

Diagnostic Value of Ultrasound Combined with Thyroid Autoantibody Detection in Thyroid Cancer

Hui Wang¹ Xueyun Zhang^{2*}

1. Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

2. Department of Breast nail Cancer, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810000, China

Abstract

As one of the most common malignant tumors of the endocrine system, the detection rate of thyroid cancer has been increasing year by year showing a trend of younger age in recent years with the continuous advancement of medical technology. The exact cause of thyroid cancer is not yet clear, but it may be to the amount of iodine intake, changes in immune function, exposure to radiation, and family genetics. Early detection, early diagnosis, and early treatment can significantly the prognosis of patients with thyroid cancer. However, the early symptoms of thyroid cancer are not obvious, so a lot of research has been carried out on the diagnosis thyroid cancer. Color Doppler ultrasound is the preferred examination for thyroid nodules, and it is significant for judging the nature of thyroid nodules. However, different and clinical experiences can affect the results, leading to misdiagnosis and missed diagnosis. Therefore, combining color Doppler ultrasound with serum testing methods can provide a more judgment on the nature of the nodules. Moreover, studies have shown that the detection of thyroid autoantibody levels plays a certain role in the diagnosis of cancer, but there is a lack of direct evidence to prove its correlation.

Keywords

TGAb; TRAb; TPOAb; thyroid color Doppler ultrasound

超声联合甲状腺自身抗体检测在甲状腺癌中的诊断价值

王慧¹ 张雪云^{2*}

1. 青海大学研究生院, 中国·青海 西宁 810000

2. 青海大学附属医院乳甲肿瘤外科, 中国·青海 西宁 810000

摘要

甲状腺癌作为常见的内分泌系统恶性肿瘤之一, 近年来随着医疗技术的不断进步, 检出率呈逐年递增且呈年轻化趋势^[1]。关于其诱因目前暂未明确, 可能与摄碘的多少、自身免疫功能的改变、放射线的接触、家族遗传等因素相关。早发现、早诊断、早治疗可明显改善甲状腺癌患者的预后, 但甲状腺癌早期症状不明显, 因此针对甲状腺癌的诊断展开了大量的研究。彩超作为甲状腺结节的首选检查, 其对甲状腺结节性质的判定具有较大的意义, 但操作者不同、临床经验不同其结果会受到一定的影响, 容易出现误诊、漏诊, 因此将彩超与血清学检测方法联合起来, 对于结节性质的判定会更加可靠。且研究表明, 甲状腺自身抗体水平检测在甲状腺癌的诊断中起到一定的作用, 但缺乏直接证据证明其相关性。

关键词

TGAb; TRAb; TPOAb; 甲状腺彩色多普勒超声

1 引言

甲状腺癌是常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其中分化型甲状腺癌最常见, 随着医疗技术的不断进步, 早诊断、早治疗明显改善了甲状腺癌患者的预后。目前, 关于甲状腺癌病因、发病机制仍未完全阐明。早期甲状腺癌常无特异性症

状, 起病隐匿, 常因发现颈部无痛性肿物或体检发现结节而就诊, 部分患者症状与良性结节相似, 大大增加了诊断难度。术前对于甲状腺结节性质的判定方式主要包括: 血清学检测、彩超、CT、病理学穿刺等。CT在甲状腺结节的诊断中也发挥了重要的作用, 例如, 明确甲状腺结节的定位; 明确病变组织对周围器官: 食管、气管有无侵犯及压迫; 有无淋巴结转移及远处转移等。但CT具有辐射, 对于孕妇、严重肝肾功能损害患者等不宜使用。MRI价格昂贵, 检查用时较长, 排队时间久, 因此较为少用。FNAB是通过提取甲状腺结节组织进行病理细胞学检查判断结节的性质, 是术前诊断结节良恶性的最佳手段, 但其作为有创检查, 被患者及家属接受度差, 因此FNAB并未作为常规检查。甲状腺彩超

【作者简介】王慧(2000-), 女, 中国山东菏泽人, 在读硕士, 从事乳腺甲状腺肿瘤外科研究。

【通讯作者】张雪云(1975-), 男, 中国宁夏中卫人, 硕士, 副主任医师, 从事乳腺甲状腺肿瘤外科研究。

因其操作简便、成本低、安全性和准确性高等优点，成为甲状腺结节患者的首选检查，通过对结节的成分、回声、形态、边缘、钙化等情况进行分析，对良恶性进行大体评判。近年来，越来越多的研究者开始关注甲状腺自身抗体在甲状腺癌诊断中的价值。

2 甲状腺癌的相关概述

甲状腺癌的发病率：甲状腺癌作为常见的内分泌系统恶性肿瘤之一，约占所有恶性肿瘤的1%，近年来发病率呈逐年递增趋势。2020年全球癌症观察站最新调查报告显示，甲状腺结节导致全球50余万例癌症病例的发生^[2]。

甲状腺发病机制：甲状腺癌发病机制复杂多样，涉及多种基因突变、信号通路失调及环境因素。其主要病理机制总结为以下几个方面：①**基因突变和染色体重排：****BRAF**基因突变：在乳头状甲状腺癌（PTC）中，**BRAF V600E**突变最为常见，该突变导致**BRAF**蛋白的持续活化，从而激活**MAPK（ERK）**信号通路，促进细胞增殖和存活。**RET/PTC**重排：**RET/PTC**重排也是PTC中常见的遗传异常，**RET**基因融合形成的嵌合蛋白质具有酪氨酸激酶活性，同样可导致**MAPK**信号通路的激活。**RAS**突变：在滤泡型甲状腺癌（FTC）中，**NRAS**、**HRAS**和**KRAS**基因突变常见，这些突变可激活**PI3K/AKT**和**MAPK**信号通路。②**信号通路失调：****MAPK/ERK**通路：多种甲状腺癌相关基因的突变均会导致该通路的异常激活，促进癌细胞增殖、侵袭和转移。**PI3K/AKT**通路：在FTC和一些未分化癌（ATC）中，该通路的异常激活尤为明显，**PIK3CA**基因突变、**PTEN**基因缺失等均可导致此通路的持续活化。表观遗传变化：**DNA**甲基化、组蛋白修饰和**miRNA**的异常表达在甲状腺癌中也发挥重要作用。特别是一些**miRNA**，如**miR-146b**、**miR-221**和**miR-222**，其表达异常可影响多个癌症相关基因的表达，参与癌症进展。环境因素和放射暴露：环境中的电离辐射暴露是甲状腺癌的重要诱因之一，特别是在儿童时期接受头颈部放射治疗的个体，其甲状腺癌风险显著增加。

甲状腺癌组织学类型：甲状腺癌是起源于甲状腺滤泡上皮细胞或滤泡旁上皮细胞的一种恶性肿瘤，根据组织学类型分为：①**甲状腺乳头状癌（PTC）：**最常见的组织学亚型，占甲状腺癌病例的80%以上^[3]。其分化程度较高，恶性程度低，预后较好。②**滤泡状甲状腺癌：**占甲状腺癌病例的10%~15%。其生长速度较快，有侵犯血管倾向，但较少转移。③**甲状腺髓样癌：**占甲状腺癌病例的2%~3%。④**未分化癌：**病情进展较快，恶性程度高，预后极差。

甲状腺癌临床表现：大多数患者早期无特异性表现，通常在无意间发现颈部肿块或对甲状腺进行医学检查时偶然发现的^[4]。

甲状腺癌手术方式进展：20世纪初，对于甲状腺癌患者多采用进行全甲状腺切除术和双侧根治性颈清扫术来降

低术后复发型二次手术的可能，但随着甲状腺的发病率增加，研究者们发现甲状腺癌相较于其他癌症，有相对较好的预后，因此金国长时间的研究，目前对于甲状腺癌的手术方式的选择不再激进。根据甲状腺恶性肿瘤的病理类型、大小、位置的不同，选择不同的手术方式。①**甲状腺全部切除术：**适用于大多数分化型甲状腺癌及侵袭性较高的癌症。相关指南建议当癌症大小超过4cm、影像学上可能有局部浸润或术前发现异常淋巴结时，应进行甲状腺全切除术，对于甲状腺全部切除的患者，可减少术后复发及二次手术的发生率，但需要终身服用甲状腺素。②**单侧甲状腺叶切除术：**适用于直径<1cm的甲状腺乳头状癌，且不存在颈部淋巴结转移的患者。该手术方式保留了患者的部分甲状腺功能，相较于甲状腺全部切除术降低了甲状旁腺、喉返神经、喉上神经损伤的可能性。随着医疗技术的不断进步，腔镜甲状腺切除术得到了众多甲状腺癌患者的认可及广泛应用。该技术具有切口小、术后恢复快、术后疼痛减少以及良好的美容效果。甲状腺手术有三个主要目标：确保完全切除一个或两个甲状腺叶，保护甲状旁腺及其血液供应，以及防止损伤喉上神经和喉返神经。

3 甲状腺自身抗体水平描述

甲状腺抗体包括甲状腺球蛋白抗体（**TgAb**）、甲状腺过氧化物酶抗体（**TPOAb**）和促甲状腺激素受体抗体（**TRAb**）。**TRAb**与甲状腺功能亢进症（**Graves病**）密切相关，是**Graves病**诊断、治疗、预后的重要依据。**TRAb**是一类针对促甲状腺激素受体（**TSH receptor, TSHR**）产生的自身抗体，根据作用不同分为**TRAb**刺激性抗体（**TSAb**）、**TRAb**阻断性抗体（**TSBAb**）。**TSAb**与**TSH**竞争性结合在**TSH**受体上，通过激活腺苷酸环化酶信号系统，产生环腺苷酸，引起甲状腺滤泡上皮细胞增殖、甲状腺增生，从而导致甲状腺激素的合成和释放增加^[5]。**TSBAb**与**TSH**受体结合，产生抑制效应，甲状腺细胞萎缩，从而导致甲状腺激素产生减少。甲状腺过氧化物酶抗体（**TPOAb**）是一种针对甲状腺过氧化物酶的自身抗体，主要由浸润甲状腺的淋巴细胞产生，是最常见的甲状腺自身抗体之一^[6]。通常用于评估自身免疫性甲状腺疾病，通过激活补体系统和细胞毒性导致甲状腺细胞损伤^[7]。**TgAb**是一种**G**免疫球蛋白，是甲状腺自身免疫的常规标志物^[8]。**TgAb**在**DTC**中最常见。甲状腺球蛋白（**thyroglobulin, Tg**）是一种大分子蛋白，通常被储存在甲状腺滤泡内，但如果**Tg**被损伤就会被释放到血液系统，从而导致**TgAb**（**TgAb**是**IgG**抗体）的产生，**TgAb**与**Tg**结合后，可通过**Fc**受体和结合抗体的相互作用激活**NK**细胞，并攻击靶细胞，导致甲状腺细胞被破坏，进而影响甲状腺激素合成^[9]。研究发现，**TgAb**和**TPOAb**过表达可导致甲状腺组织破坏，引起甲状腺功能减低及**TSH**增高。**TSH**高表达刺激血管内皮生长因子分泌，促进恶性肿瘤的

发生发展、侵袭及转移^[10]。同时，TgAb和Tg形成的复合物也可结合机体巨噬细胞，破坏甲状腺滤泡，在如此循环往复中，甲状腺各组织不断地破坏和修复，为甲状腺癌的发生提供条件。

4 甲状腺彩色多普勒超声的描述

随着超声技术的广泛应用，甲状腺超声作为一种非侵入性的影像检查技术，已成为甲状腺结节患者的首选检查，其通过对结节的形态、回声特征、边缘、钙化及血流情况进行分析。超声特征研究表明，某些超声特征，如低回声、微钙化、不规则边界和纵横比大于1的结节，更可能与恶性病变相关。通过彩超表现进行TI-RADS分级，TI-RADS0-3级时多数为良性，多建议患者定期随访；4~5级时多为恶性，建议行进一步检查^[11]，因此，彩色多普勒超声在甲状腺癌的初步筛查和诊断中起到重要作用。TI-RADS分类标准见表1。

表1 TI-RADS分类标准

| 分类 | 评价 | 超声表现 | 恶性风险 |
|----|------|---|----------|
| 0 | 无结节 | 广泛性病变 | 0 |
| 1 | 阴性 | 正常甲状腺影像或术后 | 0 |
| 2 | 良性 | 囊性或实性为主，形态规则、边界光滑清楚的良性结节 | 0 |
| 3 | 可能良性 | 不典型的良性结节 | <5% |
| 4 | 可疑恶性 | 恶性征象：实质性、低回声或极低回声、微小钙化、边缘界限模糊不清/微分叶、纵横比>1 | 5%~85% |
| 4a | | 存在上述的1种恶性表现 | 5%~10% |
| 4b | | 存在上述的2种恶性表现 | 10%~50% |
| 4c | | 存在上述的3-4种恶性表现 | 50%~85% |
| 5 | 恶性 | 超过4种恶性征象，尤其是有微钙化和微分叶者 | 85%~100% |
| 6 | 恶性 | 经病理证实的恶性病变 | 无 |

甲状腺结节良恶性的有效无创诊断是一个亟待解决的问题，使用可靠的方法进行准确的诊断对甲状腺结节的良恶性治疗对改善患者预后具有重要意义。根据彩超进行TI-RADS分级是目前诊断甲状腺结节良恶性的首选检查，但不能反映出患者甲功的水平。综合考虑，甲状腺彩超联合甲状腺抗体检测可以提供有价值的信息。在临床实践中，这两项检查的联合应用能够提高甲状腺癌的诊断准确性，有助于早期发现和治疗，改善患者预后。总之，通过联合应用甲状腺

彩超和甲状腺抗体，可以增强对甲状腺癌评估能力，为临床决策提供重要参考。未来，仍需更多的大规模研究和长时间的随访来进一步验证二者联合检测的效能，以优化甲状腺癌的诊断策略。

参考文献

- [1] 李新新,梁莎莎,程永好.甲状腺乳头状癌患者血清抗甲状腺球蛋白抗体、促甲状腺激素水平变化及临床意义[J].包头医学,2022,46(1):11-13.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.
- [3] Zhu X, Yao J, Tian W. Microarray technology to investigate genes associated with papillary thyroid carcinoma[J]. Mol Med Rep. 2015 May;11(5):3729-33.
- [4] 胡超.甲状腺癌的MSCT诊断价值分析[J].湖北科技学院学报(医学版),2017,31(4):332-334+369.
- [5] 贾兰.Graves病合并高尿酸血症的相关危险因素分析[D].郑州:河南大学,2021.
- [6] Dhillon-Smith RK, Coomarasamy A. TPO antibody positivity and adverse pregnancy outcomes[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020 Jul;34(4):101433.
- [7] Chardès T, Chapal N, Bresson D, et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases[J]. Immunogenetics, 2002 Jun;54(3):141-57.
- [8] 郭鹏.术前NLR、TSH在甲状腺乳头状癌预测侧区淋巴结转移风险的价值[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2023.
- [9] Schneider AB, Pervos R. Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab. 1978 Jul;47(1):126-37.
- [10] 王芷若.甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎颈部中央区淋巴结转移的危险因素筛选及预测评分系统的构建[D].石家庄:河北医科大学,2022.
- [11] 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J].中华普通外科学文献(电子版),2019,13(1):1-15.