

血清Tg值受干扰时监测TGAb水平变化对分化型甲状腺癌患者的临床意义

袁明雪¹, 赵海宁², 余志威¹, 张 瑾¹

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院乳腺甲状腺外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘 要

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg), 是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者治疗后进行随访的血清肿瘤标志物。但血清Tg值测定时会存在一定的干扰因素, Tg实验检测方法、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)等, 都会导致假阴性/无法检测Tg值, 则削弱了Tg对疾病的评估作用进而掩盖疾病。TGAb与DTC术后复发/转移有一定关联性, 从而用于预测预后, 但目前尚无定论, 且存在争议。血清TGAb水平变化能否代替Tg作为肿瘤预测标志物已成为学者的研究热点, 通过大量研究并得出普遍认可的结果, 即TGAb可以作为新的肿瘤标志物用于DTC术后的随访监测。故研究假阴性/无法检测Tg值的DTC患者中血清TGAb水平变化, 在Tg值受干扰时分析TGAb水平变化, 对DTC疾病的价值意义进行综述。进而指导DTC患者术后随访及个体诊疗, 从而为DTC患者术后的防治策略提供科学依据。

关键词

甲状腺球蛋白, 甲状腺球蛋白抗体水平变化, 分化型甲状腺癌, 综述

The Clinical Significance of Monitoring the Changes of TGAb Level in Patients with Differentiated Thyroid Cancer When Serum Tg Value Is False Negative

Mingxue Yuan¹, Haining Zhao², Zhiwei Yu¹, Jin Zhang¹

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Breast and Thyroid Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

文章引用: 袁明雪, 赵海宁, 余志威, 张瑾. 血清 Tg 值受干扰时监测 TGAb 水平变化对分化型甲状腺癌患者的临床意义[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5236-5244. DOI: 10.12677/acm.2022.126758

Abstract

Thyroglobulin (Tg), is a serum tumor marker in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) followed up after treatment. However, there are some interference factors in the determination of serum Tg. Both the Tg experimental detection methods and thyroglobulin antibody (TgAb) lead to false negative/no Tg detection, which weakens the role of Tg in the evaluation of diseases and thus covers up diseases. TGAb has a certain correlation with postoperative recurrence/metastasis of DTC, so it can be used to predict prognosis, but there is still no conclusion and controversy. When serum TgAb monitoring is positive, whether Tg can replace Tg as a marker for tumor prediction has become a hot topic of scholars' research. Through a large number of studies, it has been generally recognized that TgAb can be used as a new tumor marker for follow-up monitoring after DTC. Therefore, the change of serum TGAb level in DTC patients with false negative/undetectable Tg value was studied, and the value of the change in serum TGAb level in DTC diseases with inaccurate Tg value was analyzed and summarized, to guide the postoperative follow-up and individual diagnosis and treatment of DTC patients, so as to provide a scientific basis for the postoperative prevention and treatment strategies of DTC patients.

Keywords

Thyroglobulin, Changes of Thyroglobulin Antibody Level, Differentiated Thyroid Carcinoma, Review

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 血清 Tg 值测定受干扰

1.1. TGAb 阳性干扰 Tg 的检测

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是由甲状腺滤泡上皮细胞分泌的一种特异性大分子糖蛋白复合物并释放于甲状腺滤泡腔内, 正常条件下 Tg 在血液循环中几乎不能被检测到, 其正常值为 5~40 $\mu\text{g/L}$ 。Tg 常被用作分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者术后(不论甲状腺为全切或近全切, 不论是否接受 ^{131}I 治疗)的常规监测指标, 作为术后随访常用的血清肿瘤标志物, 从而判断 DTC 患者有无疾病的复发/转移[1]。但在测定血清 Tg 水平时会存在一些干扰因素, 其中最主要的影响因素为甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)。当 TGAb 阳性时, 血清 Tg 值会低于真实值[2], 导致假阴性/无法检测 Tg 值, 即 TgAb 可错误地降低或升高血清 Tg 水平, 削弱了 Tg 对疾病的评估作用进而掩盖疾病。LATROFA 等[3]研究血清中 Tg 的代谢清除会受 TGAb 的影响, 观察 DTC 患者经 ^{131}I 治疗一段时间后 Tg 与 TGAb 的水平变化, 发现未检测到 TGAb 患者的 Tg 水平要高于检测到 TGAb 的患者, 则得出结论, 当 TGAb 阳性时会干扰 Tg 的检测, 使 Tg 水平出现错误的低值。程少浩等[1]研究 TGAb 干扰血清 Tg 检测的相关因素中, 观察血清 TgAb 阳性对血清 Tg 检测的干扰, 得出当 TgAb 阳性时会影响到血清 Tg 的检测值, 以及当患者出现恶性淋巴结转移时, 测定出血清中的 TgAb 及颈部淋巴结细针穿刺(FNA)洗脱液中的 TGAb (FNA-TGAb)同样会对 Tg 值造成干扰, 如 FNA-TgAb 阳性时可使 FNA-Tg 下降。他们的研究都可以表明当 TGAb 阳性时会干扰到 Tg 值的水平, 使得 Tg 值测定值出现偏差。有学者研究发现, TGAb

会增强 Tg 从人体循环中的清除率, 这一结果在动物模型中得到验证, 该实验中在兔子体内使用 Tg 制剂刺激机体产生 TGAb, 从中观察到内源性 Tg 清除会明显增强[4]。同样在甲状腺次全切除后 TGAb 和 Tg 的关系研究中得到了证实, 由于 TGAb 的存在会增强内源性 Tg 的清除率。如果 TGAb 对 Tg 的清除率是以 TGAb-Tg 复合物的形式清除, 就会使得 Tg 无论采用何种方法都成为了一种不可靠的肿瘤标志物[5]。

1.2. 检测方法对血清 Tg 值的干扰

有关 Tg 检测方法包括放射免疫分析法(RIA)、免疫测定法(IMA)以及液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)测定法[6]。以上测定甲状腺球蛋白方法中存在三种技术限制问题, 且在干扰倾向方面存在根本的不同: 一, 较低的功能敏感性; 二, 方法间的不一致性; 三, 干扰性(TGAb 为主; 异嗜性抗体, 常见的为 HAMA (人鼠抗体)) [7]。由于 Tg 实验检测方法的差异性使得血清 Tg 在测定过程中受到干扰, 最终检测结果也不一致。RIA 具有同位素性质, 需要较长实验周期才能最大限度提高功能灵敏度的双重缺点, 则它们大多被 IMA 所取代[8]。多数的甲状腺球蛋白实验测定会使用 IMA 法, 可表现出 10 倍左右的功能敏感性差异。IMA 方法需要的实验周期短, 大多是非同位素的, 并且可以自动化, 尽管 IMA 比 RIA 具有更大功能灵敏度的潜力, 但 IMA 类方法的主要缺点是, 即使 TgAb 浓度很低它们也容易受到干扰[9]。目前关于 IMA 测定方法又分为第一代和第二代甲状腺球蛋白免疫测定(Tg^{2G}IMA), 第一代测定方法的功能敏感度约 1.0 mg/L; 第二代的功能敏感度约 0.10 mg/L 或者更低, 而 RIA 和 LC-MS/MS 类方法的功能敏感度都只能达到第一代的功能敏感度, 所以较多实验室采用 Tg^{2G}IMA 测量方法取代了第一代检测方法[7]。在新兴蛋白组织学领域, 目前出了一种新的 Tg 检测方法即 LC-MS/MS, 该方法可以使用胰蛋白酶分解结合于 TGAb 上的 Tg, 并释放一个目标 Tg 肽, 从而克服 TGAb 所带来的干扰[10]。NET-ZEL [10]等对 Tg 检测的 3 种不同的方法进行了比较, 当血清 TGAb 阳性时, LC-MS/MS 方法检出 Tg 值要高于 RIA 和 IMA 方法, 当使用 IMA 方法因 TGAb 阳性使 Tg 受干扰无法准确检出时, LC-MS/MS 可相对避免 TGAb 的干扰, 使 Tg 的检出率提高约 22% 以上。AZMAT [11]等发现 LC-MS/MS 检测功能敏感性较低, 检测方式复杂, 目前临床应用问题还有待解决。有研究表明当血清 TGAb 浓度超过 1000 U/mL 时, 用于检测 Tg 的 RIA、IMA、LC-MS/MS 三种方法所测得 Tg 水平值会较平均值有所偏低, 则称之为“钩形效应”, 其原因可能为抗体和抗原没有合适的比例, 使得抗原结合能力远低于抗体浓度从而造成了 Tg 检测结果偏低[12]。

1.3. 影响 Tg 水平的其他因素

实际 Tg 的水平测定实际是反映了三个因素的综合, 甲状腺组织的质量(正常残体组织/肿瘤组织); Tg 水平会因甲状腺的损伤而增长(手术、FNA 活检、甲状腺相关炎症、¹³¹I 治疗), 随着 TSH(促甲状腺激素)受体刺激程度而有所改变(体内重组/内源性 TSH、妊娠时人绒毛膜促性腺激素的高水平、TSH 受体抗体) [13]。因为 Tg 的来源并不具有肿瘤特异性而是有甲状腺自身组织的特异性, 则有较多因素可影响甲状腺球蛋白水平的测定: 一, 甲状腺组织残体/肿瘤、二, 在手术、细针穿刺活检、TSH 刺激程度等过程中所释放的 Tg、三, 对 Tg-TGAb 复合物代谢清除率, 这些都会改变 Tg 的浓度[14]。当 DTC 患者切除甲状腺后, 只测得体内 Tg 水平是不可作为肿瘤存在的可靠指标, 这是由于 Tg 检测取决于实验的功能敏感性, 即当 Tg 测定(功能灵敏度 $\leq 0.1 \mu\text{g/l}$) 时与超声联合可明显减少重组 TSH 对 Tg 测量时的刺激[15], 所以目前有关指南提出血清 Tg 测量应与影像学(尤其是超声)相结合。目前甲状腺球蛋白的测量仍具有挑战性, 不同的测量方法可使得 Tg 绝对值相差约两倍。综上, 目前 Tg 的检测方法虽较为成熟, 但实验检测结果会因实验检测方法、实验设备、检测试剂种类等不同而造成不一致性, 所以在随访时要避免对 Tg 检测的干扰因素, 采用灵敏度及特异度较高的实验方法、尽量采取同一种检测方法进行长期随访等, 以减少影响, 便于对病情评估。

2. 对 DTC 不同管理阶段行 TGAb 水平变化监测

2.1. 术前测定血清 TGAb 水平

TGAb 为一种重要的血清标志物, 在肿瘤特异性表达方面较好, 在 DTC 患者中所表达的阳性率可为正常人群的 2 倍[16]。相关研究表明 TGAb 的存在与甲状腺恶性肿瘤相关, 可作为甲状腺恶性疾病的危险因素之一[17] [18]。Vasileiadis [19]等研究发现, 在接受甲状腺全切术的患者中, 行术前检测 TGAb 水平发现, 在恶性疾病患者中的检出率要明显高于良性疾病的患者, 及对 2562 名患者行细针穿刺细胞学检查(FNAC)中发现, 在 TGAb 阳性的患者中可疑细胞更为常见; Hosseini [20]等研究发现, TgAb ≥ 30 IU/ml 时甲状腺恶性肿瘤的敏感性为 16.04%, 特异性为 90.67%, 阳性预测值为 65.38%, 即术前 TgAb 水平较高时(≥ 30 IU/mL)则甲状腺恶性肿瘤发生风险会增加。以上研究均证明利用术前 TGAb 测定从而进一步来预测甲状腺结节的良恶性风险。患者术前行 TGAb 的测量常作为 Tg 测试的一部分, 从而进一步衡量甲状腺肿瘤的 Tg 分泌能力[17]。术前测定血清 TGAb 还可被用于评估术后 TGAb 变化趋势进而分析术后病情[21]。但近期研究显示, 术前测定 TGAb 在预测甲状腺结节良恶性, 反应恶性肿瘤特征或转移/复发方面的作用相对较小且存在争议, TGAb 应与其他临床指标参数联合使用从而提高 TGAb 的诊断能力。在过去的几十年, 研究人员不断研究 TGAb 抗体与疾病的相关性, 但对分 DTC 癌患者术前的诊断及影响仍存在争议和挑战。

2.2. 血清 TGAb 的测定在术后早期(第 1 年)的价值

在甲状腺切除术后早期, 且没接受 ^{131}I 治疗前提下, DTC 患者会出现暂时的 TGAb 升高, 应是甲状腺组织受损后使得大量 Tg 抗原释放引起的免疫反应, 所以 TGAb 水平的幅度改变已经被证明具有评估预后的意义。但还有研究表明, DTC 患者在术后的最初几周, 组织损伤后使得 Tg 释放导致 TGAb 浓度出现上升, 但在几个月内该水平会有下降趋势[22]。从长远来看, 甲状腺组织逐步恢复以及 Tg 水平的下降, 使得 TGAb 的浓度会在之后的近几个月或者近几年出现一定的下降[23]。相比于在术后第一年显示 TGAb 下降小于 50%或出现 TGAb 值上升的患者, TGAb 浓度下降值大于 50%的患者复发风险偏低[21], 术后 $>50\%$ 的 TGAb 下降具有良好的预后意义[24]。Matrone [25]等研究得出结论, 甲状腺全切术后 TGAb 水平每年会以 47%的比例下降, 约 63%患者在术后随访 6 年的过程中 TGAb 由阳性转为了阴性。Durante [26]等研究发现在 1 年随访时间内, TGAb 阳性患者疾病复发/转移的几率要明显高于 TGAb 阴性的患者。在 2008 年 Kim 等人的研究表明, TGAb 的浓度趋势要比任何一次单独的 TGAb 浓度更具有参考价值, 且表明患者在术后接受 ^{131}I 治疗半年到一年不等的时间内, TGAb 呈阴性或 TGAb 下降大于 50%时, 只有不到 1%的患者出现了复发, 然而, 约 20%患者 TGAb 下降值低于或接近 37%时, 后期被诊断为肿瘤复发[21]。当甲状腺术后联合 ^{131}I 治疗早期(6~12 个月), 可用血清 TGAb 浓度的水平变化来预测疾病有无复发, 6~12 个月内如果患者 TGAb 水平下降超过了 50%以上则提示有较好的预后, 相反如出现升高则预后较差[27]。

2.3. 术后长期行 TGAb 监测对诊断 DTC 的意义

当 TGAb 水平下降时, TGAb 的预测价值与时间有一定关联性, 在长期随访的过程中, 多数 TGAb 阳性的患者中经过治疗(甲状腺切除术 \pm ^{131}I)后显示 TGAb 呈下降趋势[24]。此时患者疾病的复发/转移风险会较低。组织所分泌的 Tg 是使 TGAb 持续产生的必要条件, 虽 TGAb 处于低水平, 但对 Tg 的来源(少量正常甲状腺组织残余/肿瘤微小病灶)较难确定, 则需要较长时间随访观察才得出有效结果[28]; 当 TGAb 水平趋于稳定时, 患者在甲状腺切除术后会出现 TGAb 的轻微下降, 之后会趋于稳定。该原因可为残余的甲状腺组织、未检出的肿瘤微小病灶分泌 Tg 抗原刺激机体所致[28], 浆细胞寿命较长也可产生 TGAb

抗体[29]。相比于 TGAb 逐年下降的患者, TGAb 浓度稳定但趋于升高时会有较高的复发/转移风险, 则需后期密切随访观察[30]; 当 TGAb 水平上升时, 在经细针穿刺活检或 ^{131}I 治疗后的几个月内, 由于体内 Tg 抗原的极速升高使得 TGAb 浓度升高[30]。当 TgAb 持续存在、重现或有上升趋势则是 DTC 持续/复发疾病的重要危险因素。

所以, 对于 TGAb 浓度定量变化要优于定性, 更能评定疾病的状态, 当 TGAb 持续降低时预示着肿瘤并未出现复发; 当出现持续的 TGAb 浓度升高时则应怀疑是否出现肿瘤的复发/转移; 但患者 TGAb 水平无波动时, 肿瘤持续或复发率都会高于 TGAb 水平下降的患者。TGAb 的半衰周期平均为 10 周, 水平转阴时间约为 3 年, 为避免肿瘤术后复发的误诊, 则仍需要较长时间来观察该水平的变化趋势。有研究表明, 在经过在 ^{131}I 治疗 1 年后, 如果用 GAb 水平变化作为预测疾病预后情况应在 3 年后最佳, 原因可能为 TGAb 具有一定的时间依赖性, 随访第 1 年 TGAb 自然降低的水平会较随访第 3 年时的低。所以一种长期有效的 TGAb 检测来观察疾病的发展是至关重要。

3. TGAb 在 DTC 治疗后随访中的价值

3.1. TGAb 测定预测 DTC 复发/转移

体内血清 TGAb 可作为评估甲状腺肿瘤患者良恶性程度的危险因素。DTC 疾病的远处转移和复发率较高, 在随访过程中约有 6%~20% 的患者预后不良出现了复发转移[31]。中国 ^{131}I 分化型甲状腺癌指南将该疾病的远处转移已经列为高危因素[32]。如 DTC 患者具备这一危险因素则需积极治疗, 且治疗后的随访监测也同样重要。现阶段影像学等辅助检查方法在发现微小隐匿性转移灶方面有一定局限性, 此时需要肿瘤标志物来进一步监测, 由于作为肿瘤标志物 Tg 值的准确性会受干扰, 所以, 血清 TGAb 与 DTC 疾病远处转移的关系需进一步探究[27]。Trimboli [33] 等研究得出结论, 在 TGAb 阳性的 DTC 患者则更容易出现该疾病的复发, 相比于 TGAb 阳性, TGAb 阴性患者的生存率更高; Seo [34] 等研究报告出, 在 DTC 患者中当 TGAb 的浓度高于 140 U/mL, 术后肿瘤的转移/复发率会明显增加。Chai [35] 等研究发现, 甲状腺肿瘤术后联合 ^{131}I 治疗, 后期可通过测定血清 TGAb 水平来评估 DTC 患者是否出现转移/复发, 其中 TGAb 诊断临界值为 45 kU/L。Vasileiadis [19] 等在针对 TGAb 和 DTC 疾病良恶性关系之间展开了研究, 结果显示 TGAb 阳性的 DTC 患者中, 如出现转移则以淋巴结转移最为多见, 所以 TGAb 阳性时可视为 DTC 的一项独立危险因素, 即易出现肿瘤的复发/转移, 但目前类似研究尚未得到证实, 还需进一步的研究。Grani [36] 等研究并综述了当 TGAb 阳性(>50 IU/ml, RIA 法), 细针细胞学穿刺此时更容易发现可疑细胞。Kim [21] 等对 DTC 术后联合 ^{131}I 的患者进行研究, 分析患者治疗后 TGAb 水平的变化, 其中在半年到一年的随访的过程中发现 TGAb 水平变化可用来预测 DTC 疾病的复发与否, 且该水平下降 >50% 则提示患者预后较好(患者复发率为 0); 该水平升高为预后较差(患者复发率为 37%), 综上推测, 血清 TGAb 水平与甲状腺肿瘤术后预后有一定关联性, 该水平指手术前后的变化而不是单一的值, TGAb 水平变化监测患者术后肿瘤是否复发/转移的价值会更大。Kim [18] 等人研究中发现不论是否存在 TPO (抗甲状腺过氧化物酶抗体), CLT (慢性淋巴性甲状腺炎) 以及 TSH 水平如何, TGAb 阳性(>50 IU/ml, RIA 法)时可以作为甲状腺恶性肿瘤中的独立预测因子。

3.2. TGAb 水平变化趋势用作替代肿瘤标志物预测病情变化

临床中关于对 TGAb 阳性的患者进行一系列的治疗与随访仍是一项难题。当 TGAb 阳性尤其是检测出高效价的 TgAb 时 Tg 精准度会受到干扰, 则减弱了肿瘤标志物 Tg 去评估 DTC 术后的预后作用[37]。美国甲状腺协会 2015 版指南提出, 对于 TGAb 阳性 DTC 患者的随访与治疗, TgAb 可用作替补的肿瘤标

志物[38]。Chiovato [23]等在对 DTC 患者治疗后行 TGAbs 研究,发现 TGAbs 水平与甲状腺组织是存在显著的相关性;Pacini [39]等曾描述过 DTC 患者疾病发展过程与 TGAbs 水平变化之间有一定的相关性,当血清中 TGAbs 水平呈现下降或完全消失的趋势时,多数患者术后出现疾病的持续或复发的几率明显降低。Hosseini [20]等研究,将 TGAbs 阳性与 TGAbs 低/阴性的患者相比较,DTC 疾病在 TGAbs 阳性时的患病率更高。尽管 TGAbs 为低值时并不排除存在恶性肿瘤,但 $TGAbs \geq 30$ IU/ml 时,DTC 会更具有特异性,该研究数据与其他学者报道综合得出,TGAbs 水平的升高是增加甲状腺恶性肿瘤的危险因素之一。有学者建议在疾病治疗随访过程中监测 TgAb 水平变化趋势可用作替补肿瘤标志物,且该趋势要优于测定单一的 TgAb 浓度值[26]。近期有研究表明,对 DTC 患者术后进行随访,如 TGAbs 水平下降 $>50\%$ 则后期疾病复发/转移的风险会明显降低,无病生存率可达到 80%;当 TGAbs 的含量未降至 50%以上,表现为风险增加;如 TGAbs 水平增加,则风险会显著增高[40]。KIM [21]等在一项研究中展示,DTC 患者行消融后的半年到一年的时间里,TGAbs 阴性患者的生存的率可超过 95%,而 TGAbs 阳性患者的无病生存率则低于 80%。将消融前 TGAbs 水平与消融后半年到一年的 TGAbs 相比较分析,得出三组结果,消融后血清 TGAbs 较基线下降 $>50\%$ 的患者预后良好,复发率为零;TGAbs 水平下降不到 50%或未增加的患者,无病生存率可达 80%;如 TGAbs 水平未下降到基线水平反而升高,则在之后的随访的患者中有 55%的生存率[41]。监测 DTC 患者疾病预后情况,动态监测因素(TGAbs 变化趋势)要明显优于静态监测因素,Zhao Jian Oswald [42]等运用 meta 分析评估 TGAbs 变化趋势对 DTC 疾病的预后影响,当患者 TGAbs 水平持续升高时,则肿瘤持续/复发风险可高出 10 倍及死亡率也可高达约 15 倍。进一步分析发现,当 TGAbs 水平下降 $\leq 50\%$,此时肿瘤后期持续/复发的几率要显著高于 TgAb 水平下降 $\geq 50\%$ 的患者。综上知,TgAb 对于 DTC 患者预后的预测价值不容小视,鉴于 Tg 的不稳定性,血清 TGAbs 水平趋势可作为 TGAbs 阳性患者疾病的肿瘤替代指标。TGAbs 的浓度会随甲状腺组织所分泌的 Tg 而产生反应,所以 TGAbs 浓度水平变化可成为重要的替代性肿瘤标志物,而不仅仅是一个定性(阴/阳)的指标。因此如将血清 TGAbs 用作替代性肿瘤标志物时,评估病情其水平趋势要比其绝对值更有价值意义。

4. 结语与展望

综上所述,临床血清 Tg 常被用作 DTC 患者术后常规监测指标,也作为术后随访的肿瘤标志物,所以监测 Tg 水平在甲状腺术后随访和判断病情上有很高的价值。Tg 水平测定必须与所存在的甲状腺组织质量、组织损伤、TSH 受体刺激程度和 TGAbs 测定相关联。TGAbs 的存在或者检测 Tg 的实验方法的不同等都会对 Tg 值造成干扰,使得 Tg 值出现错误或者假阴性,从而造成对疾病的误诊与延误治疗。目前针对临床上 TGAbs 阳性的 DTC 患者而言,TGAbs 水平变化有望作为替代性的肿瘤标志物。当 DTC 患者如存在 TGAbs 阳性时,可让 TGAbs 作为替代性肿瘤标志物,我们可认为当患者的 TGAbs 水平下降时,疾病持续/复发的风险要明显低于血清 TGAbs 水平稳定或上升的患者,近年来有越来越多的证据支持这一观点。但由于样本选择、实验指标的测量、研究方案的不同等,使得 TGAbs 在 DTC 患者中的随访与应用还需进一步研究。所以,在未来的研究中,主要的一方面是技术问题,对 DTC 患者行改进免疫分析法,及 Tg 实验检测中避免 TGAbs 所带来的干扰;另一方面由于 TGAbs 可对 Tg 清除,可进一步开展新的预后检测指标,如分子标记、DNA 测序、循环上皮细胞等。由于目前用 TGAbs 水平去解释 DTC 患者的诊断、治疗和预后仍具有一定的挑战性,未来研究还可侧重于了解 TGAbs 在甲状腺疾病中的独特的免疫作用。有关于 TGAbs 的预后价值虽有大量回顾性研究支持,所以接下来需前瞻性验证,且 TGAbs 阳性患者行前瞻性研究还可用于评估随访期间随时用的生化及影像学方法。但大多数的 DTC 患者有良好的预后使得此类研究较为困难,需要有较长的时间跨度。

参考文献

- [1] 程少浩, 苏艳军, 程若川. TgAb 干扰血清 Tg 检测的相关因素研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(11): 85-88.
- [2] 彭朝艳, 廖延, 王睿, 等. 甲状腺球蛋白测定在甲状腺癌中的应用及研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(7): 1253-1257.
- [3] Latrofa, F., Ricci, D., Bottai, S., *et al.* (2018) Effect of Thyroglobulin Autoantibodies on the Metabolic Clearance of Serum Thyroglobulin. *Thyroid*, **28**, 288-294. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0052>
- [4] Weigle, W.O. and High, G.J. (1967) The Behavior of Autologous Thyroglobulin in the Circulation of Rabbits Immunized with Either Heterologous or Altered Homologous Thyroglobulin. *The Journal of Immunology*, **98**, 1105-1114.
- [5] Algeciras-Schimmich, A. (2018) Thyroglobulin Measurement in the Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **55**, 205-218. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1450830>
- [6] Spencer, C. and Fatemi, S. (2013) Thyroglobulin Antibody (TgAb) Methods—Strengths, Pitfalls and Clinical Utility for Monitoring TgAb-Positive Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **27**, 701-712. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.07.003>
- [7] Spencer, C., LoPresti, J. and Fatemi, S. (2014) How Sensitive (Second-Generation) Thyroglobulin Measurement Is Changing Paradigms for Monitoring Patients with Differentiated Thyroid Cancer, in the Absence or Presence of Thyroglobulin Autoantibodies. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, **21**, 394-404. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000092>
- [8] Demers, L.M. and Spencer, C.A. (2003) Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Clinical Endocrinology*, **58**, 138-140. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01681.x>
- [9] Spencer, C.A., Bergoglio, L.M., Kazarosyan, M., *et al.* (2005) Clinical Impact of Thyroglobulin (Tg) and Tg Autoantibody Method Differences on the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 5566-5575. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0671>
- [10] Netzel, B.C., Grebe, S.K., Carranza, L.B., *et al.* (2015) Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results with Clinical Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, E1074-E1083. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1967>
- [11] Azmat, U., Porter, K., Senter, L., *et al.* (2017) Thyroglobulin Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Has a Low Sensitivity for Detecting Structural Disease in Patients with Antithyroglobulin Antibodies. *Thyroid*, **27**, 74-80. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0210>
- [12] Clark, P.M. (2009) Laboratory Services for Thyroglobulin and Implications for Monitoring of Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Pathology*, **62**, 402-406. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058024>
- [13] Cunha, N., Rodrigues, F., Curado, F., *et al.* (2007) Thyroglobulin Detection in Fine-Needle Aspirates of Cervical Lymph Nodes: A Technique for the Diagnosis of Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *European Journal of Endocrinology*, **157**, 101-107. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0088>
- [14] van der Laken, C.J., Voskuyl, A.E., Roos, J.C., *et al.* (2007) Imaging and Serum Analysis of Immune Complex Formation of Radiolabelled Infliximab and Anti-Infliximab in Responders and Non-Responders to Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **66**, 253-256. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.057406>
- [15] Spencer, C.A. and Lopresti, J.S. (2008) Measuring Thyroglobulin and Thyroglobulin Autoantibody in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Nature Clinical Practice. Endocrinology & Metabolism*, **4**, 223-233. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0757>
- [16] Spencer, C.A. (2011) Clinical Review: Clinical Utility of Thyroglobulin Antibody (TgAb) Measurements for Patients with Differentiated Thyroid Cancers (DTC). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **96**, 3615-3627. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1740>
- [17] Cooper, D.S., Doherty, G.M., Haugen, B.R., *et al.* (2009) Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, **19**, 1167-1214. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>
- [18] Kim, E.S., Lim, D.J., Baek, K.H., *et al.* (2010) Thyroglobulin Antibody Is Associated with Increased Cancer Risk in Thyroid Nodules. *Thyroid*, **20**, 885-891. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0384>
- [19] Vasileiadis, I., Boutzios, G., Charitoudis, G., *et al.* (2014) Thyroglobulin Antibodies Could Be a Potential Predictive Marker for Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 2725-2732. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3593-x>
- [20] Hosseini, S., Payne, R.J., Zawawi, F., *et al.* (2016) Can Preoperative Thyroglobulin Antibody Levels be Used as a

- Marker for Well Differentiated Thyroid Cancer? *Journal of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **45**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0143-5>
- [21] Kim, W.G., Yoon, J.H., Kim, W.B., *et al.* (2008) Change of Serum Antithyroglobulin Antibody Levels Is Useful for Prediction of Clinical Recurrence in Thyroglobulin-Negative Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 4683-4689. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0962>
- [22] Feldt-Rasmussen, U., Blichert-Toft, M., Christiansen, C., *et al.* (1982) Serum Thyroglobulin and Its Autoantibody Following Subtotal Thyroid Resection of Graves' Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, **12**, 203-208. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1982.tb00994.x>
- [23] Chiovato, L., Latrofa, F., Braverman, L.E., *et al.* (2003) Disappearance of Humoral Thyroid Autoimmunity after Complete Removal of Thyroid Antigens. *Annals of Internal Medicine*, **139**, 346-351. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_1-200309020-00010
- [24] Gorges, R., Maniecki, M., Jentzen, W., *et al.* (2005) Development and Clinical Impact of Thyroglobulin Antibodies in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma during the First 3 Years after Thyroidectomy. *European Journal of Endocrinology*, **153**, 49-55. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01940>
- [25] Matrone, A., Latrofa, F., Torregrossa, L., *et al.* (2018) Changing Trend of Thyroglobulin Antibodies in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with Total Thyroidectomy without ¹³¹I Ablation. *Thyroid*, **28**, 871-879. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0080>
- [26] Durante, C., Tognini, S., Montesano, T., *et al.* (2014) Clinical Aggressiveness and Long-Term Outcome in Patients with Papillary Thyroid Cancer and Circulating Anti-Thyroglobulin Autoantibodies. *Thyroid*, **24**, 1139-1145. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0698>
- [27] 张娜, 林岩松, 梁军. 甲状腺球蛋白抗体测定在分化型甲状腺癌 131I 治疗中的临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6): 452-456.
- [28] Ozkan, E., Soydal, C., Araz, M., *et al.* (2012) The Additive Clinical Value of 18F-FDG PET/CT in Defining the Recurrence of Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Who Have Isolated Increased Antithyroglobulin Antibody Levels. *Clinical Nuclear Medicine*, **37**, 755-758. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31825ae77b>
- [29] Slifka, M.K., Antia, R., Whitmire, J.K., *et al.* (1998) Humoral Immunity Due to Long-Lived Plasma Cells. *Immunity*, **8**, 363-372. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80541-5](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80541-5)
- [30] Chung, J.K., Park, Y.J., Kim, T.Y., *et al.* (2002) Clinical Significance of Elevated Level of Serum Antithyroglobulin Antibody in Patients with Differentiated Thyroid Cancer after Thyroid Ablation. *Clinical Endocrinology*, **57**, 215-221. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01592.x>
- [31] Nixon, I.J., Whitcher, M.M., Palmer, F.L., *et al.* (2012) The Impact of Distant Metastases at Presentation on Prognosis in Patients with Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland. *Thyroid*, **22**, 884-889. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0535>
- [32] Spencer, C. (2013) Commentary on: Implications of Thyroglobulin Antibody Positivity in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Clinical Position Statement. *Thyroid*, **23**, 1190-1192. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0496>
- [33] Trimboli, P., Zilioli, V., Imperiali, M., *et al.* (2017) Thyroglobulin Autoantibodies before Radioiodine Ablation Predict Differentiated Thyroid Cancer Outcome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **55**, 1995-2001. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0033>
- [34] Seo, J.H., Lee, S.W., Ahn, B.C., *et al.* (2010) Recurrence Detection in Differentiated Thyroid Cancer Patients with Elevated Serum Level of Antithyroglobulin Antibody: Special Emphasis on Using (18)F-FDG PET/CT. *Clinical Endocrinology*, **72**, 558-563. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03693.x>
- [35] Chai, H., Zhu, Z.J., Chen, Z.Q., *et al.* (2016) Diagnostic Value of Tg and TgAb for Metastasis Following Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Coexistent with Hashimoto Thyroiditis. *Endocrine Research*, **41**, 218-222. <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1010210>
- [36] Grani, G., Calvanese, A., Carbotta, G., *et al.* (2015) Thyroid Autoimmunity and Risk of Malignancy in Thyroid Nodules Submitted to Fine-Needle Aspiration Cytology. *Head & Neck*, **37**, 260-264. <https://doi.org/10.1002/hed.23587>
- [37] Gianoukakis, A.G. (2015) Thyroglobulin Antibody Status and Differentiated Thyroid Cancer: What Does It Mean for Prognosis and Surveillance? *Current Opinion in Oncology*, **27**, 26-32. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000149>
- [38] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., *et al.* (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [39] Pacini, F., Mariotti, S., Formica, N., *et al.* (1988) Thyroid Autoantibodies in Thyroid Cancer: Incidence and Relationship with Tumour Outcome. *Acta Endocrinologica*, **119**, 373-380. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1190373>

- [40] Li, C., Yu, W., Fan, J., *et al.* (2016) Thyroid Functional Parameters and Correlative Autoantibodies as Prognostic Factors for Differentiated Thyroid Cancers. *Oncotarget*, **7**, 49930-49938. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10236>
- [41] Alexandru, D., Glantz, M.J., Kim, L., *et al.* (2011) Pulmonary Metastases in Patients with Recurrent, Treatment-Resistant Meningioma: Prognosis and Identification by ¹¹¹Indium-Octreotide Imaging. *Cancer*, **117**, 4506-4511. <https://doi.org/10.1002/cncr.26065>
- [42] Lee, Z., Eslick, G.D. and Edirimanne, S. (2020) Investigating Antithyroglobulin Antibody as a Prognostic Marker for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Thyroid*, **30**, 1601-1612. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0368>