

## 45岁以上甲状腺良恶性结节患者术前 TSH 浓度的比较

钱超<sup>1</sup>,李昌文<sup>2</sup>,赵志泓<sup>1</sup>,黄中晶<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>江苏大学附属医院甲乳外科,江苏 镇江 212001;<sup>2</sup>徐州市中心医院甲乳外科,江苏 徐州 221009)

**[摘要]** 目的:比较甲状腺良恶性结节患者术前血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)浓度差异,并着重讨论 $\geq 45$ 岁甲状腺结节患者 TSH 浓度与结节良恶性的相关性。方法:对近3年收治手术的525例 $\geq 45$ 岁的甲状腺结节患者和289例 $< 45$ 岁甲状腺结节患者的临床资料进行回顾性分析。比较甲状腺良恶性结节患者术前血清 TSH 浓度差异,并分析甲状腺良恶性结节在不同血清 TSH 浓度段中的比例变化。结果: $\geq 45$ 岁甲状腺恶性结节患者术前血清 TSH 浓度明显高于甲状腺良性结节患者( $P < 0.001$ );随着血清 TSH 浓度的升高,甲状腺恶性结节的比例逐渐升高,当 TSH  $> 5.0$  uIU/ml 时,恶性率为60%以上;在分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)中,有淋巴结转移组血清 TSH 浓度高于无淋巴结转移组( $P = 0.05$ )。结论:术前血清 TSH 浓度测定同样可以作为 $\geq 45$ 岁甲状腺结节患者术前良恶性判断的一个辅助性指标。

**[关键词]** 促甲状腺激素;甲状腺结节;年龄

**[中图分类号]** R581

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)12-1722-03

doi:10.7655/NYDXBNS20131218

血清促甲状腺素(TSH)测定是目前甲状腺结节疾病患者很重要的血清学检查。近年来大多研究表明甲状腺恶性结节患者术前的 TSH 浓度较良性结节患者要高<sup>[1-2]</sup>。另一方面,随着年龄的增长,甲状腺逐渐退变,肾脏对 TSH 的降解作用降低,血清 TSH 含量升高<sup>[3-4]</sup>,因此随着年龄增长,甲状腺结节患者血清 TSH 浓度可能出现差异。本研究重点讨论 $\geq 45$ 岁的甲状腺良恶性结节患者术前 TSH 浓度差异,为提高术前判断甲状腺结节患者良恶性的准确性提供依据。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

江苏大学附属医院及徐州市中心医院2010年10月~2013年8月行手术的甲状腺结节患者(排除有头颈部照射史、原发性甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退病史、甲状腺炎病史),均为首次手术,术前均行血清 TSH 检查,术后均有明确的组织病理学结果。

#### 1.2 方法

查阅患者病历,调查患者既往史,回顾性分析患者年龄、术前血清 TSH 值、术后组织病理报告。比较所有 $\geq 45$ 岁甲状腺良恶性结节患者间 TSH 浓度差异;按照 TSH 浓度分为 A( $\leq 0.1$  uIU/ml)、B(0.1~2.5 uIU/ml)、C(2.5~5.0 uIU/ml)、D( $> 5.0$  uIU/ml)组,分析甲状腺良恶性结节在不同血清 TSH 浓度段中的

比例变化;比较分化型甲状腺癌(DTC,包括乳头状癌和滤泡状癌)淋巴结转移情况与血清 TSH 浓度的关系。

#### 1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS17.0 软件分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。统计分析采用单因素方差分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 一般资料

符合本研究纳入标准的患者共814例,其中江苏大学附属医院共733例,徐州市中心医院81例。男161例,女653例。其中 $< 45$ 岁289例,术后病理证实为良性结节的共223例(包括205例结节性甲状腺肿和18例甲状腺腺瘤),恶性结节共66例(包括65例乳头状癌和1例髓样癌);45~59岁患者348例,术后病理证实为良性结节的共296例(包括292例结节性甲状腺肿和4例甲状腺腺瘤),恶性结节共52例(包括49例乳头状癌、2例髓样癌和1例梭形细胞肉瘤);60岁及以上177例,术后病理证实为良性结节155例(包括154例结节性甲状腺肿和1例甲状腺腺瘤),恶性结节22例(包括18例乳头状癌、1例滤泡状癌、1例髓样癌和2例未分化癌)。

#### 2.2 患者术前血清 TSH 浓度比较

所有病例中,甲状腺恶性结节组中术前血清

TSH 浓度  $[(2.32 \pm 1.60)\text{uIU/ml}]$  明显高于甲状腺良性结节组  $[(1.61 \pm 1.14)\text{uIU/ml}]$ , 两者间有统计学差异 ( $P < 0.001$ ); 在  $\geq 45$  岁的甲状腺结节患者中, 甲状腺恶性结节组中术前血清 TSH 浓度  $[(2.33 \pm 1.57)\text{uIU/ml}]$  同样明显高于甲状腺良性结节组  $[(1.58 \pm 1.18)\text{uIU/ml}]$ , 两者间有统计学差异 ( $P < 0.001$ )。进一步按年龄分为  $< 45$  岁、 $45\sim 60$  岁、及  $\geq 60$  岁, 各个年龄组的良恶性结节患者术前 TSH 均有显著差异 ( $P < 0.05$ , 图 1)。但良恶性结节不同年龄组间术前 TSH 浓度均无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 甲状腺良性结节在不同血清 TSH 浓度段中所占比例的比较

按照 TSH 浓度分为 A、B、C、D 组, 在 TSH 各浓度组中的例数及所占比例见表 1。由表 1 可见, 随着

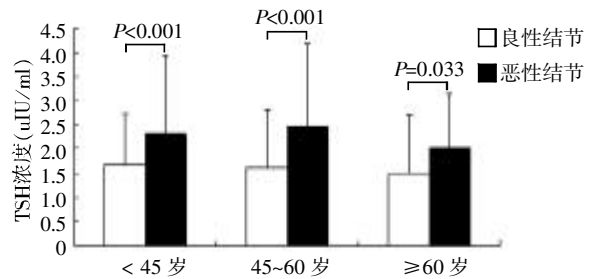


图 1 不同年龄甲状腺良恶性结节患者血清 TSH 浓度的比较

术前血清 TSH 浓度的升高, 甲状腺恶性结节病例所占的比例逐渐增加 ( $P < 0.001$ ), 当  $\text{TSH} > 5 \text{ uIU/ml}$  时 (D 组), 恶性率为 61.90%; 在  $\geq 45$  岁病例中也得出同样结论 ( $P < 0.001$ ), 当  $\text{TSH} > 5 \text{ uIU/ml}$  时 (D 组), 恶性率为 61.54%。

表 1 不同血清 TSH 浓度甲状腺结节恶性率比较

[n(%)]

组别	全部病例 (n = 814)				$\geq 45$ 岁病例 (n = 525)			
	n	良性结节例数	恶性结节例数	P 值	n	良性结节例数	恶性结节例数	P 值
A 组	33	32(96.97)	1(3.03)		25	25(100)	0(0.00)	
B 组	607	518(85.34)	89(14.66)		392	346(88.27)	46(11.73)	
C 组	153	116(75.82)	37(24.18)		95	75(78.95)	20(21.05)	
D 组	21	8(38.10)	13(61.90)	$< 0.001$	13	5(38.46)	8(61.54)	$< 0.001$

### 2.4 DTC 患者中淋巴结转移情况与血清 TSH 浓度的关系

将 DTC 患者按有无淋巴结转移分为有淋巴结转移组和无淋巴结转移组, 在全部病例中, 有淋巴结转移组 TSH 浓度  $[(2.90 \pm 1.49)\text{uIU/ml}]$  明显高于无淋巴结转移组  $[(2.15 \pm 1.61)\text{uIU/ml}]$ ,  $P = 0.0279$ ; 在  $\geq 45$  岁的病例中, 前者术前血清 TSH 浓度  $[(3.07 \pm 1.52)\text{uIU/ml}]$  也高于后者  $[(2.12 \pm 1.55)\text{uIU/ml}]$ ,  $P = 0.0529$ , 接近统计学意义。

## 3 讨论

大量研究表明, 随着年龄增长, 甲状腺结节的患病率不断增高, 同时甲状腺癌的患病率也增高<sup>[5]</sup>, 其中预后最好的乳头状癌比例下降, 而滤泡状癌和未分化癌发病率升高。最为广泛的 TMN 分期中, 对于乳头状癌及滤泡状癌这两种 DTC 来说, 年龄是分期最重要的条件, 45 岁是一个分水岭, 分期标准完全不同,  $\geq 45$  岁患者预后更差。而随着年龄的增长, 身体机能逐渐出现衰退, 基础疾病逐渐增多, 手术风险也相应增加。因此, 对  $\geq 45$  岁的甲状腺结节是否恶变的判断尤为重要。

在甲状腺癌诊疗指南中, 推荐 TSH 作为血清指标中首选检查, 在甲状腺结节患者中, 若 TSH 降低,

表明其结节有一定的功能, 而有功能的结节相对恶性可能性较小<sup>[6]</sup>。大多数研究认为 TSH 是判断甲状腺癌的一个独立危险因素, 随着 TSH 浓度的升高, 甲状腺癌的风险增加; 同时肿瘤分期越高, TSH 浓度越高<sup>[1-2]</sup>。也有部分学者认为甲状腺结节的良恶性与 TSH 浓度无相关性<sup>[7]</sup>。本研究中, 甲状腺恶性结节患者术前 TSH 明显高于甲状腺良性结节患者; 随着 TSH 的升高, 甲状腺恶性结节的比例逐渐升高; 当  $\text{TSH} > 5 \text{ uIU/ml}$  时, 甲状腺结节的恶性率高达 60.0% 以上; 在 DTC 患者中, 有淋巴结转移患者的 TSH 浓度要显著高于淋巴结阴性患者。这与大部分学者报道的基本一致, 说明 TSH 在甲状腺癌的发生、发展中均起到重要作用。

关于甲状腺肿瘤与患者年龄 TSH 浓度的关系, 目前文献报道结论并不一致。一般认为随着年龄的增长, 健康人群中 TSH 含量逐渐升高<sup>[3-4]</sup>。而在缺碘地区的甲状腺良性结节患者中, 随着年龄增大 TSH 出现下降, 但在恶性患者中并不存在这种现象, 其原因可能是甲状腺结节良性结节患者中, 由于有功能的甲状腺结节长期增生, 反馈抑制 TSH 的分泌, 所以 TSH 浓度在老年患者中更低<sup>[2]</sup>。在本研究中不管是甲状腺良性结节患者中, 还是在甲状腺恶性结节患者, 各个年龄组术前 TSH 浓度均无显著差异, 其

原因可能是由于不同地区缺碘情况不同,且甲状腺结节特别是良性结节多为多发,对于结节的数目及大小一般较难统计,加上样本量的不同,仍需扩大样本量进一步研究。本研究中,在 $\geq 45$ 岁的甲状腺结节患者,TSH浓度和良恶性结节的出现跟所有病例同样的规律,即甲状腺癌患者术前TSH明显高于甲状腺良性结节患者;甲状腺癌的发病率随TSH的升高而升高,当TSH $> 5$  uIU/ml时,甲状腺结节的恶性率也高达60.0%以上。在 $\geq 45$ 岁的DTC患者中,有淋巴结转移分期即为Ⅲ期及以上,恶性程度明显升高,但由于标本量较少,在本研究中有无淋巴结转移的DTC患者TSH差异并不像在全体DTC患者中显著,但也接近了统计学意义( $P = 0.053$ )。

目前为止,在甲状腺癌发生、发展过程中,TSH所起的具体作用尚不确定。在下丘脑-垂体-甲状腺轴系统的调节下,甲状腺滤泡上皮细胞在TSH的慢性刺激下增生活跃,活性增强。而当甲状腺发生恶变时,TSH仍可通过与部分滤泡上皮细胞保留的正常的激素受体系统结合而促进肿瘤细胞的生长<sup>[8]</sup>。一些研究表明,TSH除了对甲状腺癌细胞的生长与发育起着重要作用,还能抑制癌细胞的凋亡,促进新生血管的形成<sup>[9]</sup>。在甲状腺乳头状癌中,TSH可能通过Prx1-Trx1-HIF-1信号传导通路促进肿瘤的发展,而Prx1、Trx1和HIF-1 $\alpha$ 是与肿瘤细胞的侵袭和转移是相关的<sup>[10]</sup>。临床上已常规术后给予甲状腺癌患者左旋甲状腺素抑制治疗来降低甲状腺癌的复发率和病死率,其原理就在于它除了提供了生理需要的甲状腺激素,还反馈地抑制了TSH的分泌<sup>[11]</sup>。以上观点均表明,血清TSH在甲状腺癌的发生、发展中占有重要的地位。

综上所述,术前血清TSH测定同样可以作为 $\geq 45$ 岁甲状腺结节患者术前良恶性判断的一个辅助性诊断指标和预测因素,是临床医生确定手术的一个重要依据。但要确定TSH浓度是否是预测甲状腺癌的独立危险因素,仍需要多中心和大样本的分析,特别是 $\geq 60$ 岁的老年患者。

#### [参考文献]

- [1] Kim SS, Lee BJ, Lee JC, et al. Preoperative serum thyroid stimulating hormone levels in well-differentiated thyroid carcinoma is a predictive factor for lateral lymph node metastasis as well as extrathyroidal extension in Korean patients: a single-center experience [J]. *Endocrine*, 2011, 39(3): 259-265
- [2] Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease; thyroid autonomy may play a protective role [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(4): 1251-1260
- [3] 王有菊, 史虹莉. 甲状腺激素和年龄相关性的研究 [J]. *中国临床保健杂志*, 2008, 2(11): 51-53
- [4] Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(4): 194-204
- [5] 于晓会, 单忠艳. 甲状腺结节的病因与流行病学趋势 [J]. *中国预防医学杂志*, 2013, 14(4): 317-322
- [6] Cooper DS. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214
- [7] Hurtado-Lopez LM, Monroy-Lozano BE, Martinez-Duncker C. TSH alone is not sufficient to exclude all patients with a functioning thyroid nodule from undergoing testing to exclude thyroid cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(6): 1173-1178
- [8] Jonklaas J, Nsouli-Maktabi H, Soldin SJ. Endogenous thyrotropin and triiodothyronine concentrations in individuals with thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2008, 18(9): 943-952
- [9] Hoelting T, Goretzki PE, Duh QY. Follicular thyroid cancer cell: a model of metastatic tumor in vitro [J]. *Oncol Rep*, 2001, 8(1): 3-8
- [10] 刘翔, 高明. 促甲状腺素抗氧化传导通路与甲状腺乳头状癌侵袭力的关系 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(4): 287-291
- [11] Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 2610-2615

[收稿日期] 2013-05-13