, TGAB 阳性是 PTC 发生的独立影响因子,同时血清 TPOAb 水平与甲状腺癌的发生具有密切关系, FT<sub>4</sub> 作为甲状腺功能的检测指标之一,可能与 TGAB 和 TPOAb 一起参与 PTC 的发生与发展。

本研究结果显示,研究组血清 TPOAb、TGAB 水平平均比对照组明显要高,同时 PTC 发生的单因素分析结果显示,两组患者在每日碘摄入量、血清 TPOAb 水平和血清 TGAB 水平方面存在明显差异,可见 PTC 患者大多表现为术前 TPOAb、TGAB 水平升高,提示三者可能与 PTC 的发生有关,邓强<sup>[8]</sup>在其研究报告中亦得出类似的结果。进一步的多因素分析结果发现,每日碘摄入量 > 300  $\mu$ g、血清 TPOAb 水平  $\geq 35$  IU/mL 和血清 TGAB 水平  $\geq 48$  IU/mL 是患者发生 PTC 的独立预测因素,表明每日碘摄入量过量与术前 TPOAb、TGAB 水平异常升高与 PTC 的发生具有重要联系。TPOAb 是自身免疫性甲状腺炎的标志性抗体,其水平升高表明甲状腺组织处于免疫性炎症活跃状态。有学者<sup>[9]</sup>认为,自身免疫性甲状腺炎与 PTC 存在一定的相关性;亦有研究<sup>[10]</sup>指出,自身免疫性甲状腺炎中甲状腺恶性肿瘤的发生率可

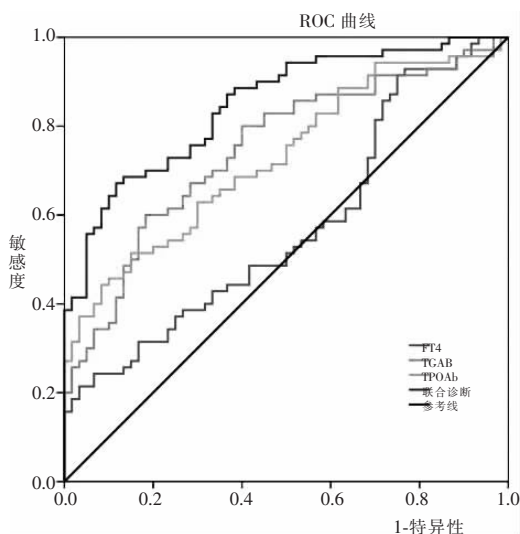


图 1 血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 单项诊断与联合诊断 ROC 曲线

达近 30%, PTC 患者可能因 TPOAb 异常升高参与某种机制诱发 PTC 的发生。并且 PTC 患者发病后, 其血清中 TPOAb 可通过中等强度的抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用参与 PTC 癌细胞受损破坏, 促使胞浆内的“过氧化物酶”溢入血液刺激机体, 使血清中 TPOAb 水平异常升高<sup>[11]</sup>。TGAB 则与 TPOAb 生物学效应较为类似, 其在 PTC 患者血清中呈异常阳性表达, 可能与其通过参与辅助 T 淋巴细胞的活化, 激活补体和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用导致甲状腺细胞破坏有关<sup>[12-13]</sup>。TGAB 和 TPOAb 可能通过共同的生物效应促使甲状腺细胞破坏而呈现异常阳性表达, 并引导和诱发 PTC 的发生。因此, TPOAb 与 TGAB 具有明显的正相关关系。本研究中两组患者在 FT<sub>4</sub> 水平上无明显差异, 且 PTC 患者的 FT<sub>4</sub> 水平均在正常范围内波动, 同时发现血清 FT<sub>4</sub> 水平在正常范围内的升高不是影响 PTC 发生的重要因素。PTC 患者 FT<sub>4</sub> 水平与甲状腺乳头状增生患者差异性不明显, 考虑是由于患者出现甲状腺良性增生亦会使机体甲状腺激素紊乱以及 TPOAb 与 TGAB 抗体异常升高有关<sup>[14]</sup>。本研究还显示, 每日碘摄入量 > 300 μg 是 PTC 发生的高危因素之一。依据世界卫生组织提出的成年人每日碘摄入量是 150 ~ 300 μg, 每日摄入量 > 300 μg 则提示碘摄入过量<sup>[15]</sup>。长时间的碘摄入过量可导致脑垂体过度分泌促甲状腺激素引发甲状腺肿大, 增加 PTC 的发生风险。因此, 合理的碘摄入对于预防 PTC 亦显得至关重要。

本研究结果显示, 血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 水平联合预测 PTC 发生的 ROC 曲线下面积明显高于三者单独诊断时的 ROC 曲线下面积, 表明三个指标联合检测预测 PTC 的价值更高, 可用于临床上 PTC 的术前早期诊断, 指导疾病的治疗。近年来有部分学者<sup>[16]</sup>认为, TPOAb 和 TGAB 双阳性表达可能与甲状腺癌的多灶癌及浸润程度有关, 可能对于患者术后的复发、转移等预后情况具有预测作用。

综上所述, FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 在 PTC 患者血清中含量较高, 血清三项指标联合检测对于临床上预测与诊断 PTC 具有较好的应用价值。因而临床上可通过联合检测患者血清 FT<sub>4</sub>、TPOAb 和 TGAB 水平以筛选 PTC 的高风险人群、预测 PTC 的发生, 及时诊断, 尽早采取治疗措施, 防止病情恶化。另外, 本研究由于条件与时间限制, 未能对临床 PTC 患者的预后价值进行探讨, 有待在后期的研究实践

中进一步完善。

### 参考文献

- [1] 其阿米西·别孜尔见, 哈力木拉提·木尔提扎, 哈尔满·阿吉汉, 等. 术前血清 TSH 水平与甲状腺微小乳头状癌发生的相关性研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2017, 24(1): 64-69.
- [2] 李利梅, 王美, 郑守华, 等. 微小 RNA-34 在甲状腺乳头状癌患者血清中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(3): 523-525.
- [3] 段莉莉, 崔静, 武新宇, 等. 甲状腺乳头状癌甲状腺球蛋白抗体的动态监测及其预后价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(3): 146-149.
- [4] 黄青青, 兰晓莉, EvrimSurerBudak, 等. 99Tcm-高锝酸盐残留灶显像、血清甲状腺球蛋白和抗甲状腺球蛋白抗体水平对分化型甲状腺癌患者术后评估的作用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(1): 59-60.
- [5] 周庚寅, 白艳花, 觉道健一. 甲状腺乳头状癌的病理诊断及遗传学特点[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(2): 131-134.
- [6] 罗艳, 胡桂英, 李颖, 等. 促甲状腺激素和甲状腺自身抗体在分化型甲状腺癌患者中的表达[J]. 安徽医学, 2017, 38(1): 60-62.
- [7] Shield PW, Crouch SJ, Papadimos DJ, et al. Identification of metastatic papillary thyroid carcinoma in FNA specimens using thyroid peroxidase immunohistochemistry [J]. Cytopathology, 2018, 29(3): 227-232.
- [8] 邓强. 甲状腺微小乳头状癌患者血清甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体及促甲状腺激素水平变化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(4): 105-108.
- [9] Li YR, Tseng CP, Hsu HL, et al. Circulating epithelial cells as potential biomarkers for detection of recurrence in patients of papillary thyroid carcinoma with positive serum anti-thyroglobulin antibody [J]. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 2017, 477(2): 74-80.
- [10] 张娜, 林岩松, 梁军. 甲状腺球蛋白抗体测定在分化型甲状腺癌<sup>131</sup>I 治疗中的临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6): 452-456.
- [11] 张娜, 梁军. 甲状腺乳头状癌<sup>131</sup>I 清甲后甲状腺球蛋白抗体变化趋势及其与疗效的关系[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(3): 168-171.
- [12] 康海岩, 杨庭显, 张磊. 甲状腺癌患者血清 Gal-3、IL-17、IL-35、anti-TgAb 的变化及其意义[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(8): 505-508.
- [13] 马东伟. HT 合并 PTC 与 TSH、TGAb、TPOAb 的相关性分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(36): 16-18.
- [14] Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients [J]. Acta otorhinolaryngologica Italica; organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale, 2017, 37(5): 393-400.
- [15] 王佳峰, 葛明华. 甲状腺癌发病风险相关因素分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(4): 284-286.
- [16] 肖婧, 杨昱. 甲状腺乳头状癌患者的预后及相关因素分析[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(5): 740-742.

(收稿日期: 2020-03-11)

学术编辑: 赵妍丽)