



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.016
China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1343-1349.

· 简要论著 ·

甲状腺微小乳头状癌高侵袭患者甲状腺球蛋白和过氧化物酶抗体的变化及其与BRAF、TERT突变特征的关系

柴吉鑫¹, 张雪¹, 何时知², 齐艳涛¹, 敖亚洲¹, 陈泳¹

(1.承德医学院附属医院 甲状腺外科, 河北 承德 067000; 2.首都医科大学附属北京同仁医院 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100010)

摘要

背景与目的: 近年来, 甲状腺微小乳头状癌 (PTMC) 发病率迅速增长, 该病总体预后良好, 但仍有少部分具有高侵袭特征, 是造成疾病进展和死亡的主要原因。然而PTMC高侵袭性的评估与预测因素仍有待确定。因此, 本研究探讨甲状腺球蛋白 (Tg) 和过氧化物酶抗体 (TPOAb) 在PTMC高侵袭患者中的变化, 以及两者与鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1 (BRAF)、端粒酶逆转录酶 (TERT) 突变特征的关系。

方法: 选择2018年5月—2020年8月承德医学院附属医院甲状腺外科收治的76例PTMC高侵袭患者与59例甲状腺良性结节患者, 以及63例健康体检者, 比较三组对象的Tg和TPOAb水平差异; 分析Tg、TPOAb水平与PTMC高侵袭患者临床病理特征的关系; 检测PTMC高侵袭患者的BRAF、TERT基因突变情况, 并分析两种突变与Tg、TPOAb水平的相关性。

结果: Tg、TPOAb水平在健康体检者、甲状腺良性结节患者、PTMC高侵袭患者中依次升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); Tg、TPOAb水平与PTMC高侵袭患者临床分期及淋巴结转移明显有关 (均 $P < 0.05$); 76例PTMC高侵袭患者中, BRAF与TERT均突变患者17例 (22.37%)。BRAF联合TERT突变率与PTMC高侵袭患者肿瘤最大直径 > 5 mm的比例明显增高 ($P < 0.05$); 相关性分析结果显示, PTMC高侵袭患者BRAF突变与Tg、TPOAb水平呈正相关性 ($r = 0.635, 0.491$, 均 $P < 0.05$)。

结论: Tg和TPOAb水平在PTMC高侵袭患者中升高, 且两者升高与患者的不良临床病理特征以及BRAF突变密切相关。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 甲状腺球蛋白; 过氧化物酶; 突变

中图分类号: R736.1

甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinoma, PTMC) 是指肿瘤直径 < 10 mm 的甲状腺癌, 临床又称为隐匿性甲状腺癌^[1]。PTMC发病机制复杂, 普遍认为与碘缺乏、放射性及促甲

状腺激素慢性刺激有关, 多数患者发病早期临床症状缺乏典型性, 随着病程延长可出现微小结节、无压痛、质地较硬, 导致临床诊疗难度较大^[2-3]。尽管大部分PTMC呈惰性特征, 但仍有少部分PTMC具有高侵袭特征, 出现中央区、颈侧区淋巴结转移, 甚至远处转移。高侵袭性PTMC是造成疾病进展和死亡的主要原因。甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 和过氧化物酶抗体是慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis, CLT) 典型标志物^[4-5]。Tg是甲状腺滤泡上皮细胞合成分泌的有功能的糖蛋白复合物, 主要作用是促进甲状腺激素的合成与存储^[6]。而TPOAb抗体 (thyroid

基金项目: 河北省承德市科技计划基金资助项目 (201801A049); 北京白求恩公益基金会2021甲状腺中青年医生研究基金资助项目 (BQE-JZX-202107); 河北省医学科学研究基金资助项目 (20241337)。

收稿日期: 2023-08-09; **修订日期:** 2024-07-03。

作者简介: 柴吉鑫, 承德医学院附属医院主治医师, 主要从事甲状腺及甲状旁腺疾病外科方面的研究。

通信作者: 陈泳, Email: chen Yong0838@sina.com

peroxidase antibody, TPOAb) 是过氧化物酶体的标志物, 广泛存在于过氧化物酶中^[7-8]。孙少坤等^[9]研究证实, PTMC 高侵袭是一个多基因驱动的恶性肿瘤, 而鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (BRAF)、端粒酶逆转录酶 (TERT) 在疾病的发生、发展中发挥了重要的作用。其中, BRAF 属于活化蛋白激酶的一种, 在人体内炎症级联反应作用下, 将激活相应的信号通路, 造成癌细胞异常增殖^[10]; 而 TERT 属于端粒酶的催化亚基, 常见的突变分别为 1295 228C>T 和 1295 250C>T, 均能增强 TERT 启动的转录活性, 促进 PTMC 高侵袭的发生及发展^[11-12]。因此, 本研究探讨 Tg 和 TPOAb 在 PTMC 高侵袭患者中的变化, 并分析两者与 BRAF、TERT 突变特征的关系。

1 资料与方法

1.1 样本量计算

根据研究的目的及意义, 采用简单抽样方法抽取样本量, 利用公式计算样本量: $n = Z^2 \sigma^2 / \Delta^2 + Z^2 \sigma^2 / \Delta^2$ 。其中, n 为样本量, Z 为标准正态分布值, σ 为总体标准差, Δ 为容许误差; 针对 PTMC 高度侵袭特点, 增加 10.0% 的失访率, 确定病例为 76 例。

1.2 临床资料

选择 2018 年 5 月—2020 年 8 月承德医学院附属医院甲状腺外科在 PTMC 高侵袭患者 76 例, 其中男 45 例, 女 31 例; 年龄 36~74 岁, 平均 (56.21 ± 3.49) 岁; 体质指数 (BMI) 18~29 kg/m², 平均 (22.19 ± 3.42) kg/m²; 肿瘤直径 3~9 mm, 平均 (5.29 ± 1.31) mm; 侵犯神经 5 例, 侵犯血管 2 例; 多灶性 53 例, 双侧性 39 例; 选择同期治疗的 59 例甲状腺良性结节患者, 以及同期 63 例健康体检者 (正常组) 为对照。良性结节患者中, 男 34 例, 女 25 例, 年龄 35~76 岁, 平均 (56.64 ± 3.53) 岁; BMI 19~30 kg/m², 平均 (22.32 ± 3.46) kg/m²; 病程 1~7 个月, 平均 (3.59 ± 0.74) 个月。健康体检者中, 男 41 例, 女 22 例; 年龄 35~73 岁, 平均 (56.76 ± 3.53) 岁; BMI 19~31 kg/m², 平均 (22.35 ± 3.51) kg/m²。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 符合 PTMC 诊断标准^[13], 经病理

检查确诊, 根据肿瘤大小、局部侵犯程度、淋巴结转移情况判定为高侵袭型^[14]; (2) 符合甲状腺良性结节诊断标准^[15], 病情稳定, 均能进行沟通交流; (3) 能配合完成标本采集, 并完成 Tg、TPOAb、BRAF、TERT 突变测定, 患者均可耐受; 排除标准: (1) 其他部位恶性肿瘤或肿瘤直径 >1.0 cm 者; (2) 既往存在 ¹³¹I 治疗或头颈部照射史者; (3) 中途放弃诊疗或中转上一级医院者; (4) 不明原因出血或近期使用抗凝药物者。

1.4 方法

1.4.1 生化与临床指标 (1) 甲状腺良性结节患者、PTMC 高侵袭患者入院后次日早晨, 空腹状态下取外周血 5 mL; 健康体检者体检当天采集外周空腹血 5 mL, 10 min 离心, 速度 3 800 r/min, 血清分离后置于低温下, 备用。(2) 采用全自动化学发光免疫分析仪 (型号 ARCHITECT i4000sr Sy) 测定各组 Tg 和 TPOAb 水平。参考值: Tg 参考值为 5~40 μg/L; TPOAb 水平参考值: 0~5.61 U/mL^[16-17]。(3) 查阅观察组病理资料, 统计患者性别、年龄、肿瘤最大直径、临床分期及淋巴结转移等情况。

1.4.2 BRAF、TERT 突变测定 (1) 肿瘤细胞 DNA 提取。取 PTMC 高侵袭患者病理组织, 常规制备 4 μm 切片, 采用 Chelex-100 法提取肿瘤细胞 DNA, 并向每个标本收集管中加入浓度为 5% Chelex-100 溶液 200 μL, 然后加入 4 μL PK 溶液与 2 μL DTT 溶液, 充分振荡后置于 56 °C 恒温振荡器中过夜, 然后置于 100 °C 下完成 8~10 min 保温, 待上述操作完毕后, 将其移入普通 EP 管中, 3 min 离心, 速度 13 000 r/min, 取上清, 备用^[18-19]。(2) PCR 检测。观察组患者采用实时荧光 PCR 技术检测 BRAF、TERT 基因突变情况, 具体方法如下。检索 NCBI 提供的 BRAF、TERT 基因序列, 引入合成于上海生物公司设计并合成 (表 1)。待上述操作完毕后, 设定 PCR 反应体系, BRAF 基因采用普通 PCR 试剂盒, TERT 基因采用 2 × Phanta Turbo Master Mix 试剂盒。将扩增的 PCR 产物置于浓度为 1.5% 琼脂糖中电泳, 进一步确定 PCR 产物质量。扩增完毕后将获得的 PCR 产物进行测序, 获得测序峰图和粗劣, 并与正常基因组 DNA 序列进行对比, 确定是否发生突变。

表1 BRAF、TERT基因引物合成及设计

引物信息	引物名称	引物序列(5'→3')	片段长度(bp)	退火温度(°C)
BRAF	M-GAPDH-S	CCT CGT CCC GTA GAC AAA ATG	133	60
	M-GAPDH-A	TGA GGT CAA TGA AGG GGT CGT		60
TERT	M-Pkm-S	CTG TGG AGA TGC TGA AGG AGA TG	178	60
	M-Pkm-A	CCC TTT GTA TCC AGA GCC ACC		60

1.5 质控方法

所有患者血液标本采集均由承德医学院附属医院同一组检验人员完成,且标本采集后均于2 h内完成指标的测定;标本检测时均由同一组检验科医生、根据试剂盒与仪器要求完成,准确记录数据;以双人录入形式计算数据,降低人为误差^[20]。

1.6 统计学处理

采用SPSS 26.0软件处理,计数资料用例数(百分比)[n (%)]表示,行 χ^2 检验;所有计量资料均符合正态分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,行独立 t 检验,采用Pearson相关性分析软件对PTMC高侵袭患者Tg和TPOAb水平与BRAF、TERT突变进行相关性分析; $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组对象Tg和TPOAb水平比较

PTMC高侵袭患者Tg和TPOAb水平高于良性结节组和健康体检者(均 $P < 0.05$);良性结节组Tg和TPOAb水平高于健康体检者($P < 0.05$)(表2)。

表2 三组对象的Tg和TPOAb水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	Tg($\mu\text{g/L}$)	TPOAb(U/mL)
PTMC高侵袭患者	76	56.37 \pm 5.13 ^(1),2)	12.73 \pm 1.81 ^(1),2)
甲状腺良性结节患者	59	23.51 \pm 4.21 ⁽¹⁾	8.29 \pm 1.39 ^(1),2)
健康体检者	63	23.49 \pm 3.29	4.53 \pm 0.99
F	—	14.193	9.682
P	—	0.000	0.000

注:1)与健康体检者, $P < 0.05$;2)与甲状腺良性结节比较, $P < 0.05$

2.2 Tg、TPOAb水平与PTMC高侵袭患者临床病理特征的关系

统计分析结果显示,Tg和TPOAb水平与PTMC

高侵袭患者的性别、年龄及肿瘤直径无明显关系(均 $P > 0.05$),而与患者的临床分期及淋巴结转移明显有关(均 $P < 0.05$)(表3)。

表3 Tg、TPOAb水平与PTMC高侵袭患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

指标	例数(n)	Tg($\mu\text{g/L}$)	t	P	TPOAb(U/mL)	t	P
性别							
男	45	55.96 \pm 6.39	1.219	0.568	12.01 \pm 2.15	1.591	0.436
女	31	56.72 \pm 7.27			12.89 \pm 2.19		
年龄(岁)							
≤ 45	51	55.93 \pm 6.37	0.783	0.541	12.90 \pm 2.23	1.092	0.54
> 45	25	56.71 \pm 7.23			12.32 \pm 2.18		
肿瘤最大直径(mm)							
≤ 5	48	55.78 \pm 7.19	1.104	0.673	12.57 \pm 2.19	1.638	0.773
> 5	28	56.13 \pm 8.24			12.94 \pm 2.21		
临床分期							
I~II	54	46.72 \pm 5.79	8.102	0.000	8.41 \pm 1.86	6.193	0.000
III~IV	22	59.29 \pm 8.76			15.39 \pm 2.14		
淋巴结转移							
是	16	63.98 \pm 8.52	17.525	0.000	17.39 \pm 2.84	12.141	0.000
否	60	26.28 \pm 4.98			9.05 \pm 1.98		

2.3 PTMC高侵袭患者BRAF、TERT突变特征

76例患者均完成BRAF、TERT突变测定，患者中53例发生BRAF突变，突变率为69.74% (53/76)；突变点多位于第15外显子第1799位点的点突变(T1799)，均为杂合性突变；21例患者TERT发生突变，突变率为27.63% (21/76)，突变位点均位于C228T (图1)。BRAF与TERT均突变患者17例，突变率为22.37%。PTMC高侵袭患者BRAF联合TERT突变率与性别、年龄、临床分期和淋巴结转移无明显关系 (均 $P>0.05$)，与肿瘤最大直径明显有关 ($P<0.05$) (表4)。

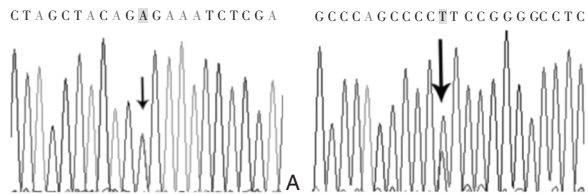


图1 PTMC高侵袭患者BRAF、TERT突变特征 A: PTMC高侵袭患者BRAF突变位点; B: PTMC高侵袭患者TERT突变位点

表4 BRAF联合TERT突变与PTMC高侵袭患者临床病理特征的关系[n (%)]

指标	非突变 (n=59)	突变 (n=17)	χ^2	P
性别				
男	32(54.24)	13(76.47)	1.495	0.782
女	27(45.76)	4(23.53)		
年龄(岁)				
≤45	41(69.49)	10(58.82)	0.747	0.894
>45	18(30.51)	7(41.18)		
肿瘤最大直径(mm)				
≤5	43(72.88)	5(29.41)	6.493	0.032
>5	16(27.12)	12(70.59)		
临床分期				
I~II	39(66.10)	15(88.24)	0.982	0.549
III~IV	20(33.90)	2(11.76)		
淋巴结转移				
是	12(20.34)	4(23.53)	0.547	0.418
否	47(79.66)	13(76.47)		

2.4 PTMC高侵袭患者BRAF、TERT突变与Tg和TPOAb关系

Pearson相关性分析结果显示，PTMC高侵袭患者BRAF突变与Tg和TPOAb水平呈明显正相关性 ($r=0.635、0.491$ ，均 $P<0.05$)；TERT突变与Tg和TPOAb无明显相关性 (均 $P>0.05$) (表5)。

表5 PTMC高侵袭患者BRAF、TERT突变与Tg和TPOAb关系[r (P)]

相关性	Tg	TPOAb
BRAF基因突变	0.635(0.023)	0.491(0.035)
TERT突变	0.214(0.571)	0.154(0.986)

3 讨论

Tg和TPOAb均为人体自身免疫性甲状腺疾病较为典型的抗体，对于甲状腺疾病患者常伴有Tg和TPOAb水平增高^[21]。分化型甲状腺癌患者Tg和TPOAb阳性率均高于健康人群，由此看出，Tg和TPOAb能直接参与甲状腺癌的发生和发展^[22-23]。本研究中，PTMC高侵袭患者Tg和TPOAb水平高于良性结节组和健康体检者；PTMC高侵袭患者Tg和TPOAb水平与临床分期及淋巴结转移有关，由此看出，Tg和TPOAb在PTMC高侵袭患者中呈高表达，其表达水平能反映患者疾病严重程度，可为临床诊疗提供参考依据。李欣等^[24]研究表明：Tg高表达是PTMC高侵袭的独立危险因素，但是亦有研究显示，Tg高表达与PTMC高侵袭无关，对肿瘤预后亦无价值。Tg主要由甲状腺分泌产生，是合成甲状腺激素的自动流水线，且在流水线Tg上，碘、酪氨酸组成甲状腺激素，其表达水平能反映甲状腺的完整性^[25]。临床上，通过测定Tg能帮助鉴定为体内甲状腺激素升高，还是外缘补充甲状腺引起，或甲状腺破坏、甲状腺激素增多等引起^[26]。沈爱玲等^[27]研究表明：Tg被认为是甲状腺体形完整性的特殊标志物，亦是分化型甲状腺癌的肿瘤标志物，可作为分化型甲状腺癌患者治疗预后的重要标志物。而过氧化物酶是甲状腺微粒体的主要抗原物质，其功能与甲状腺素的合成有关。从大的角度来说，过氧化物酶是甲状腺微粒体的主要抗原物质，其功能与甲状腺素的合成有关，对于甲状腺疾病的诊断、疗效考核具有价值^[28]。

BRAF^{V600E}是最为常见的变异基因，能直接参与PTMC高侵袭的发生和发展，对于其发病机制普遍认为通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路，促进细胞的不断增殖，从而直接参与肿瘤的发生。黄禹豪等^[29]研究表明：PTMC高侵袭患者BRAF^{V600E}基因突变率为78.46%，特异性为100.00%。本研究中，BRAF与TERT均突变患者17例 (22.37%)，本研究BRAF^{V600E}基因突变率略低

于既往研究,可能与研究中纳入病例数较少有关,需进一步研究与探讨。TERT基因启动子突变的位点主要为C228T和C250T,且前者最为常见。Chandekar等^[30]结果表明:TERT在PTMC高侵袭患者中突变率为7.50%~27.0%,与本研究结果相似。本研究中,PTMC高侵袭患者BRAF联合TERT突变率与肿瘤最大直径有关;Pearson相关性分析结果表明,PTMC高侵袭患者BRAF突变与Tg和TPOAb水平呈正相关。因此,临床上对于PTMC高侵袭患者,应加强Tg和TPOAb水平测定,了解患者甲状腺功能,并了解BRAF、TERT突变情况,以指导临床诊疗。

综上所述,Tg和TPOAb在PTMC高侵袭患者中呈高表达,且两者升高与患者的不良临床病理特征以及BRAF突变密切相关。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:柴吉鑫负责课题设计、实施、数据收集、文章撰写;张雪和齐艳涛负责数据收集;何时知和敖亚洲负责课题指导;陈泳负责文章修改。

参考文献

- [1] 邓强. 甲状腺微小乳头状癌患者血清甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体及促甲状腺激素水平变化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(4):105-108. doi:10.3969/j.issn.1672-6170.2019.04.032.
- [2] Deng Q. The changes of serum levels of TPOAb, TGAAb and TSH and their clinical significance in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2019, 16(4):105-108. doi:10.3969/j.issn.1672-6170.2019.04.032.
- [3] Kim HO, Lee K, Lee SM, et al. Association Between Pregnancy Outcomes And Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(1):54-61. doi:10.1001/jamainternmed.2019.4644.
- [4] 廉猛, 杨帆, 张嘉敏, 等. 甲状腺微小乳头状癌潜在高风险侵袭性的生物信息学初步分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(8): 451-456. doi:10.16066/j.1672-7002.2020.08.008.
- [5] Lian M, Yang F, Zhang JM, et al. Preliminary analysis on the potentially high-risk invasiveness of PTMC by bioinformatics[J]. Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2020, 27(8):451-456. doi:10.16066/j.1672-7002.2020.08.008.
- [6] 余芳沁, 刘晨光, 马润声, 等. SQSTM1在甲状腺乳头状癌中的表达及其对甲状腺乳头状癌侵袭、迁移和增殖能力的影响[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(2):147-151. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20200615-01859.
- [7] Yu FQ, Liu CG, Ma RS, et al. Expression of SQSTM1 in papillary thyroid carcinoma and its influence on invasion, migration and proliferation of papillary thyroid cancer cells[J]. National Medical Journal of China, 2021, 101(2): 147-151. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200615-01859.
- [8] 张亚萍, 王朝晖. 甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体在合并桥本氏甲状腺炎的甲状腺乳头状癌患者诊治中的意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(2):248-250. doi:10.3760/cma.j.cn.115807-20210520-00159.
- [9] Zhang YP, Wang CH. Significance of thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody in diagnosis and treatment of patients with papillary thyroid carcinoma with hashimoto's thyroiditis[J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2022, 16(2):248-250. doi: 10.3760/cma.j.cn.115807-20210520-00159.
- [10] Magri F, Capelli V, Gaiti M, et al. ER-alpha and ER-beta expression in differentiated thyroid cancer: relation with tumor phenotype across the TNM staging and peri-tumor inflammation[J]. Endocrine, 2015, 49(2): 429-435. doi: 10.1007/s12020-014-0457-x.
- [11] 李俨育, 王茜, 范公林, 等. 基于超声与细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白检测建立甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移的预测模型[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(2):131-137. doi:10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2020.02.006.
- [12] Li YY, Wang Q, Fan GL, et al. Predictive model for cervical lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma based on ultrasound and thyroglobulin infine-needle aspirate fluid detection[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2020, 29(2): 131-137. doi: 10.3760/cma.j.issn.1004-4477.2020.02.006.
- [13] Wirth L, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers[J]. N Engl J Med, 2020, 383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.
- [14] 孙少坤, 周雅, 汤光圆, 等. 评估甲状腺球蛋白及临床特征预测模型在甲状腺乳头状癌颈淋巴结转移中的价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(4): 362-367. doi: 10.3760/cma.j.cn.115807-20201213-00389.
- [15] Sun SK, Zhou Y, Tang GY, et al. Prediction of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma using model based on thyroglobulin and clinical features[J]. Chinese Journal of Endocrine Surgery, 2021, 15(4): 362-367. doi: 10.3760/cma.j.cn.115807-20201213-00389.
- [16] 赵勇, 高博, 陈卓妙语, 等. BRAF V600E基因突变丰度与甲状腺乳头状癌临床病理学特征的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(9):684-686. doi:10.3760/cma.j.cn113855-20210115-00031.
- [17] Zhao Y, Gao B, Chen ZMY, et al. Correlation between

- clinicopathologic features and BRAF V600E gene mutation abundance in papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 36(9): 684-686. doi: 10.3760/cma.j.cn113855-20210115-00031.
- [11] Kassotis CD, Herkert NJ, Hammel SC, et al. Thyroid receptor antagonism of chemicals extracted from personal silicone wristbands within a papillary thyroid cancer pilot study[J]. Environ Sci Technol, 2020, 54(23): 15296-15312. doi: 10.1021/acs.est.0c05972.
- [12] 吉晓霞, 李秀娟, 李晓娟, 等. 液基细胞学检测与超声引导下细针穿刺下颈部淋巴结洗脱液甲状腺球蛋白测定在甲状腺乳头状癌淋巴结转移诊断中的应用效果探析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(20):3500-3501. doi:10.11655/zygywlc2020.20.069.
- Ji XX, Li XJ, Li XJ, et al. Application of liquid-based cytology and thyroglobulin in cervical lymph node eluate under ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Remedies & Clinics, 2020, 20(20): 3500-3501. doi: 10.11655/zygywlc2020.20.069.
- [13] 姚玉唐, 张穆斯, 江骁, 等. 细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白测定在甲状腺乳头状癌淋巴结转移诊断中的价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(4):328-334. doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.007.
- Yao YT, Zhang MS, Jiang X, et al. Value of FNA-tg in the diagnosis of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Cancer Control and Treatment, 2021, 34(4):328-334. doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.007.
- [14] Fukuda N, Toda K, Ohmoto A, et al. Baseline tumour size as a prognostic factor for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib[J]. Anticancer Res, 2021, 41(3): 1683-1691. doi:10.21873/anticancer.14932.
- [15] 况李君, 陶玲玲, 詹维伟, 等. 负压细针抽吸和毛细抽吸活检法穿刺洗脱液中甲状腺球蛋白测定在甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的诊断价值比较[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4):367-371. doi:10.16150/j.1671-2870.2021.04.007.
- Kuang LJ, Tao LL, Zhan WW, et al. Comparison of the diagnostic value of thyroglobulin measurement in needle washouts by FNAC and by FNCC for detecting node metastases in thyroid papillary carcinoma[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2021, 20(4):367-371. doi:10.16150/j.1671-2870.2021.04.007.
- [16] 杨波, 林珍珍, 张钱磊, 等. FNA-Tg、Tg对术前甲状腺乳头状癌淋巴结转移的诊断价值及相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(11): 1507-1512. doi: 10.3969/j. issn. 1009-5551.2023.11.017.
- Yang B, Lin ZZ, Zhang QL, et al. Diagnostic value and correlation analysis of FNA-Tg and Tg in preoperative lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2023, 46(11): 1507-1512. doi: 10.3969/j. issn. 1009-5551.2023.11.017.
- [17] 阿不都沙特·阿不都热西提, 米尔艾力·阿力木, 吴仕吉, 等. 超声造影下细针抽吸活检联合洗脱液甲状腺球蛋白测定诊断甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的价值[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 571-575. doi:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.004.
- Abdusat·ABDRXT, Mirali·ALM, Wu SJ, et al. The value of fine needle aspiration biopsy combined with determination of thyroglobulin in eluate under contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2022, 21(6):571-575. doi:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.06.004.
- [18] 王亚楠, 张欢, 欧阳向柳, 等. 细针穿刺洗脱液甲状腺球蛋白检测对甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5): 690-697. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.05.008.
- Wang YN, Zhang H, Ouyang XL, et al. Diagnostic value of thyroglobulin detection in washout fluid of fineneedle aspiration biopsy for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):690-697. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.008.
- [19] 张丽红, 武晓凤, 董凤林. 离体FNA-Tg在诊断甲状腺乳头状癌淋巴结转移中的应用[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(10):1085-1088. doi:10.3969/j.issn.1002-0101.2021.10.002.
- Zhang LH, Wu XF, Dong FL. Application of FNA-tg in vitro in diagnosis of metastatic lymph node of papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2021, 37(10):1085-1088. doi:10.3969/j.issn.1002-0101.2021.10.002.
- [20] 汪慧芸. 血清TgAb、TPOAb、TSH检测在良恶性甲状腺结节鉴别诊断中的临床意义[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1):96-98. doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.021.
- Wang HY. Clinical significance of serum TgAb, TPOAb and TSH detection in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. Journal of Youjiang Medical University for Nationalities, 2021, 43(1): 96-98. doi: 10.3969/j. issn. 1001-5817.2021.01.021.
- [21] 杨红梅, 王磊. US-FNAC及TSH、TPOAb、TGAb水平在甲状腺囊实性结节定性诊断中的应用价值[J]. 医学临床研究, 2023, 40(11):1656-1659. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2023.11.012.
- Yang HM, Wang L. Application of US-FNAC and TSH, TPOAb, TGAb Levels in the Qualitative Diagnosis of Thyroid Cystic Solid Nodules[J]. Journal of Clinical Research, 2023, 40(11):1656-1659. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2023.11.012.
- [22] 刘梦月, 孙楠, 罗全勇, 等. 抗甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌关系研究现状[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2024, 44(2):102-105. doi:10.3760/cma.j.cn121383-20230628-06051.

- Liu MY, Sun N, Luo QY, et al. Research status of the relationship between anti-thyroglobulin antibodies and differentiated thyroid cancer[J]. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2024, 44(2): 102-105. doi: 10.3760/cma.j.cn121383-20230628-06051.
- [23] Xiao RY, Ni CJ, Cai YF, et al. Prevalence and impact of non-alcoholic fatty liver disease in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Endocrine, 2023, 80(3): 619-629. doi: 10.1007/s12020-023-03312-y.
- [24] 李欣, 邱伟, 周浩锋, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎患者的血清甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体水平及临床意义[J]. 癌症进展, 2022, 20(22): 2311-2314. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.22.11.
- Li X, Qiu W, Zhou HF, et al. Serum levels of thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody in papillary thyroid carcinoma patients combined with Hashimoto thyroiditis and their clinical significance[J]. Oncology Progress, 2022, 20(22): 2311-2314. doi: 10.11877/j.issn.1672-1535.2022.20.22.11.
- [25] Won HR, Jeon E, Heo DB, et al. ASO author reflections: active surveillance may be possible in patients with T1b papillary thyroid carcinoma over 55 years of age without high-risk features on preoperative examinations[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(4): 2254-2255. doi: 10.1245/s10434-022-13047-1.
- [26] 丁智慧. 血清甲状腺球蛋白抗体甲状腺过氧化物酶抗体促甲状腺激素检测在良恶性甲状腺结节鉴别诊断中的研究[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(3): 225-228. doi: 10.3969/j.issn.0253-9926.2023.03.016.
- Ding ZH. Detection of serum thyroglobulin antibody, thyroid peroxidase antibody and thyroid stimulating hormone in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. Shanxi Medical Journal, 2023, 52(3): 225-228. doi: 10.3969/j.issn.0253-9926.2023.03.016.
- [27] 沈爱玲, 邓心悦, 蒋磊英. 血清甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体阳性率与妊娠自然流产的相关性研究[J]. 河北医药, 2022, 44(23): 3633-3635. doi: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.23.027.
- Shen AL, Deng XY, Jiang LY. Relationship between spontaneous abortion and the positive rate of thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody in pregnancy[J]. Hebei Medical Journal, 2022, 44(23): 3633-3635. doi: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.23.027.
- [28] 廖观生, 王晓龙, 徐波, 等. 彩超联合血清血清抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、B型RAF基因V600E在诊断多灶性甲状腺乳头状癌的应用价值[J]. 广州医科大学学报, 2020, 48(5): 53-57. doi: 10.3969/j.issn.2095-9664.2020.05.11.
- Liao GS, Wang XL, Xu B, et al. Value of color Doppler ultrasound combined with serum anti-thyroglobulin antibody, anti-thyroid peroxidase antibody and BRAF gene V600E mutation in diagnosing multifocal papillary thyroid carcinoma[J]. Academic Journal of Guangzhou Medical University, 2020, 48(5): 53-57. doi: 10.3969/j.issn.2095-9664.2020.05.11.
- [29] 黄禹豪, 曾薪宇, 李素平. BRAFV600E突变在甲状腺球蛋白抗体阳性的甲状腺乳头状癌中的应用价值[J]. 四川医学, 2023, 44(2): 195-199. doi: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2023.02.018.
- Huang YH, Zeng XY, Li SP. Application value of BRAFV600E mutation in thyroid papillary carcinoma with positive thyroglobulin antibody[J]. Sichuan Medical Journal, 2023, 44(2): 195-199. doi: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2023.02.018.
- [30] Chandekar KR, Satapathy S, Bal C. Impact of radioiodine therapy on recurrence and survival outcomes in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma-a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol, 2024, 100(2): 181-191. doi: 10.1111/cen.15001.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:柴吉鑫,张雪,何时知,等.甲状腺微小乳头状癌高侵袭患者甲状腺球蛋白和过氧化物酶抗体的变化及其与BRAF、TERT突变特征的关系[J].中国普通外科杂志,2024,33(8):1343-1349. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.016

Cite this article as: Chai JX, Zhang X, He SZ, et al. Changes of thyroglobulin and peroxidase in patients with highly invasive thyroid micropapillary carcinoma and their relationship with BRAF and TERT mutation characteristics[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(8): 1343-1349. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.016