

• 论 著 •

高频超声联合血清 CK19、TGAb 对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的预测价值

程 静¹, 张术华², 蒋虹静³, 李春燕^{4△}

重庆市东南医院:1. 超声科;2. 检验科;3. 甲状腺外科, 重庆 401336;4. 重庆医科大学
附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016

摘要:目的 探讨高频超声联合血清细胞角蛋白 19 片段(CK19)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的预测价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月重庆市东南医院收治的 81 例甲状腺乳头状癌患者,根据患者术后病理学检查是否出现淋巴结转移分为阳性组(35 例)和阴性组(46 例)。2 组患者均接受高频超声和血清 CK19、TGAb 检测并进行比较,同时分析其检测价值。结果 81 例甲状腺乳头状癌患者,出现淋巴结转移 35 例,未出现淋巴结转移 46 例;2 组患者在淋巴结数量、淋巴结最大径、淋巴结形态、淋巴结内部回声、淋巴结钙化情况这几方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);阳性组血清 CK19、TGAb 水平高于阴性组($P < 0.05$);高频超声联合血清 CK19、TGAb 检测淋巴结转移的诊断效能更高。结论 高频超声联合血清 CK19、TGAb 对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的预测价值较高,有效提高了其检测灵敏度和特异性。

关键词:高频超声; 细胞角蛋白 19 片段; 抗甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺乳头状癌; 淋巴结转移
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.07.024 中图法分类号:R736.1
文章编号:1673-4130(2021)07-0868-04 文献标志码:A

Predictive value of high-frequency ultrasound combined with serum CK19 and TGAb in lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma

CHENG Jing¹, ZHANG Shuhua², JIANG Hongjing³, LI Chunyan^{4△}

1. Department of Ultrasound; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Thyroid Surgery, Chongqing Southeast Hospital, Chongqing 401336, China;
4. Department of Endocrine and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of high-frequency ultrasound combined with serum cytokeratin 19 fragment (CK19) and anti-thyroglobulin antibody (TGAb) in the prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. **Methods** A total of 81 patients with papillary thyroid carcinoma admitted to the hospital from January 2017 to January 2020 were selected and divided into a positive group (35 cases) and a negative group (46 cases) according to whether the patients had lymph node metastasis in post-operative pathological examination. Both groups of patients received high-frequency ultrasound and serum CK19 and TGAb levels were tested and compared, and the detection value was analyzed at the same time. **Results** In 81 patients with papillary thyroid carcinoma, 35 cases had lymph node metastasis and 46 cases did not have lymph node metastasis. The two groups of patients were compared in terms of the number of lymph nodes, the maximum diameter of the lymph node, the morphology of the lymph node, the internal echo of the lymph node, and the calcification of the lymph node, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum CK19 and TGAb levels of the positive group were higher than those of the negative group ($P < 0.05$). High-frequency ultrasound combined with serum CK19, TGAb was more effective in the diagnosis of lymph node metastasis. **Conclusion** High-frequency ultrasound combined with serum CK19 and TGAb have a higher predictive value for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma.

Key words: high frequency ultrasound; cytokeratin 19 fragment; anti-thyroglobulin antibody; papillary thyroid carcinoma; lymph node metastasis

甲状腺乳头状癌是发生于甲状腺滤泡上皮细胞的分化型甲状腺癌,是甲状腺恶性肿瘤中较为多见的病理类型^[1]。临床上可出现颈部包块、声音嘶哑、咳嗽、咳血、骨骼疼痛等表现^[2]。甲状腺乳头状癌容易

作者简介:程静,女,副主任医师,主要从事产科、心脏大血管、浅表、肌骨等相关研究。△ 通信作者,E-mail:365899226@qq.com。
本文引用格式:程静,张术华,蒋虹静,等.高频超声联合血清 CK19、TGAb 对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的预测价值[J].国际检验医学杂志, 2021,42(7):868-871.

出现颈部淋巴结转移,同时在手术治疗后仍然会存在残留的淋巴结转移,这也是临床上导致甲状腺乳头状癌复发的重要因素之一,因此较早地发现甲状腺乳头状癌并预防淋巴结转移极其重要^[3]。细胞角蛋白 19 片段(CK19)在肺泡上皮细胞凋亡时产生,被运用于肺癌的诊断当中,但也有研究将 CK19 运用于甲状腺乳头状癌的诊断当中;抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)是自身免疫性甲状腺疾病患者血清中常见的抗体之一,能够作为甲状腺疾病的检查指标^[4]。高频超声是一种通过采用高频彩色多普勒超声诊断淋巴结转移的技术^[5]。但是目前,国内对于高频超声联合血清 CK19、TGAb 检测淋巴结转移的报道较少,因此本研究选取重庆市东南医院收治的 81 例甲状腺乳头状癌患者的临床资料进行分析,以探讨高频超声联合血清 CK19、TGAb 对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 1 月重庆市东南医院收治的 81 例甲状腺乳头状癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《甲状腺癌的临床诊治》^[6]中甲状腺乳头状癌诊断标准;(2)精神意识正常;(3)未合并其他恶性肿瘤。排除标准:(1)存在严重凝血功能障碍;(2)存在心、肝、肾等重要器官障碍;(3)中途退出。根据术后病理学检查是否出现淋巴结转移分为阳性组(有淋巴结转移)和阴性组(无淋巴结转移)。阳性组 35 例,男 17 例,女 18 例;年龄 22~75 岁,平均(45.52±5.03)岁;体质量指数(BMI)19~24 kg/m²,平均(22.25±1.25)kg/m²。阴性组 46 例,男 22 例,女 24 例,年龄 22~75 岁,平均(45.52±5.03)岁;BMI 19~24 kg/m²,平均(22.25±1.25)kg/m²。2 组患者年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经重庆市东南医院伦理委员会批准,所有患者及其家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法 甲状腺乳头状癌淋巴结转移诊断标准参考《甲状腺癌的临床诊治》^[6]中相关标准:(1)淋巴结内提示强回声;(2)淋巴结内出现无回声;(3)淋巴结表现为圆形或者类圆形;(4)淋巴门消失;(5)出现皮髓质分界不清、沙粒体样细小钙化、中心性液化坏死等。2 组患者在术前均接受高频超声检查,使用飞利浦 IU22、汕超 Apogee5800 的彩色多普勒超声系统,探头频率为 6~15 MHz。嘱患者采取仰卧位,对患者颈部、胸骨上窝和锁骨上下区进行多方位扫描,观察患者淋巴结的数量、大小、形态、内部回声、后方衰减、包膜、钙化情况和周围内部血流情况等。

抽取患者空腹静脉血 2.5 mL,高速离心分层,分离血清,采用上海通蔚实业有限公司的 CK19 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒和 TGAb ELISA 试剂盒,采用固相夹心法 ELISA 法进行检测。血清学指标阳性标

准:CK19≥3.3 ng/mL;TGAb>4.11 IU/mL。

1.3 观察指标 2 组患者均接受血清 CK19、TGAb、高频超声检测,并进行比较,同时分析检测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 对数据进行处理分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析不同方法的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检查结果比较 病理学检查显示 81 例患者中 35 例患者存在甲状腺乳头状癌淋巴结转移,高频超声检查结果显示 28 例患者存在甲状腺乳头状癌淋巴结转移,阳性诊断率为 80.00%(28/35),其中单纯中央区淋巴结转移 20 例,单纯颈侧区淋巴结转移 4 例,中央区加颈侧区淋巴结转移 4 例。见表 1。

表 1 高频超声检查(n)

高频超声检查	病理学检查		总数
	阳性	阴性	
阳性	28	18	46
阴性	7	28	35
总数	35	46	81

2.2 2 组患者高频超声特点比较 2 组患者在淋巴结数量、淋巴结最大径、液化性坏死、淋巴结形态、淋巴结内部回声、淋巴结钙化情况这几方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者高频超声特点比较 [$n(\%)$]

组别	阳性组($n=35$)	阴性组($n=46$)	χ^2	P
淋巴结数量				
单个	10(28.57)	33(71.74)	11.569	<0.001
多发	25(71.43)	13(28.26)		
淋巴结最大径(cm)				
<1.5	7(20.00)	33(71.74)	15.118	<0.001
≥1.5	28(80.00)	13(28.26)		
淋巴结形态				
规则	12(34.29)	31(67.39)	7.994	0.004
不规则	23(65.71)	15(32.61)		
液化性坏死				
是	23(65.71)	12(26.09)	9.696	0.001
否	12(34.29)	34(73.91)		
淋巴结内部回声				
低回声	22(62.86)	15(30.23)	9.696	0.001
高回声	13(37.14)	31(69.76)		
淋巴结后方衰减				
存在	22(62.86)	31(67.39)	0.003	0.951
不存在	13(37.14)	15(32.60)		

续表 2 2 组患者高频超声特点比较[$n(\%)$]				
组别	阳性组($n=35$)	阴性组($n=46$)	χ^2	P
淋巴结包膜				
存在	10(28.57)	33(71.73)	0.039	0.842
不存在	25(71.43)	13(28.26)		
淋巴结钙化情况				
微钙化	23(65.71)	12(30.23)	4.804	0.028
不存在或粗钙化	12(34.29)	34(69.76)		
血流情况				
正常	25(71.43)	33(71.74)	0.009	0.923
丰富	10(28.57)	13(28.26)		

2.3 2 组患者血清 CK19、TGA b 水平比较 阳性组血清 CK19、TGA b 水平高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者血清 CK19、TGA b 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	血清 CK19(ng/mL)	血清 TGA b(IU/mL)	
阳性组	35	4.98±0.25	6.31±1.02	
阴性组	46	3.58±0.24	5.29±1.12	
t		23.631	3.882	
P		<0.001	<0.001	

2.4 高频超声联合血清 CK19、TGA b 对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的诊断价值 高频超声联合血清 CK19、TGA b 检测淋巴结转移的诊断效能更高。见表 4,图 1。

表 4 高频超声联合血清 CK19、TGA b 对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的诊断价值分析				
项目	AUC	SE	P	95%CI
血清 CK19	0.659	0.062	0.014	0.538~0.780
血清 TGA b	0.752	0.057	<0.001	0.641~0.864
高频超声检查	0.704	0.059	<0.001	0.589~0.819
三者联合	0.824	0.049	<0.001	0.727~0.921

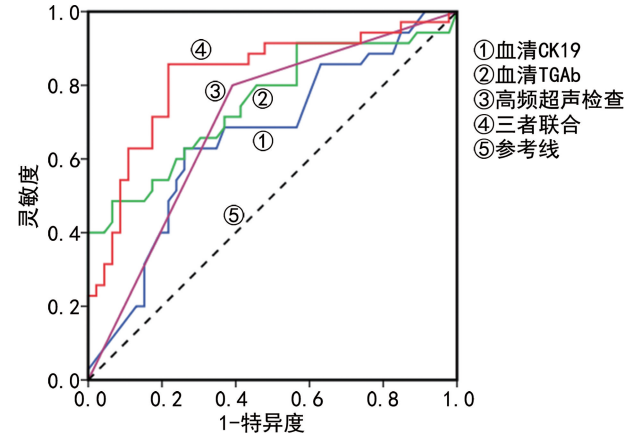


图 1 高频超声联合血清 CK19、TGA b 检测甲状腺乳头状癌淋巴结转移的 ROC 曲线

3 讨论

甲状腺乳头状癌属于甲状腺恶性肿瘤的病理类型之一,虽然恶性程度较低且预后较好,但是多数患者会出现颈部淋巴结转移,并且出现在甲状腺乳头状癌的早期^[7]。而甲状腺乳头状癌根治术的效果也受到是否出现颈部淋巴结转移的影响,所以早期对患者是否出现淋巴结转移进行正确的评估和预测能够提高患者的手术效果和改善预后情况^[8]。

高频超声检查具有检查简便,准确度高的优点,能够通过彩色多普勒超声探头产生超声波,并对信号进行接收,经过滤波输出率数字变换进行图像分析;通过产生的超声信息对淋巴结的大小、位置、回声、内部血流进行分析,以判断淋巴结的转移情况^[9-11]。同时高频超声对特殊的淋巴结转移检查也有一定的优势。本研究表示,2 组患者在淋巴结数量、淋巴结最大径、液化性坏死、淋巴结形态、淋巴结内部回声、淋巴结钙化情况这几方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析与以下原因有关:淋巴结数量较多,最大径较大一般说明其具有较高的分化型别且恶性程度较高,更容易出现转移;甲状腺乳头状癌出现淋巴结转移,致使淋巴结内出现液化是因为肿瘤的坏死和出血引起的,同时也可能因为液化导致淋巴结出现分隔带,表现为条索状、线样状等不规则形结缔组织;同时,出现转移的癌细胞,其浸润程度越高,癌细胞生长更快,导致乳头尖端出现梗死灶,使钙盐沉淀,进而出现钙化;而淋巴结内部回声因为液化的原因出现低回声或无回声^[12-15]。但是由于个别淋巴结不具有超声特征,以及超声分辨率的影响,超声检查仍然会出现漏诊的情况。血清 CK19 是一种相对分子质量较低的角蛋白,能够对前哨淋巴结的微弱转移进行预测^[16-18]。本研究表示,阳性组血清 CK19 水平高于阴性组($P<0.05$)。说明,出现淋巴结转移的患者体内 CK19 水平升高。但是由于 CK19 特异度并不高,所以不能单独使用 CK19 进行检测。TGA b 属于自身免疫性甲状腺疾病的检测指标之一,通常甲状腺癌患者体内血清 TGA b 水平会明显升高,并且在癌细胞的增殖与分化当中发挥重要的作用^[19-20]。这与本研究结果阳性组血清 TGA b 水平高于阴性组($P<0.05$)相符。但是因为其并不具有特异性,需与其他指标进行联合检测。本研究表示,高频超声联合血清 CK19、TGA b 检测的特异度和灵敏度更高。提示,临床上采用高频超声联合血清 CK19、TGA b 检测的价值较高。

综上所述,高频超声联合血清 CK19、TGA b 对甲状腺乳头状癌淋巴结转移的预测价值较高,有效提高了其检测灵敏度和特异度。

参考文献

[1] 朱敏,苗玉堂,赛力克·马高维亚,等.多灶性甲状腺乳头状癌的临床病理特征及中央区淋巴结转移危险因素分析

- [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 100(26): 2009-2011.
- [2] 王泽, 杨小欢. 甲状腺乳头状癌声像图特征与颈部淋巴结转移的关系[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(7): 1122-1124.
- [3] 乔雷, 董朝, 张楠, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结跳跃转移规律分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(7): 522-526.
- [4] 李勇, 孙燃. CK19 与 CD56 联合应用在甲状腺乳头状癌诊断中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(14): 2181-2184.
- [5] 赵子超, 葛云叶, 李金平. 高频超声对甲状腺微小乳头状癌的诊断价值[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(1): 56-59.
- [6] 葛明华. 甲状腺癌的临床诊治[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2010.
- [7] 董云伟, 陈革, 陈曙光, 等. 合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎的甲状腺乳头状癌的临床病理特点及淋巴结转移风险分析[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(3): 225-229.
- [8] 袁厉兵, 马蕾, 薛海波, 等. Notch1 信号通路甲状腺乳头状癌淋巴结及远处转移的相关性: Meta 分析[J]. 肿瘤, 2018, 38(2): 133-139.
- [9] 张宏春, 耿喆. 高频超声联合 FNAC 对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(11): 133-136.
- [10] 刘波, 王珍芳, 张雪梅, 等. 甲状腺微小乳头状癌高频超声指标预测 颈部淋巴结转移的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 33(5): 994-996.
- [11] 窦蕊, 张丽丽, 史完全, 等. 甲状腺乳头状癌不同组织学亚型 BRAF 突变与超声特征的相关性研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(2): 133-137.
- [12] 王泽, 杨小欢. 甲状腺乳头状癌声像图特征与颈部淋巴结转移的关系[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(7): 1122-1124.
- [13] 张续民, 张恒刚. 术前 CT 结合彩色多普勒超声对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(15): 108-111.
- [14] 王茜, 李俨育, 寿金朵, 等. 甲状腺结节超声要素化观测对甲状腺乳头状癌术前颈淋巴结转移风险的预测研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(12): 1050-1055.
- [15] 方超, 吴婷婷, 周莹颖, 等. 超声联合诊断甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移的应用价值[J]. 中国全科医学, 2019, 22(24): 3000-3004.
- [16] HUANG J P, SUN W, ZHANG H, et al. Use of delphian lymph node metastasis to predict central and lateral involvement in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(1): 170-178.
- [17] WU L, SHI Y, LIU B, et al. Expression of lncRNA-HOTAIR in the serum of patients with lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma and its impact[J]. Oncol Lett, 2020, 54(2): 93-96.
- [18] 张哲, 商建峰, 王伟, 等. 联合检测 CK19, MC, TPO 及 CD56 在甲状腺乳头状癌病理诊断中的意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(2): 149-153.
- [19] 何凯骅, 章斌, 陈志强, 等. 血清 sTg 和 TgAb 水平监测甲状腺乳头状癌患者低剂量碘-131 疗效的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 148-151.
- [20] 许克, 杨枋, 谢应海, 等. NLR, TgAb 与甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的关系[J]. 中国医药导报, 2020, 17(11): 93-97.

(收稿日期: 2020-08-06 修回日期: 2020-12-19)

(上接第 867 页)

- [8] LIU C H, FENG X, HE Y Y, et al. Elevated HTRA1 and HTRA4 in severe preeclampsia and their roles in trophoblast functions[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 2937-2944.
- [9] 王勇, 陈虹. 血管内皮钙黏蛋白研究进展[J]. 重庆医学, 2012, 41(4): 387-389.
- [10] SHU H M, HUA C, YANG B L, et al. Aberrant expression of E-cadherin and integrin β -1 in trophoblasts is associated with malignant gestational trophoblastic diseases[J]. I Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(4): 749-754.
- [11] JEAN-JACQUES C, LUCIEN F, ANGE L D, et al. Differential expression of E-cadherin, β -catenin, and Lewis x between invasive hydatidiform moles and post-molar choriocarcinomas[J]. Virchows Archiv, 2013, 462(6): 653-663.
- [12] SIBAI B, DEKKER G, KUPFERMINE M. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2005, 365(9461): 785-799.
- [13] HILARY S G. Emerging concepts in preeclampsia investigation[J]. Front Biosci, 2007, 12(1): 2403.
- [14] RAYMOND D, PETERSON E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia[J]. Obstet Gynecol Surv, 2011, 66(8): 497-506.
- [15] 孔红芳, 王芳, 王凤暖, 等. 子痫前期患者母血及胎盘组织中 HtrA4、Syncytin-1 的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(1): 5-10.
- [16] 张志杰, 黄桂香. 妊娠滋养细胞疾病研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(16): 2480-2482.
- [17] 邵莉进, 张红娟, 米梅艳, 等. 妊娠滋养细胞疾病相关因素分析研究[J]. 河北医药, 2011, 33(6): 888-889.
- [18] 王修军, 莢卫东, 许戈良, 等. 肝细胞癌组织中 E-cadherin、VE-cadherin 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2012, 52(2): 65-66.
- [19] TSENG E, YEE-TEOH S S, WANG Y, et al. Elevated protease HtrA4 in the maternal circulation of preeclampsia may contribute to endothelial barrier disruption by cleaving key junctional protein VE-cadherin[J]. Placenta, 2019, 76(1): 51-53.

(收稿日期: 2020-08-29 修回日期: 2020-12-30)