

甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值

王玲^a, 王健^b, 赵寅生^a, 黄其峰^a, 吴黎黎^a

(中国人民解放军联勤保障部队第901医院 a. 检验科; b. 病理科, 合肥 230001)

摘要:目的 探讨血清中促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)和甲状腺组织中促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中的应用价值。方法 收集甲状腺乳头状癌标本55例, 结节性甲状腺肿标本32例, 采用化学发光法检测血清中TSH和免疫组化法检测甲状腺组织中TSHR的表达。结果 PTC中血清TSH水平明显高于结节性甲状腺肿, 差异具有统计学意义($\chi^2=2.163$, $P<0.05$); 且PTC中, III/IV期患者的血清TSH水平明显高于I/II期, 差异具有统计学意义($\chi^2=2.037$, $P<0.05$); 血清TSH的水平与患者年龄、性别、淋巴结转移与否和肿瘤大小, 差异均无统计学意义($Z=-0.024\sim-1.262$, 均 $P>0.05$)。TSHR在PTC中的表达阳性率明显低于结节性甲状腺肿, 差异具有统计学意义($\chi^2=4.845$, $P<0.05$); PTC中, I/II期的表达阳性率高于III/IV期, 淋巴结未转移组的表达阳性率明显高于淋巴结转移组, 差异具有统计学意义($Z=-3.097, -2.423$, 均 $P<0.05$); TSHR的表达与患者年龄、性别和肿瘤大小, 差异均无统计学意义($Z=-0.846\sim-1.73$, 均 $P>0.05$)。结论 血清TSH水平与PTC发病和TNM分期有关; TSHR的表达与PTC发病、TNM分期和淋巴结转移与否有关, 两者可以作为PTC诊断和预后判断的一项参考指标。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 结节性甲状腺肿; 促甲状腺激素受体; 促甲状腺激素

中图分类号: R736.1; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2021)01-061-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.016

Clinical Application Value of Serum Thyrotropin Level and Tissue Thyrotropin Receptor Detection in Patients with Thyroid Papillary Carcinoma

WANG Ling^a, WANG Jian^b, ZHAO Yin-sheng^a, HUANG Qi-feng^a, WU Li-li^a

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Pathology, the 901th Hospital of People's Liberation, Hefei 230001, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of serum thyroid stimulating hormone(TSH) and thyroid tissue thyroid stimulating hormone receptor(TSHR) in papillary thyroid carcinoma(PTC). **Methods** 55 cases of papillary thyroid carcinoma and 32 cases of nodular goiter were collected. TSH in serum was detected by chemiluminescence method and TSHR expression in thyroid tissue was detected by immunohistochemistry. **Results** The serum TSH level in PTC was significantly higher than that in nodular goiter, and the difference was statistically significant($\chi^2=2.163$, $P<0.05$). The level of serum TSH in phase III/IV was significantly higher than that in phase I/II, and the difference was statistically significant($\chi^2=2.037$, $P<0.05$). There was no significant difference in serum TSH level with age, gender, lymph node metastasis or tumor size($Z=-0.024\sim-1.262$, all $P>0.05$). The positive rate of TSHR in PTC was significantly lower than that in nodular goiter, and the difference was statistically significant($\chi^2=4.845$, $P<0.05$). The positive rate of I/II phase in PTC was significantly higher than that in III/IV phase, and the difference was statistically significant($Z=-3.097$, $P<0.05$). The expression of TSHR in the non-lymphatic metastasis group was significantly higher than that in the lymphatic metastasis group, and the difference was statistically significant($Z=-2.423$, $P<0.05$). The expression of TSHR had no significant relationship with age, sex and tumor size($Z=-0.846\sim-1.73$, $P>0.05$). **Conclusion** Serum TSH level was related to PTC morbidity and TNM staging, the expression of TSHR was related to PTC morbidity, TNM staging and lymphatic metastasis. Both of them can be used as a reference index for PTC diagnosis and prognosis.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; nodular goiter; thyroid stimulating hormone receptor; thyroid stimulating hormone

近年来, 甲状腺癌的发病率在全世界范围内增长迅速, 是最常见的头颈部肿瘤之一, 而甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是其中最常见的病理类型, 约占甲状腺癌的80%以上^[1]。促

作者简介: 王玲(1985-), 女, 学士, 主管技师, 主要研究分子免疫学, E-mail: 278223498@qq.com。

通讯作者: 吴黎黎, 女, 硕士, 主管技师, 主要研究分子免疫学, E-mail: 254332372@qq.com。

甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 是由垂体分泌的一种糖蛋白激素, 其与位于甲状腺滤泡上皮细胞膜上的促甲状腺激素受体 (thyrotropin receptor, TSHR) 结合, 促进甲状腺细胞的生长和甲状腺激素的合成和分泌, 提高甲状腺的摄碘能力。血清 TSH 水平可以用于甲状腺疾病的诊断和疗效观察; 同样, TSHR 在甲状腺细胞上的表达和分布异常, 也会导致甲状腺相关疾病的发生。本实验通过了解 PTC 患者血清 TSH 水平和甲状腺组织中 TSHR 的表达和分布, 旨在探索 TSH, TSHR 与 PTC 的关系, 为 PTC 的早期诊断、个体化治疗和疗效预测提供理论参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取病例来自我院 2017 年 9 月 ~ 2019 年 10 月进行甲状腺外科手术治疗并经病理证实的 87 例患者。符合下列标准者纳入: 初次治疗, 通过术后病理确诊, 术前一周内检测血清 TSH, 没有并发其他恶性肿瘤、没有接受过甲状腺方面创伤治疗和 1 年内没有服用过影响甲状腺激素的药物, 且临床资料完整, 石蜡切片保存完整者。本研究经我院伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。87 例病患中, 甲状腺乳头状癌 55 例, 结节性甲状腺肿 32 例。另外, 留取 10 例甲状腺结节周围正常的甲状腺组织作对照。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 TSH 的检测: 患者晨起空腹采集静脉血 3~5ml, 3 000r/min 离心 5min 后, 分离血清上机检测。使用德国西门子公司的 ADVIA Centaur 全自动化学发光分析仪检测, 配套采用西门子促甲状腺素测定试剂盒 (直接化学发光法) 检测 TSH。

1.2.2 TSHR 的检查: 石蜡切片厚度均为 4 μ m, HE 染色, 并由病理科临床医师阅片确认。免疫组化采用 SABC 法, 按照常规步骤进行。兔抗人 TSHR 单克隆抗体 (1:50) 来源于 CUSABIO, 即用型 SABC-兔 IgG 试剂盒购于武汉博士德生物, 抗原修复液购于碧云天, DAB 显色试剂盒购于北京中杉金桥。

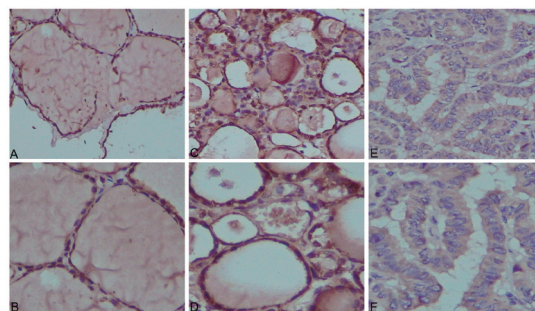
1.3 方法 参照文献 [2] 进行免疫组化的结果判定: 与背景染色相同或无染色计 0 分, 淡黄色计 1 分, 黄色或棕黄色计 2 分, 黄褐色计 3 分; 随机选取 5 个高倍镜视野 ($\times 400$), 计数 100 个细胞中阳性细胞的比例, $< 5\%$ 为 0 分, $5\% \sim 25\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 50\%$ 为 3 分。上述两者得分相乘, 0 分为阴性 (-), 1~2 分为弱阳 (+) 性, 3~4 分为阳性 (++) , ≥ 5 分为强阳性 (+++) 。免疫组化结果判定由两名资深病理医生独立实施, 并取平均值。

1.4 统计学分析 应用 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析。计量资料 (正态分布) 用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验分析; 计量资料 (非正态分布) 用中位数和四分位间距表示, 组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验分析; 计数资料用率表示, 结果用卡方检验进行分析; 等级资料比较采用 Wilcoxon 符号秩检验分析。统计均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTC 及结节性甲状腺肿患者的临床资料、TSH 及 TSHR 的表达情况 55 例 PTC 患者 (男性 13 例, 女性 42 例, 年龄 48.36 ± 11.17 岁) 及 32 例结节性甲状腺肿患者 (男性 7 例, 女性 25 例, 年龄 50.16 ± 10.10 岁) 年龄和性别分布差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.747$, 0.035 , 均 $P > 0.05$)。PTC 患者血清 TSH 水平 $2.28(1.59, 2.99)$ mIU/L 显著高于结节性甲状腺肿 $1.56(1.18, 2.61)$ mIU/L, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = -2.163$, $P < 0.05$)。PTC 患者中 TSHR 阳性率为 80.00%, 平均秩次为 36.21; 结节性甲状腺肿患者中 TSHR 表达阳性率为 96.88%, 平均秩次为 57.39, 两组 TSHR 表达阳性率差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.845$, $P < 0.05$)。PTC 患者血清 TSH 水平高于结节性甲状腺肿患者, 而结节性甲状腺肿患者甲状腺组织的 TSHR 表达水平高于 PTC 组织。

2.2 TSHR 在不同甲状腺组织中的阳性表达 在正常的甲状腺组织中, TSHR 主要表达于甲状腺滤泡上皮细胞膜上; 在 PTC 和结节性甲状腺中, TSHR 在细胞质和细胞膜上均有表达, 且 PTC 中着色较结节性甲状腺组织浅 (见图 1)。



A. 正常的甲状腺组织 ($\times 200$); B. 正常的甲状腺组织 ($\times 400$); C. 结节性甲状腺肿 ($\times 200$); D. 结节性甲状腺肿 ($\times 400$); E. 甲状腺乳头状癌 ($\times 200$); F. 甲状腺乳头状癌 ($\times 400$)

图 1 TSHR 在不同甲状腺组织的表达

2.3 PTC 中血清 TSH 的水平与临床指标的关系见表 1。进一步对 TSHR 表达水平与 PCT 患者年龄、性别、淋巴结转移、肿瘤大小和 TNM 分期的关系进行了分析。PTC 患者血清 TSH 水平与年龄、性别、淋巴结转移和肿瘤大小, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。根据 TNM 分期对 PTC 患者进行分组,

I / II期患者血清TSH水平明显低于III / IV期的患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 PTC中TSHR表达水平与临床指标的关系 见表2。对TSHR表达水平与PTC患者年龄、性别、淋巴结转移、肿瘤大小和TNM分期的关系进行了分析。PTC患者TSHR的表达水平与年龄、性别和肿瘤大小差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。根

据TNM分期对PTC患者进行分组, I / II期患者PTC表达阳性率 (88.89%) 明显高于比III / IV期的表达阳性率 (63.16%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 同时, 淋巴结转移PTC患者组TSHR表达阳性率 (75.86%) 明显低于淋巴结未转移组 (84.62%), 两组TSHR表达水平差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表1 PTC患者血清TSH水平与临床指标的关系 [M(P₂₅, P₇₅)]

类别	n	TSH水平	平均秩次	Z	P
性别					
男	13	2.29(1.12, 3.29)	25.36	-0.39	0.693
女	42	2.24(1.68, 2.99)	27.43		
年龄					
< 45岁	18	2.04(1.49, 2.75)	23.69	-1.12	0.264
≥ 45岁	37	2.30(1.74, 3.51)	28.70		
淋巴转移					
未转移	26	2.08(1.53, 2.80)	24.32	-1.262	0.207
转移	29	2.04(1.51, 3.38)	29.58		
大小					
≤ 2	46	2.29(1.66, 2.95)	26.98	-0.024	0.991
> 2且≤ 4	9	2.08(1.44, 5.32)	27.11		
TNM分期					
I / II	36	1.96(1.40, 2.67)	23.97	-2.037	0.04
III / IV	19	2.32(1.88, 3.78)	32.71		

表2 PTC患者TSHR表达水平与临床指标的关系

类别	n	TSHR的表达				阳性率 (%)	平均秩次	Z	P
		-	+	++	+++				
性别									
男	13	3	6	2	2	76.92	24.85	-0.846	0.398
女	42	8	13	14	7	80.95	28.98		
年龄									
< 45岁	18	2	6	7	3	88.89	31.14	-1.055	0.291
≥ 45岁	37	9	13	9	6	75.68	26.47		
淋巴转移									
未转移	26	4	6	8	8	84.62	33.1	-2.423	0.015
转移	29	7	13	8	1	75.86	23.24		
大小 (cm)									
≤ 2	46	8	15	14	9	82.61	29.59	-1.73	0.094
> 2且≤ 4	9	3	4	2	0	66.67	19.89		
TNM分期									
I / II	36	4	11	12	9	88.89	32.67	-3.097	0.002
III / IV	19	7	8	4	0	63.16	19.16		

3 讨论

PTC是恶性程度最低的甲状腺癌病理类型^[1], 其发生隐匿, 淋巴结转移较早, 早期缺乏特异性体征和临床表现, 早期诊断较为困难。PTC患者如能早期诊断, 及时手术治疗, 并辅助内分泌治疗和放射性¹³¹I治疗^[3], 可明显降低PTC患者的复发率和转移率, 提高患者的生活质量。TSH为垂体分泌的一种糖蛋白激素, TSHR是一种位于甲状腺滤泡上皮细胞膜上的G蛋白偶联受体, TSH与TSHR结合后除了发挥正常的生理作用外, 还可刺激甲状腺细胞分泌生长因子、血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子, 而这些因子能刺激肿瘤细胞的生长^[4]。

有研究表明^[5]在PTC中, TSHR基因和NIS基因启动子的高度甲基化, 抑制了TSHR mRNA表达, PTC癌细胞表面的TSHR表达下降, 促进了肿瘤的发生发展。也有研究^[6]表明 BRAF T1799A突变, 导致TSHR和NIS蛋白表达不正常, 肿瘤细胞的分化程度降低, 摄碘能力下降。PTC内分泌治疗的理论依据^[7]是: 给予PTC患者一定剂量的左旋甲状腺素钠片, 使体内的甲状腺激素升到正常高限, 负反馈作用于下丘脑-垂体-甲状腺轴, 合成分泌的TSH量下降, 从而减缓了细胞的增殖, 抑制了肿瘤的生长、浸润和转移。部分PTC患者, TSHR表达异常, 肿瘤将不依赖TSH, 这类患者的内分泌治

疗效果将不理想; PTC 中放射性 ^{131}I 治疗^[8] 是基于甲状腺细胞内的钠碘转运体, 使甲状腺细胞具有较高摄碘能力, 使放射性 ^{131}I 聚集于甲状腺细胞内, 辐射集中在靶器官, 对其他组织和器官影响较小。PTC 中, 如 TSHR 表达异常, 会影响 NIS, 进而肿瘤细胞的摄碘率会下降, 影响放射性 ^{131}I 的效果。TSHR 的调控与 PCT 的内分泌治疗和放射性 ^{131}I 均有关联^[9]。

本研究中 PTC 患者血清 TSH 水平显著高于结节性甲状腺肿 ($P<0.05$); PTC 患者中, III / IV 期患者血清 TSH 水平显著高于 I / II 期患者 ($P<0.05$), 这一结论说明了血清 TSH 与 PTC 发病之间有着密切关系, 且随着 TSH 水平升高, PTC 的病情越严重。本研究通过免疫组化的方法对结节性甲状腺肿和 PTC 进行比对发现: TSHR 在 PTC 组织中的细胞膜和细胞质均有表达, 且表达强度低于结节性甲状腺肿; PTC 中, TSHR 在 I / II 期的表达阳性率高于 III / IV 期, 在淋巴结未转移组中的阳性率高于淋巴结转移组, 可以认为 TSHR 减少与 PTC 的临床分期和淋巴结转移有相关性, 呈负性相关; PTC 中 TSHR 的表达差异性, 会影响到 PTC 内分泌治疗和放射性 ^{131}I 治疗的效果^[6]。

综上所述, 血清 TSH 水平和甲状腺组织 TSHR 的表达与 PTC 的发生有关系, 其可以作为 PTC 发病的影响因素、辅助诊断指标、病情评估及预后判断。将两者结合起来可以帮助我们提高早期诊断率、预测疗效、探索个体化治疗。

参考文献

- [1] ROMAN B R, AWAD M, PATEL S G. Defining value-driven care in head and neck oncology[J]. Current Oncology Reports, 2015, 17(1): 424.
- [2] DI DONNA V, SANTORO M G, DE WAURE C, et al. A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease[J]. Thyroid, 2014, 24(12): 1759-1764.
- [3] 贺青卿, 董学峰, 于芳. 甲状腺乳头状癌淋巴结转

移的特点及临床处理策略[J]. 中华内分泌外科杂志, 2015, 9(1): 1-3.

HE Qingqing, DONG Xuefeng, YU Fang. The characteristics of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma and its clinical management[J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2015, 9(1): 1-3.

- [4] 张瑾, 段肖飞. 促甲状腺激素检测在甲状腺乳头状癌诊断中的应用价值[J]. 上海医药, 2019, 40(15): 45-47.

ZHANG Jin, DUAN Xiaofei. The application value of thyroid stimulating hormone in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2019, 40(15): 45-47.

- [5] 郝少龙, 马纪红, 刘新承, 等. 外周血 TSHR-mRNA 检测在甲状腺乳头状癌中的临床意义[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2017, 11(16): 491-495.

HAO Shaolong, MA Jihong, LIU Xincheng, et al. The clinical significance of peripheral blood TSHR-mRNA detection in papillary thyroid carcinoma [J]. Clin J Oper Proc Gen Surg, 2017, 11(16): 491-495.

- [6] 彭亮, 解敬慧, 张延军. 促甲状腺激素受体对分化型甲状腺癌 ^{131}I 治疗效果预测价值[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(1): 49-52.

PENG Liang, XIE Jinghui, ZHANG Yanjun, et al. Predictive value of thyrotropin receptor in radioactive iodine therapy of differentiated thyroid carcinoma [J]. Clin J Med Offic, 2016, 44(1): 49-52.

- [7] FÜHRER D, BRIX K, BIEBERMANN H. Understanding the healthy thyroid state in 2015[J]. European Thyroid Journal, 2015, 4(Suppl 1): 1-8.

- [8] 卢燕红, 王圣应. 甲状腺乳头状癌罕见的侵袭性变异型[J]. 中华内分泌外科杂志, 2014, 8(1): 71-73.

LU Yanhong, WANG Shengying. Rare invasive variant of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2014, 8(1): 71-73.

- [9] D'AGOSTINO M, SPONZIELLO M, PUPPIN C A, et al. Different expression of TSH receptor and NIS genes in thyroid cancer: role of epigenetics[J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2014, 52(2): 121-131.

收稿日期: 2020-02-29

修回日期: 2020-08-31

(上接第 60 页)

- [8] CAMPIONI D, SECCHIERO P, CORALLINI F, et al. Evidence for a role of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the anemia of myelodysplastic syndromes[J]. The American Journal of Pathology, 2005, 166(2): 557-563.
- [9] LIU Chunyan, ZHENG Mengying, ZHANG Tian, et al. TRAIL in CD8⁺ T cells from patients with severe aplastic anemia[J]. International Journal of Hematology, 2017, 106(4): 490-499.

- [10] 韩曦瑶, 刘立根, 李纲, 等. 重组人促红细胞生成素治疗前后慢性病贫血患者血清肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体水平测定及意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(15): 3795-3797.

HAN Xiyao, LIU Ligen, LI Gang, et al. The expression and significance of sTRAIL in anemia of chronic diseases before and after therapy by EPO[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 32(15): 3795-3797.

收稿日期: 2020-08-18

修回日期: 2020-10-17