

• 论 著 •

血清 Tg、TNF-α、HMGB1 联合检测诊断甲状腺腺瘤的临床意义

刘权忠,付远飞,贾 佩[△]

(重庆医科大学附属南川人民医院耳鼻喉科,重庆 408400)

摘 要:目的 探讨血清甲状腺球蛋白(Tg)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)联合检测诊断甲状腺腺瘤的临床意义。**方法** 选取该院耳鼻喉科收治的甲状腺腺瘤患者 60 例(实验组)及健康志愿者 60 例(对照组),比较实验组与对照组血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平及实验组术前、术后血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平;分析甲状腺腺瘤患者血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平与肿瘤直径和病理类型的关系,判断血清 Tg、TNF-α、HMGB1 单独和联合检测诊断甲状腺腺瘤的临床价值。**结果** 实验组检测的血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组患者术后检测的血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤直径大于 2 cm 患者检测的血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平高于肿瘤直径小于或等于 2 cm 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Tg 诊断甲状腺腺瘤的曲线下面积为 0.725,灵敏度和特异度为 75.8%、58.2%;TNF-α 曲线下面积为 0.753,灵敏度和特异度为 80.4%、67.8%;HMGB1 曲线下面积为 0.750,灵敏度和特异度为 78.4%、64.1%;血清 Tg、TNF-α、HMGB1 联合检测诊断甲状腺腺瘤的曲线下面积为 0.815,灵敏度和特异度为 91.2%、84.7%。**结论** 患者肿瘤直径大于 2 cm 检测血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平较高,血清 Tg、TNF-α、HMGB1 联合检测诊断甲状腺腺瘤的灵敏度和特异度好,对甲状腺腺瘤的早期诊断具有临床辅助价值。

关键词:甲状腺球蛋白; 肿瘤坏死因子-α; 高迁移率族蛋白 B1; 甲状腺腺瘤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.08.005 **中图法分类号:**R736.1

文章编号:1673-4130(2020)08-0916-04 **文献标识码:**A

Clinical significance of combined detection of serum Tg, TNF-α and HMGB1 in the diagnosis of thyroid adenoma

LIU Quanzhong, FU Yuanfei, JIA Pei[△]

(Department of Otolaryngology, People's Hospital of Nanchuan Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 408400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of combined detection of serum Thyroglobulin (Tg), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and high mobility group protein B1 (HMGB1) in the diagnosis of thyroid adenoma. **Methods** Sixty patients with thyroid adenoma (experimental group) and 60 healthy volunteers (control group) admitted to department of otolaryngology of a hospital were included in the experiment. The levels of Tg, TNF-α and HMGB1 in the serum of the experimental group and the control group were compared, and the levels of Tg, TNF-α and HMGB1 in the serum of the experimental group before and after operation were compared; To analyze the relationship between serum Tg, TNF-α, HMGB1 and tumor diameter and pathological type in patients with thyroid adenoma, and judged the clinical value of serum Tg, TNF-α and HMGB1 alone or in combination in the diagnosis of thyroid adenoma. **Results** The serum levels of Tg, TNF-α and HMGB1 in the experimental group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum Tg, TNF-α and HMGB1 in the experimental group were lower than those before surgery, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum Tg, TNF-α, and HMGB1 levels were higher in patients with tumor diameter more than 2 cm than those with tumor diameter less than or equal to 2 cm ($P<0.05$). The area under the curve of serum Tg diagnosis of thyroid adenoma was 0.725, the sensitivity and specificity were 75.8%, 58.2%; The area under the TNF-α curve was 0.753, the sensitivity and specificity were 80.4%, 67.8%; The area under the HMGB1 curve was 0.750, sensitivity and specificity were 78.4%, 64.1%; The area under the curve of the combined detection of serum Tg, TNF-α, and HMGB1 in the diagnosis of thyroid adenoma was 0.815, and the sensitivity and specificity were 91.2% and 84.7%. **Conclusion** The serum levels of

作者简介:刘权忠,男,副主任医师,主要从事耳鼻喉相关的临床诊断与治疗研究。 [△] **通信作者,** E-mail: wulidian321@163.com。
本文引用格式:刘权忠,付远飞,贾佩. 血清 Tg、TNF-α、HMGB1 联合检测诊断甲状腺腺瘤的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(8): 916-919.

Tg,TNF- α and HMGB1 are higher in patients with tumor diameter >2 cm. The sensitivity and specificity of serum Tg,TNF- α and HMGB1 in the diagnosis of thyroid adenoma are good,and have clinical value in the early diagnosis of thyroid adenoma.

Key words:thyroglobulin; tumor necrosis factor- α ; high mobility group protein B1; thyroid adenoma

甲状腺腺瘤是甲状腺最常见的良性肿瘤,好发于中青年女性,大部分患者无症状,随着肿瘤逐渐增大压迫周围组织后出现呼吸困难、吞咽困难等症状;如不及时治疗,将严重影响患者的生活质量。有研究报道,全球甲状腺腺瘤的发病率呈逐年增长趋势^[1]。超声、CT 等检查方式在甲状腺腺瘤的诊断中发挥了重要作用,但其易受图像特征、分辨率等因素的影响,出现误诊、漏诊^[2]。因此,对甲状腺腺瘤患者尽早诊治,对改善患者生存质量至关重要。血清甲状腺球蛋白(Tg)是由甲状腺滤泡上皮细胞合成的一种糖蛋白复合物,其已成为当前诊断甲状腺疾病的重要指标^[3-4]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是单核巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,其具有抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞由 G1 期向 S 期进展功能,从而增加了肿瘤病灶的血供,促进了肿瘤的发生、发展^[5]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是一种保守的非组 DNA 结合蛋白,其通过调控细胞的增殖凋亡、侵袭转移,来诱导肿瘤微环境的形成^[6-7]。目前,关于血清 Tg、TNF- α 和 HMGB1 联合检测诊断甲状腺腺瘤的研究较少。因此,本研究旨在分析血清 Tg、TNF- α 和 HMGB1 检测在甲状腺腺瘤中的价值,为其诊断和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016—2019 年本院耳鼻咽喉科收治的甲状腺腺瘤患者 60 例(实验组),甲状腺腺瘤病理上分为甲状腺滤泡状腺瘤(39 例)和甲状腺乳头状囊性腺瘤(21 例),其中男性 16 例,女性 44 例;年龄 26~71 岁,平均(41.6 $\pm$ 1.73)岁;体质质量指数(BMI) <24 kg/m² 22 例,BMI ≥ 24 kg/m² 38 例。实验组根据肿瘤不同直径分为直径 >2 cm 38 例和直径 ≤ 2 cm 22 例患者。健康志愿者 60 例作为对照组,其中男性 21 例,女性 39 例;年龄 28~72 岁,平均(43.1 $\pm$ 2.06)岁;BMI <24 kg/m² 26 例,BMI ≥ 24 kg/m² 34 例。两组受试者的性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)实验组术后病理均证实为甲状腺腺瘤;(2)术前未接受抗肿瘤药物治疗。排除标准:(1)既往有甲状腺局部手术病史者;(2)有其他器官恶性肿瘤病史者;(3)有心脑血管、肝、肾等部位疾病者;(4)存在甲状腺炎等甲状腺疾病者。

1.2 方法 实验组患者分别在术前 3 d 及术后 2 周抽取外周静脉血 5 mL,分离血清,-20℃冻存。对照组于入组时抽取外周静脉血 5 mL,分离血清,-20℃冻存。采用贝克曼库尔特化学发光法检测实验组、对照组血清 Tg 水平,酶联免疫吸附剂试验(ELISA)法

检测血清 TNF- α 和 HMGB1 水平。

1.3 观察指标 比较两组 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平差异,比较实验组患者术前及术后检测的 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平;比较不同肿瘤直径、不同肿瘤病理类型检测的 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平。检测 Tg、TNF- α 、HMGB1 单独和联合检测时诊断甲状腺腺瘤的灵敏度和特异度。正常参考值:TNF- α 8~500 pg/mL、Tg 1.4~78.0 ng/mL、HMGB1 ≤ 10 μ g/L^[8-10]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算灵敏度、特异度及 ROC 曲线下面积(AUC)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平比较 实验组患者血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。实验组患者术前血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平分别与术后血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 实验组与对照组血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Tg(ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	HMGB1(μ g/L)
实验组	60	54.47 $\pm$ 2.73	687.73 $\pm$ 23.17	10.36 $\pm$ 1.68
对照组	60	28.16 $\pm$ 1.08	451.25 $\pm$ 12.81	3.13 $\pm$ 1.14
<i>t</i>		16.33	45.72	12.27
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

表 2 实验组患者血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平术前与术后比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	Tg(ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	HMGB1(μ g/L)
术前	60	54.47 $\pm$ 2.73	687.73 $\pm$ 23.17	10.36 $\pm$ 1.68
术后	60	30.52 $\pm$ 3.17	486.82 $\pm$ 6.71	5.02 $\pm$ 1.08
<i>t</i>		14.17	17.34	8.91
<i>P</i>		0.001	0.001	0.001

2.2 实验组肿瘤不同直径状态下血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平比较 实验组肿瘤直径大于 2 cm 的患者血清 Tg 水平高于肿瘤直径小于或等于 2 cm 患者血清 Tg 水平,差异有统计学意义($P<0.05$);肿瘤直径小于或等于 2 cm 患者血清 TNF- α 、HMGB1 水平低于肿瘤直径大于 2 cm 患者血清 TNF- α 、HMGB1 水平,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 实验组术后不同肿瘤病理类型患者血清 Tg、

TNF-α、HMGB1 水平比较 实验组术后甲状腺滤泡状腺瘤患者血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平与甲状腺乳头状囊性腺瘤患者血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3 实验组肿瘤不同直径状态下血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
直径	<i>n</i>	Tg(ng/mL)	TNF-α(pg/mL)	HMGB1(μg/L)
>2 cm	38	57.18±3.21	694.53±20.88	14.81±2.19
≤2 cm	22	49.51±2.07	679.71±11.28	8.91±3.18
<i>t</i>		9.74	28.86	7.89
<i>P</i>		0.001	0.001	0.002

2.4 血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平对甲状腺腺瘤的预测价值分析 血清 Tg 的 AUC 为 0.725(95%CI 为 0.531~0.919, $P=0.048$),灵敏度和特异度分别

为 75.8%和 58.2%;TNF-α 的 AUC 为 0.753(95%CI 为 0.578~0.927, $P=0.026$),灵敏度和特异度分别为 80.4%和 67.8%;HMGB1 的 AUC 为 0.750(95%CI 为 0.565~0.935, $P=0.028$),灵敏度和特异度分别为 78.4%和 64.1%;联合测定的 AUC 为 0.815(95%CI 为 0.621~0.979, $P=0.008$),灵敏度和特异度分别为 91.2%和 84.7%,见表 5 及图 1。

表 4 实验组术后不同肿瘤病理类型患者血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	Tg(ng/mL)	TNF-α(pg/mL)	HMGB1(μg/L)
滤泡状腺瘤	39	55.12±1.99	688.22±26.09	11.60±2.48
乳头状囊性腺瘤	21	53.68±4.52	688.92±14.96	9.81±1.28
<i>t</i>		2.28	1.01	1.79
<i>P</i>		0.12	0.39	0.11

表 5 血清 Tg、TNF-α、HMGB1 单独及联合检测对甲状腺腺瘤的辅助诊断价值						
项目	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	漏诊率(%)	误诊率(%)	AUC(95%CI)
Tg	50.38 ng/mL	75.8	58.2	24.2	41.8	0.725(0.531~0.919)
TNF-α	688.93 pg/mL	80.4	67.8	19.6	32.2	0.753(0.578~0.927)
HMGB1	10.12 μg/L	78.4	64.1	21.6	35.9	0.750(0.565~0.935)
Tg+TNF-α+HMGB1	—	91.2	84.7	8.8	15.3	0.815(0.621~0.979)

注:—无数据。

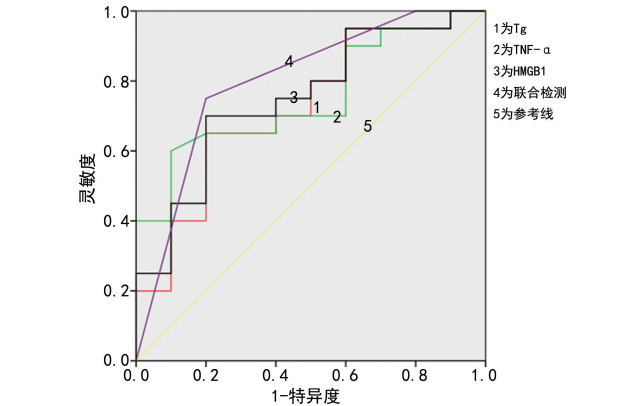


图 1 血清 Tg、TNF-α、HMGB1 单独及联合检测诊断甲状腺腺瘤的 ROC 曲线

3 讨论

甲状腺腺瘤是起源于甲状腺滤泡细胞的良性肿瘤;病程进展缓慢,多数为单发,占甲状腺肿瘤的 70%~80%^[11-12]。甲状腺腺瘤如未及时发现及治疗有诱发甲状腺功能亢进和恶变的可能。针刺病理学检查是甲状腺腺瘤最佳诊断方法,但细针穿刺活检具有创伤性,且术中受患者的依从性及检查受操作者技术水平的影响,往往穿刺诊断效果欠佳。因此,寻找一种检测方便、创伤小且诊断价值高的血清标志物对甲状腺腺瘤及时治疗至关重要。

Tg 是一种相对分子质量约为 660×10³ 的糖蛋白,主要由甲状腺细胞合成并释放到甲状腺滤泡腔内^[13]。在正常生理状态下,Tg 水平较低,且受到促甲

状腺激素(TSH)调控^[14]。血清 Tg 水平升高与甲状腺结节的病情变化密切相关^[15]。也有研究报道术前血清 Tg 水平可作为甲状腺结节恶变的预测因子^[13]。TNF-α 作为一种促炎细胞因子,具有多种生物活性。TNF-α 对预测恶性肿瘤的术后复发具有重要意义。TNF-α 是各种肿瘤发生、增殖,血管生成和转移的重要因素,对肿瘤具有促进作用^[16]。同时,TNF-α 也具有抗肿瘤作用,导致肿瘤细胞坏死,并且可抑制肿瘤血管形成,从而影响肿瘤细胞膜的渗透性,导致细胞凋亡。有研究表明,TNF-α 可以对肿瘤的血管内皮细胞造成损伤,导致血管破裂,功能障碍或血栓形成;可阻止局部血液流向肿瘤组织而导致的出血或缺氧性坏死^[16-17]。HMGB1 作为一种非组蛋白,对 DNA 具有非特异性亲和力。它可以稳定核小体结构,并可参与 DNA 复制、转录和修饰^[18]。在非恶性细胞中, HMGB1 主要存在于细胞核内。HMGB1 也被认为与肿瘤发生、发展密切相关^[18]。HMGB1 作为肿瘤细胞的关键调节因子,与机体免疫、炎症、代谢、增殖、血管生成、细胞凋亡、自噬、侵袭和转移等有关^[19]。HMGB1 通过调节多种信号通路,在促进细胞存活和死亡方面发挥重要作用,包括增殖、自噬、炎症、侵袭和转移。HMGB1 在多种类型的恶性肿瘤中呈现高表达^[20]。当前,关于甲状腺腺瘤的早期诊断临床缺乏准确的检测指标。因此,通过检测血清 Tg、TNF-α、HMGB1 水平来判断其对甲状腺腺瘤临床诊断价值,具有重要意义。

本研究结果表明,实验组患者检测的血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平高于对照组,且实验组患者术前血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平高于术后,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 对甲状腺腺瘤的诊断有一定价值;肿瘤直径大于 2 cm 的患者检测的血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平高于肿瘤直径小于或等于 2 cm 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明甲状腺腺瘤的直径越大,血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平越高,诊断为甲状腺腺瘤的价值越高;滤泡状腺瘤患者检测的血清 Tg、HMGB1 水平高于乳头状囊性腺瘤患者,滤泡状腺瘤患者检测的血清 TNF- α 水平低于乳头状囊性腺瘤患者,差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平对诊断甲状腺腺瘤不同病理类型无意义。本研究用 ROC 曲线评估了血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平诊断甲状腺腺瘤的可行性,结果显示血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 联合检测诊断甲状腺腺瘤的灵敏度和特异度优于三者单独检测,血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 单独检测时 AUC 均大于 0.5,说明血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 均有早期诊断甲状腺腺瘤的价值。但是,血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 联合检测更有利于甲状腺腺瘤的早期诊断和鉴别诊断,更有利于实现肿瘤早发现、早诊断、早治疗的目的。

4 结 论

综上所述,肿瘤直径越大,血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 水平越高,诊断为甲状腺腺瘤可能性越大;血清 Tg、TNF- α 、HMGB1 联合检测诊断甲状腺腺瘤的灵敏度和特异度好,对甲状腺腺瘤的早期诊断具有临床辅助价值。

参考文献

- [1] MUHAMMAD A I,刘嫣方,林江,等. 甲状腺乳头状癌线粒体 DNA D 环区基因突变的临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版),2017,27(1):31-35.
- [2] GRANT E G,TESSLER F N,HOANG J K,et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon:white paper of the ACR thyroid Imaging, reporting and data system (TIRADS) committee[J]. Am Coll Radiol,2015,12(12):1272-1279.
- [3] 陈飞,汪红娟,李强,等. 甲状腺球蛋白负反馈调节机制[J]. 南方医科大学学报,2019,39(1):125-126.
- [4] YASUJI I. Subacute thyroiditis in a patient with juvenile idiopathic arthritis undergoing etanercept treatment: a case report and review of the literature[J]. Mod Rheumatol,2013,23(2):397-400.
- [5] 黄有群,王振奋,周卫平. 结直肠癌患者 IL-6、TNF- α 、CRP 的水平变化特点及临床意义[J]. 癌症进展,2018,16(9):1140-1142.
- [6] TOHME S,YAZDANI H O,LIU Y,et al. Hypoxia mediates mito-chondrial biogenesis in hepatocellular carcinoma

to promote tumor growth through HMGB1 and TLR9 interaction[J]. Hepatology,2017,66(1):182-197.

- [7] ANDERSSON U,YANG H,HARRIS H. High-mobility group box 1 protein(HMGB1)operates as an alarmin outside as well as inside cells[J]. Semin Immunol,2018,38(1):40-48.
- [8] 金平. 血清 glactin-3、HMGB-1 和 TSGF 联合检测在甲状腺腺瘤诊断中的价值[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(10):1353-1355.
- [9] 胡金华,张耀晴,艾瑞华,等. 分化型甲状腺癌患者血清 TNF- α 、IL-6 和 VEGF 表达与侵袭转移的相关性分析[J]. 现代肿瘤学杂志,2015,23(6):771-774.
- [10] 谭娟,石敏,朱永芳,等. 术前甲状腺球蛋白水平与甲状腺乳头状癌严重程度的关系[J]. 中华内分泌外科杂志,2018,12(5):395-399.
- [11] 周云星. 手术治疗甲状腺腺瘤 108 例的回顾分析[J]. 贵阳中医学院学报,2012,34(3):64-65.
- [12] 常东民,张勇,陈德强,等. 超低位颈前小切口甲状腺腺瘤切除术和传统手术的临床效果比较[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(3):476-477.
- [13] MARIN P,MAJA F,MATIJA R,et al. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer-clinical considerations[J]. Acta Clin Croat,2018,57(3):518-527.
- [14] JO K,LIM D J. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer[J]. Korean J Intern Med,2018,33(6):1050-1057.
- [15] 彭华丽,李林,吴勇进,等. 联合检测促甲状腺激素与甲状腺球蛋白在诊断甲状腺良恶性结节的临床价值[J]. 河北医学,2019,25(2):205-207.
- [16] LUO J L,MAEDA S,HSU L C,et al. Inhibition of NF kappa B in cancer cells converts inflammation induced tumor growth mediated by TNF alpha to TRAIL-mediated tumor regression[J]. Cancer Cell,2004,6(3):297-305.
- [17] ZHANG M,HU J,LI H R,et al. High TNF α and/or p38MAPK expression predicts a favourable prognosis in patients with T1N0M0 hepatocellular carcinoma: An immunohistochemical study[J]. Oncolo Lett,2019,17(6):4948-4956.
- [18] GUAN X,WANG P,CHI J,et al. Relationships of BRAF mutation and HMGB1 to papillary thyroid carcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,486(4):898-903.
- [19] BERTHELOOT D,LATZ E. HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins[J]. Cell Mol Immunol,2017,14(1):43-64.
- [20] DING C,YU H,SHI C,et al. MiR-let-7e inhibits invasion and magration and regulates HMGB1 expression in papillary thyroid carcinoma[J]. Biomed Pharmacother,2019,110(1):528-536.