

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.06.030

❖ 论著 ❖

彩超联合血清 TSH、p53、VEGF 检测对甲状腺结节良恶性的诊断价值

马磊,周丽霞,卢冬敏

(秦皇岛市第二医院超声科,河北 秦皇岛 063000)

【摘要】目的:探讨彩色多普勒超声(彩超)联合血清促甲状腺激素(TSH)、p53、血管内皮生长因子(VEGF)检测对甲状腺结节良恶性的诊断价值。**方法:**分析74例接受甲状腺结节手术患者的临床资料,以病理诊断结果为金标准,其中良性结节49例,记为良性组,恶性结节25例,记为恶性组。比较两组患者超声图像特征、超声良恶性鉴别效果和血清TSH、p53、VEGF水平差异,采用受试者工作特征(ROC)分析血清TSH、p53、VEGF对甲状腺恶性结节的诊断效果。**结果:**良性组和恶性组的结节形态、边界、声晕、回声、钙化、血流分级、淋巴结肿大和包膜侵犯比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),结节数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);彩超良性结节检出率高于恶性结节(87.01% vs. 66.67%, $P < 0.05$);恶性组血清TSH、p53、VEGF水平均高于良性组($P < 0.05$),诊断甲状腺恶性结节的曲线下面积(AUC)依次为0.725、0.764、0.759,3项联合检测时AUC为0.883,敏感度85.71%,特异度89.61%。**结论:**彩超联合血清TSH、p53、VEGF检测对临床鉴别诊断甲状腺结节良恶性价值显著。

【关键词】 甲状腺结节;良恶性;彩超;促甲状腺激素;p53;血管内皮生长因子;诊断价值

【中图分类号】 R445.1;R581 **【文献标志码】** A

Diagnostic value of color Doppler ultrasound combined with serum TSH, p53 and VEGF in thyroid nodule

MA Lei, ZHOU Li-xia, LU Dong-min

(Department of Ultrasound, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao 063000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the diagnostic value of color Doppler ultrasound (CDUS) combined with serum TSH, p53 and VEGF in the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. **Methods:** 74 patients who underwent thyroid nodule surgery selected as the study objects. The results of operation and pathology were gold standard, including 49 cases of benign nodule, which were recorded as benign group, 25 cases of malignant nodule, which were recorded as malignant group. The difference between the two groups in ultrasonic image characteristics, ultrasonic benign and malignant differentiation effect and serum TSH, p53 and VEGF levels were compared, and the diagnostic effect of serum TSH, p53 and VEGF on thyroid malignant nodules were analyzed by ROC. **Results:** There were significant differences between benign group and malignant group in nodule shape, boundary, halo, echo, calcification, blood flow classification, lymphadenopathy and capsule invasion ($P < 0.05$), there was no significant difference in the number of nodules ($P > 0.05$). According to the pathological gold standard, the detection rate of CDFI benign nodules was higher than that of malignant nodules (87.01% vs. 66.67%, $P < 0.05$). The levels of TSH, p53 and VEGF in malignant group were significantly higher than those in benign group ($P < 0.05$), the subcurve area (AUC) was 0.725, 0.764 and 0.759, respectively, the AUC, sensitivity and specificity of the 3 indexes were 0.883, 85.71% and 89.61%, respectively. **Conclusion:** Color Doppler ultrasound combined with serum TSH, p53, VEGF detection of clinical differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules has significant value.

【Key words】 Thyroid nodule; Benign and malignant; Color Doppler ultrasound; Thyrotropin; P53; Vascular endothelial growth factor; Diagnostic value

甲状腺结节是位于甲状腺内的肿块,吞咽动作时结节随甲状腺上下移动,患者多无明显临床症状,部分患者因结节压迫或侵犯周围组织,可出现吞咽困难、声音嘶哑和压迫不适感等症状。甲状腺结节

分为良性和恶性,但二者均缺乏特异性症状,结节的生物学特征复杂多样,鉴别存在诸多困难,不利于指导治疗,因此准确辨别甲状腺结节良恶性是临床诊治的关键。彩色多普勒超声是目前筛查诊断甲状腺

作者简介:马磊(1981-),男,主治医师。E-mail: Fxlx188@163.com

通讯作者:周丽霞。E-mail: zlx050522@163.com

结节的常规手段,观察结节形态、边缘有无分叶征、钙化、内部回声等影像特征,对临床鉴别和危险分层评估提供有力依据。但临床经验表明,彩超检查受图像特征、分辨率和操作者主观性的影响较大,存在一定误诊或漏诊风险^[1-2]。血清肿瘤标志物如促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、p53、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)对鉴别甲状腺结节良恶性有一定辅助价值,为提高临床鉴别诊断效果,近些年临床逐渐重视和开展彩超联合血清肿瘤标志物检查^[3]。本研究对 74 例甲状腺结节患者的临床和手术病理资料进行回顾性分析,探讨彩超联合血清 TSH、p53、VEGF 检测的鉴别诊断价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 74 例成功接受甲状腺结节手术患者,纳入标准:(1)患者因颈部不适感就诊,甲状腺可肿大,扪及肿块,术前接受甲状腺常规检查、颈部 B 超和实验室相关检查,确诊甲状腺结节,均保留完整的临床病例资料;(2)均自愿并成功接受甲状腺(次)全切除手术,手术病理证实甲状腺结节,均保留完整的手术病理资料。排除标准:(1)既往甲状腺手术史、甲状腺激素治疗史或近期接受头颈部放射性检查治疗史;(2)合并甲状腺机能亢进、甲状腺炎等甲状腺疾病;(3)合并其他恶性肿瘤、血液系统疾病;(4)哺乳妊娠期妇女;(5)相关资料不全者。根据手术病理金标准,确诊良、恶性结节分别 49 例和 25 例,占比 66.22%、33.78%,分别记为良性组和恶性组。良性组,35~50 岁 26 例,51~73 岁 23 例;结节最大直径 6~38 mm。恶性组 36~50 岁 14 例,51~72 岁 11 例;结节最大直径 5~37 mm。两组在性别、年龄、BMI、结节平均直径方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	良性组($n=49$)	恶性组($n=25$)
性别(男/女)	19/30	9/16
年龄(岁)	48.32 ± 6.47	48.73 ± 5.98
BMI(偏低/正常/超重/肥胖)	2/27/7/6	2/15/5/3
结节平均直径(mm)	22.75 ± 3.84	23.02 ± 3.87

1.2 方法

(1)手术病理检查:术中切除标本送检,病理科医师经固定、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色处理,光镜下观察病理切片,判定良恶性和具体病理类型。(2)颈部彩超检查:取仰卧位,头部向下,抬高肩膀,充分暴露颈部。仪器采用飞利浦 HD7 彩色多普勒超声仪,探头频率 7.0~12.5 MHz,由具有 3 年及以

上超声科工作经验。二维超声观察甲状腺结节的位置、大小、形态、数量、边界、声晕、内部回声、有无钙化、有无包膜侵犯、结节内部血流分级(0~2 级)、有无淋巴结肿大等情况。结节内部血流分级。0 级:结节内部及周边无血流;1 级:结节内部及周边存在微弱血流;2 级:结节内部及周边血流丰富。内部钙化分型(I~IV 型)。I 型:微钙化,II 型:粗块状钙化(粗钙化),III 型:环状钙化。由两名未参与本研究的超声科医师在不知情确诊结果条件下,共同阅片讨论得出一致诊断。(3)血清 TSH、p53、VEGF 检测:术前 1~3 d 取晨起空腹静脉血 5 mL,3 000 rpm 离心 10 min,收集血清样本,-20 °C 冷存,4 h 内完成检测。仪器采用德国西门子 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光检测仪检测和配套试剂,血清 TSH 采用免疫发光法检测,正常值 0.35~5.5 mIU/L,血清 p53、VEGF 水平采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,均检测两次并取平均值记录。

1.3 研究指标

(1)整理两组手术病理结果。(2)比较两组超声图像特征,多发结节者选择最大结节进行比较。(3)手术病理结果为诊断金标准,计算术前彩超检查对良恶性结节的检出率。(4)比较两组血清 TSH、p53、VEGF 检测水平,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TSH、p53、VEGF 单项及联合检测对甲状腺恶性结节的诊断价值。

1.4 统计学分析

选用 SPSS 22.0 进行数据处理与统计学分析。术前彩超诊断的检出率为计数资料,用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立 t 检验;采用 ROC 曲线分析上述血清指标对甲状腺恶性结节的诊断效能,计算曲线下面积(AUC), $AUC > 0.7$ 表示诊断效果良好。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术病理结果

74 例患者共 119 个甲状腺结节,其中良性组确诊甲状腺腺瘤 27 例(55.10%),结节性甲状腺肿 22 例(44.90%),共 77 个良性结节;恶性组确诊甲状腺癌 17 例(68.00%),其他(滤泡状癌、髓样癌、乳头状癌和未分化癌等)8 例(32.00%),共 42 个恶性结节。

2.2 超声图像特征比较

良性组和恶性组结节形态、边界、声晕、内部回声、钙化、内部血流分级、淋巴结肿大和包膜侵犯方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),单发、多

发结节数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 两组术前彩超检查图像特征比较 [$n(\%)$]

特征	良性组($n=49$)	恶性组($n=25$)	χ^2 值	P 值
结节彩超特征				
形态规则	38(77.55)	8(32.00)	14.603	<0.001
边界清晰	42(85.71)	5(20.00)	30.848	<0.001
声晕完整	17(34.69)	2(8.00)	6.181	0.013
声晕规则	33(67.35)	0(0.00)	30.388	<0.001
单发结节	21(42.86)	9(36.00)	0.323	0.570
内部回声			5.696	0.017
低回声	23(46.94)	19(76.00)		
等、高、混合回声	26(53.06)	6(24.00)		
钙化	12(24.49)	17(68.00)	13.150	<0.001
血流分级			24.388	<0.001
0 级	39(79.59)	5(20.00)		
1~2 级	10(20.41)	20(80.00)		
淋巴结肿大	6(12.24)	16(64.00)	5.861	0.015
包膜侵犯	4(8.16)	11(44.00)	13.155	<0.001

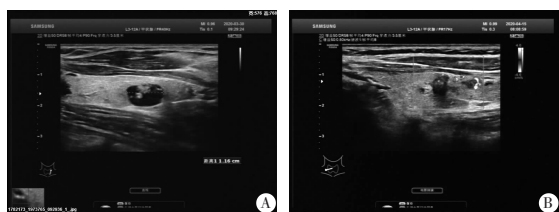


图 1 甲状腺结节

A.良性结节;B.恶性结节

2.3 彩超诊断甲状腺良恶性结节效果

彩超共准确检出 67 个良性结节和 28 个恶性结节,检出率分别为 87.01% 和 66.67%,良恶性结节检出率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.988, P = 0.008, P < 0.05$);彩超诊断甲状腺恶性结节的敏感度 66.67%,特异度 87.01%,准确度 79.83%。见表 3。

表 3 彩超诊断甲状腺良恶性结节检出率 [$n(\%)$]

金标准	结节数量	彩超诊断	
		+	-
良性结节	77	67(87.01)*	10(12.99)
恶性结节	42	28(66.67)	14(33.33)
合计	119	95(79.83)	24(20.17)

“+”表示准确检出,“-”表示漏诊或误诊;* $P < 0.05$,与恶性结节检出率比较。

2.4 血清 TSH、p53、VEGF 水平比较

恶性组血清 TSH、p53、VEGF 水平均高于良性组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 TSH、p53、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TSH(mIU/L)	p53(ng/L)	VEGF($\mu\text{g/L}$)
良性组($n=49$)	1.38 \pm 0.39	91.37 \pm 12.08	93.08 \pm 14.05
恶性组($n=25$)	2.56 \pm 0.57	214.62 \pm 27.90	127.49 \pm 18.25
t 值	10.484	26.549	8.988
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 TSH、p53、VEGF 对甲状腺恶性结节诊断效果

血清 TSH、p53、VEGF 诊断甲状腺恶性结节的 AUC 均 > 0.7 ,最佳临界值依次为 2.23 mIU/L、187.20 ng/L、107.36 $\mu\text{g/L}$,联合检测时 AUC 最高,为 0.883,敏感度、特异度分别为 85.71%、89.61%。见表 5。

表 5 血清 TSH、p53、VEGF 对甲状腺恶性结节诊断效果

指标	最佳临界值	AUC	敏感度	特异度	95% CI
TSH	2.23	0.706	77.96	72.58	0.492~0.895
p53	187.20	0.764	82.14	91.25	0.537~0.913
VEGF	107.36	0.759	79.47	84.68	0.516~0.907
TSH + p53 + VEGF	-	0.883	85.71	89.61	0.749~0.992

3 讨论

甲状腺结节是常见的甲状腺疾病类型,病因复杂多样,至今尚未完全明确,绝大部分患者体检或医师查体时意外发现,女性居多。据一项体检中心针对 1 678 人的体检调查报道^[4]显示,甲状腺结节发病率 42.55%,其中女性患病率高达 49.19%,明显高于男性,除性别因素外,年龄、文化程度、吸烟、食用海产品和运动习惯等均是甲状腺结节的发病影响因素。据一项 Meta 分析^[5]指出,目前我国大陆地区甲状腺结节患病率高达 32% (95% CI = 0.30 ~ 0.34),而且伴随代谢性疾病患病率居高不下、肥胖愈发多见、生活节奏加快等影响,预估我国甲状腺结节呈逐渐上升趋势,防控形势严峻,加强体检筛查和提高临床诊断尤为重要。

准确辨别良恶性是临床处理甲状腺结节的关键,借助彩超检查有助于鉴别诊断,临床应用广泛。本研究显示良性组和恶性组的超声图像特征存在较大差异,良性结节以规则形态为主,纵横比 < 1 多见,边界清晰,声晕规则,内部回声复杂多样,呈低回声、等回声、高回声和混合性回声,结节内部血流较少(0 级多见),淋巴结肿大和包膜侵犯比较少见。而恶性结节多呈不规则形态,纵横比 > 1 ,边界分叶征,结节内部血流丰富,原因与恶性结节新生血管生成,血运丰富有关。声晕的形成原因复杂,推测多与腺瘤周边环绕血管、肿瘤生长、包膜与甲状腺组织的病理变化等因素有关^[6-7]。目前关于声晕对甲状腺结节良恶性的鉴别价值报道较少。本研究显示恶性结节的声晕完整性较差,仅 2 例声晕完整,声晕形态均不规则,与良性结节的声晕特征有明显区别。分析原因可能是,良性结节包膜多完整,结节周围血管不易穿透包膜,血管多沿包膜外环形走行,而恶性结

节血流丰富,内部血管生成杂乱、不规则,加上结节周围黏液变形、炎性反应和水肿挤压等因素,造成二者声晕形态差异。谭小冀等^[8]报道发现甲状腺恶性结节出现不光滑、不均匀声晕特征明显多于良性结节,与本研究结论类似,该报道进一步造影观察显示,声晕低增强诊断恶性结节的敏感度 91.67%,特异度 82.60%,为本研究后续研究提供方向。此外,恶性结节随着癌细胞繁殖扩散,组织过度生长,不仅易造成钙盐沉积,多表现为钙化征,还易侵犯包膜等邻近组织,周围淋巴结肿大或发生淋巴结转移^[9]。但本研究显示彩超诊断 119 结节的准确率为 79.83%,其中恶性结节敏感度仅 66.67%,低于良性结节 87.01%,表明彩超对甲状腺结节的鉴别诊断有待提高,微小恶性结节早期超声图像特征不明显、彩超分辨率和操作者主观因素等均可影响临床诊断^[10]。

FSH 是腺垂体分泌的激素,具有刺激甲状腺细胞发育、促进甲状腺激素合成分泌的生理作用,是评估甲状腺功能的常用指标;同时,TSH 是甲状腺结节的重要生长因子,促进肿瘤细胞增生和诱导肿瘤细胞基因表达,与甲状腺癌发生发展紧密相关。有报道^[11-12]指出,随着血清 FSH 水平升高,甲状腺良性结节癌变风险呈线性增长。但 FSH 水平的影响因素复杂,单独检测诊断恶性结节的敏感度和特异度偏低。p53 是人体抑癌基因,具有帮助细胞基因修复缺陷和防止癌变的作用,p53 含量异常升高提示癌变风险。既往报道^[13-15]发现子宫内腺癌、膀胱移行细胞癌、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌患者血清 p53 水平均显著升高,免疫组化法检测 p53 表达多为阳性。VEGF 是常见的肿瘤血管生长因子,参与肿瘤形成和生长全过程。许素真等^[16]报道发现,保乳术乳腺癌患者新辅助化疗后癌组织 p53、VEGF 表达显著下降,也证实 p53、VEGF 与肿瘤生长的紧密关系。本研究显示恶性组血清 TSH、p53、VEGF 水平均显著高于良性组,进一步分析发现血清 TSH、p53、VEGF 诊断甲状腺恶性结节的 AUC 均 > 0.7,联合检测时 AUC 为 0.883,敏感度 85.71%,特异度 89.61%,与文献报道^[17-18]一致。

本研究也存在不足:(1)研究样本量偏少,且为回顾性分析,可能存在选择偏倚和记忆偏倚;(2)未进一步研究血清 TSH、p53、VEGF,尤其是 p53、VEGF 与甲状腺恶性结节病理特征的内在关系,比如淋巴结转移和肿瘤分期,此外不同病理类型的

p53、VEGF 表达有无差异等,后续研究需深入完善。

综上所述,彩超联合血清 TSH、p53、VEGF 检测能提供更多参考依据,有助于临床鉴别诊断甲状腺结节良恶性。

参考文献

- [1] 赵月娥,郑柏,甘连州. 甲状腺癌的超声表现与病理对照分析[J]. 癌症进展,2019,17(14):1697-1700.
- [2] 康春梅,张丹铃,余丽萍. 术前彩色超声联合 c-Met 蛋白在诊断甲状腺癌早期颈淋巴结转移中的作用[J]. 中国临床医生杂志,2018,46(10):83-86.
- [3] 黎荣能. 甲状腺结节中甲状腺癌的筛查方法与评价[J]. 中国基层医药,2018,25(23):3125-3128.
- [4] 李文钰,黄薇. 体检中心甲状腺结节患者流行病学特征及危险因素调查分析[J]. 河北医药,2019,41(3):137-140.
- [5] 霍立双,刘丰雨,高琛,等. 我国大陆地区甲状腺结节患病率 Meta 分析[J]. 河北医科大学学报,2017,37(2):138-141.
- [6] 沈红梅,魏立爽,李璐. 超声造影参数与甲状腺癌患者肿瘤恶性程度的关系[J]. 中国老年学杂志,2019,34(3):555-557.
- [7] 徐丹凤,王志利,刘洋,等. 超声弹性成像对甲状腺良恶性结节的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2019,35(6):141-145.
- [8] 谭小冀,钱林学,郑媛媛. 甲状腺声晕结节的二维超声及超声造影分析[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(11):1227-1230.
- [9] 赵月娥,迟娇,甘连州. 超声诊断甲状腺恶性结节的钙化特征分析[J]. 癌症进展,2019,17(03):76-78.
- [10] 李佳伟,欧阳恩,李作峰,等. 甲状腺癌的术前超声诊断:过度诊断还是诊断不足? [J]. 中华超声影像学杂志,2018,27(4):308-313.
- [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] 吴华臣,黄迎春,韩欣红,等. 术前血清 TSH 水平联合多普勒超声对分化型甲状腺癌的诊断价值[J]. 现代生物医学进展,2018,18(13):104-108.
- [13] 魏佳,王瑶琪,孙旭,等. 甲状腺癌相关基因及其在临床诊断中应用的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版),2018,44(4):880-885.
- [14] 方瑜,陈光伟,杨洋,等. 姜黄素在宫颈癌治疗中对 MIF、VEGF-C、p53 表达及肿瘤生长的影响[J]. 基因组学与应用生物学,2018,37(9):4148-4154.
- [15] 黄霓,游金辉. VEGF、p53 在恶性肿瘤骨转移中相关机制的研究进展[J]. 医学综述,2018,24(11):86-90.
- [16] 许素真,陈淑如. 乳腺癌保乳术联合新辅助化疗前后癌组织 VEGF、EZH2、p53 蛋白表达的变化[J]. 现代医学,2019,47(1):60-62.
- [17] 蒋小燕,朱家宝,陶林波,等. 彩色多普勒超声联合血清 p53、VEGF、Galectin-3 对甲状腺结节的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志,2019,35(10):873-876.
- [18] 熊涛,唐顺利,李凯,等. VEGF、PCNA、p53 及 Survivin 与膀胱移行细胞癌病理分级、临床分期的关系研究[J]. 海南医学,2018,29(3):342-345.

(收稿日期:2020-04-14)

学术编辑:刘健)