

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.031

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.031>

桥本甲状腺炎相关抗体与甲状腺乳头状癌的关系研究进展

于博¹, 赵文君¹, 王慧芳¹, 王瑞佳² 综述 刘静³ 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院甲状腺外科, 太原 030001; 2. 山西省人民医院胃肠胰及腹壁与疝外科, 太原 030012; 3. 山西医科大学第一医院甲状腺外科, 太原 030001)

[摘要] 在过去的30年中, 随着影像学技术的发展及人们保健意识的提升, 甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)的检出率明显上升, TC成为常见的恶性肿瘤之一, 其中又以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)发病率最高, 因其分化程度高, 恶性程度低, 预后明显优于其他系统恶性肿瘤。桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是一种常见的甲状腺自身免疫性疾病, 其患者血清中可检出抗甲状腺过氧化物酶抗体(antithyroid peroxidase antibody, TPOAb)和抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin antibody, TgAb)等多种自身免疫性抗体。近年来, HT合并TC的发病率呈上升趋势, 两者之间的相关性成为临床研究的热点。有研究提出HT相关抗体状态与PTC的发生及病情进展密切相关。明确两者间的联系并将其运用于临床工作中显得尤为重要。

[关键词] 甲状腺癌; 甲状腺乳头状癌; 桥本甲状腺炎; 抗甲状腺球蛋白抗体; 抗甲状腺过氧化物酶抗体

Research progress of the connection between Hashimoto thyroiditis-related antibodies and papillary thyroid carcinoma

YU Bo¹, ZHAO Wenjun¹, WANG Huifang¹, WANG Ruijia², LIU Jing³

(1. Department of Thyroid Surgery, First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Surgery for Gastrointestinal Pancreatic Abdominal Wall and Hernia, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012; 3. Department of Thyroid Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract In the past 30 years, with the development of imaging technology and the improvement of people's health awareness, the detection rate of thyroid carcinoma (TC) has increased markedly. Thyroid cancer has become one of the common malignant tumors, among which the incidence of papillary thyroid carcinoma (PTC) is the highest. Because of its high degree of differentiation and low malignancy, its prognosis is significantly better than other systemic malignancies. Hashimoto thyroiditis (HT) is a common autoimmune disease of the thyroid, and various autoimmune antibodies such as antithyroid peroxidase antibody (TPOAb) and antithyroglobulin antibody

收稿日期(Date of reception): 2020-06-28

通信作者(Corresponding author): 刘静, Email: liujing5585@163.com

基金项目(Foundation item): 山西省社会发展基金(201903D321147)。This work was supported by Shanxi Provincial Social Development Fund, China (201903D321147).

(TgAb) can be detected in the serum of patients. In recent years, the incidence of HT with thyroid cancer has been rising, so the correlation between them has become a hot spot in clinical research. Studies have suggested that the related antibodies of HT is closely related to the occurrence and progression of PTC. It is particularly important to clarify the connection between them and apply it in clinical work.

Keywords thyroid carcinoma; papillary thyroid carcinoma; hashimoto thyroiditis; antithyroglobulin antibody; antithyroid peroxidase antibody

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)作为内分泌系统和头颈部外科最常见的恶性肿瘤之一, 占有恶性肿瘤的1%~2%^[1], 其发病率近年来增长迅速。在我国, TC以每年4%的增长速度成为近10年来增长最快的恶性肿瘤^[2]。如今, 我国TC的新发病例数及病死例数已占全球的15.6%和13.8%^[3]。根据TC组织学结构的不同可以将其分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)和未分化型甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC), 其中DTC占90%以上。DTC又可分为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)。这其中又以PTC较为常见, 约占成人TC的60%和儿童TC的全部, 因其分化程度较高, 且恶性程度较低, 10年生存率可达85%以上^[4]。

自Virchow于1863年首次提出慢性炎症与癌症之间具有一定的相关性后, 大量的临床研究和流行病学证据证实了慢性炎症可能作为一种癌前病变最终导致癌症的发生^[5-7]。桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是临床中较为常见的一种甲状腺自身免疫性疾病, 其病理特点是慢性炎症细胞浸润甲状腺组织。HT与PTC之间存在密切联系, 二者间的关系已成为医学研究热点, 但对于HT与PTC相关性的研究仍存在很大分歧。

抗甲状腺过氧化物酶抗体(antithyroperoxidase antibody, TPOAb)和抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin antibody, TgAb)是HT的两种重要临床标志物, 探寻其与PTC的关系可以帮助我们更加深入地了解PTC与HT之间的联系。本文就HT相关抗体与PTC的关系进行综述, 为临床工作提供一定的指导。

1 HT 及其相关抗体概述

HT是一种常见的甲状腺器官特异性自身免疫性疾病, 多表现为T淋巴细胞浸润甲状腺组织, 使其破坏及肿大, 最终导致纤维结缔组织取代甲状腺实质发生甲状腺功能的减退^[8]。HT多发于女

性, 临床症状不典型, 呈隐匿性, 且具有遗传易感性。临床工作中诊断HT多通过甲状腺功能检查、甲状腺相关抗体测定并辅以影像学或细胞病理学检查。HT相关抗体主要是指TgAb、抗甲状腺微粒体抗体(antithyroid microsomal antibody, TMAb)和TPOAb。高水平的TPOAb和TgAb几乎存在于所有HT患者中, 其中TPOAb存在于90%~95%的患者中, TgAb存在于70%~80%的患者中^[9]。

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)产生于甲状腺上皮细胞, 贮存于甲状腺滤泡。在生理状态下, Tg的分泌受促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)调节; 而在病理情况下, Tg刺激机体产生TgAb。甲状腺微粒体(thyroid microsomal, TM)位于甲状腺上皮细胞的细胞质中, 脂蛋白为其主要抗原, 在病理状态下, 刺激机体产生TMAb并分泌至细胞外。甲状腺过氧化物酶(thyroperoxidase, TPO)是甲状腺激素合成过程中的关键酶, 同时也是TM的抗原成分之一。在致病因子作用下, 机体受TPO刺激而产生TPOAb, 通过激活补体和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用破坏甲状腺细胞, 从而发生免疫性损害^[10]。TMAb与TPOAb的主要抗原成分相同, 而TPOAb更易测得, 故相较于TMAb, 临床工作中以测定TPOAb为主, 多以TgAb与TPOAb作为诊断HT的常用指标。

2 HT 与 PTC 的相关性

HT与TC密切相关最早是由Dailey等^[11-14]研究人员在1955年提出的。更进一步的研究^[15]表明: 可将HT视为TC的癌前病变。同时Bradly等^[16]还发现在HT合并TC患者中又以HT并发PTC患者的发病率最高, 为13.3%。研究^[17]也证实了这一观点, 合并有HT的PTC患者的发病率是不合并HT的患者的3倍。

探究HT的发病机制可以发现: 它与炎症细胞引起的持续损伤导致肿瘤过程有关。在长期HT的状态下, 有一种持续的反应刺激各种炎症细胞的

产生, 包括细胞因子、白细胞和其他吞噬细胞, 这导致自由基的持续产生, 自由基与增殖上皮细胞中的DNA相互作用, 导致永久性的基因组改变, 引起诱变效应, 进而导致TC的发生。进一步的研究^[18-20]发现: 与之相关的细胞因子主要为内皮生长因子(VEGF), 一氧化氮(NO), TNF- α 和HMGB-1蛋白。此外, Larson等^[21]和Kang等^[22]还发现Akt通路和RET/RAS/ERK通路在TC和HT中均被激活, 这提示了TC发生的分子机制。在约90%的HT病例中, 典型的PTC的癌基因RET/PTC突变的表达在两者之间存在重叠^[23-25], 这说明RET/PTC突变在HT合并PTC患者的发病过程中发挥一定的作用。同时, 蛋白p63的表达可能在HT和PTC之间的相关性中也发挥着作用。Unger等^[26]的研究已经证实了在HT和PTC患者中p63蛋白的表达量要比其在正常甲状腺组织中、甲状腺良性肿瘤的患者中更高。

目前认为HT合并PTC的主要特点是女性发病率高、预后优于单纯PTC患者。Kim等^[27]的相关研究也证实了这一观点, HT合并PTC患者病灶相较于单纯PTC患者更小, 且不易复发, HT与PTC两者在瘤体大小及疾病复发率方面存在明显的相关性。但是也有一部分研究者持相反的观点, Matesa-Anić等^[28]通过大宗临床病例资料研究, 并没有发现HT与PTC两者之间的必然联系。Campos等^[29]研究认为HT合并PTC的患者与单纯PTC患者相比其病理特征无明显不同。目前, 关于HT与PTC相关性的研究仍存在很大分歧, 更加需要多中心大样本的研究加以说明。

3 HT 相关抗体与 PTC 的关系

3.1 HT 相关抗体与 PTC 的发生关系密切

3.1.1 HT 相关抗体状态与甲状腺结节性质关系密切
先前的研究^[30]表明: PTC患者的HT相关抗体阳性率明显高于甲状腺良性肿瘤患者($\chi^2=40.855$, $P<0.001$); 且相较于甲状腺良性肿瘤患者, HT合并PTC患者抗体阳性率更高。研究^[31-32]将HT相关抗体(TPOAb和TgAb)阳性作为一个整体来考虑, 也证实了其恶性肿瘤之间的联系。在除外TSH对甲状腺结节性质的影响后, TgAb和TPOAb可以作为评估甲状腺结节性质的两种重要的标志物^[33]。这个结论也同样适用于儿童及青少年PTC患者。Zeng等^[34]的相关研究指出: 在儿童和青少年患者中, 与甲状腺良性肿瘤患者相比, PTC患者中HT相关抗体阳性检出率更高(17.8% vs 1.6%, $P<0.01$)。

但是也有研究人员得出不同的结论, Gabalec等^[35]研究得出: TgAb和TPOAb与TC的发生可能并无关联(OR=0.888, 95%CI: 0.47~1.65, $P=0.691$; OR=0.839, 95%CI: 0.35~1.95, $P=0.664$)。导致结论存在差异的原因可能是其纳入和排除标准不同。由于PTC的恶性潜力较低, 该研究^[35]将组织学发现的甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)列为良性病变。

3.1.2 TgAb 阳性可以作为 PTC 发生的独立危险因素

通过对不同抗体状态与PTC发生的关系进行研究, 发现TgAb与PTC的发生关系更为密切。Kim等^[36]报道了TgAb状态与PTC发生风险增加相关。其通过对1 638名患者的研究得出: PTC患者TgAb阳性率更高(30.8% vs 19.6%, $P<0.001$), 并且通过多变量分析表明TgAb阳性与PTC显著相关(OR=1.61, 95%CI: 1.12~2.33)。罗艳等^[37]通过对我国患者的病例对照研究得出: TgAb阳性是引起PTC发生的独立危险因素(OR=6.619, 95%CI: 2.051~21.33)。这一结果与赵勇等^[38]和孙广平等^[39]的研究结果一致, TgAb阳性是甲状腺良性结节进一步转变为TC的危险因素。其研究还发现: TPOAb水平与TC之间可能不存在相关性。Azizi等^[6]的前瞻性研究也证实了这一观点, 他们发现TgAb是PTC发生的一个重要预测因子, 而TPOAb与PTC发生无明显相关性。更进一步的研究^[40]表明: 高水平的TgAb IgG4是PTC发生的相关危险因素。

3.1.3 HT 相关抗体水平与 PTC 的发生风险呈正相关

研究^[33]指出: 患PTC风险的增加与TgAb水平高低呈正相关, 且高水平的TPOAb也可能与其风险增加有关。杜婧等^[41]的研究也证实了这一现象的存在, HT合并PTC患者与HT合并甲状腺良性肿瘤患者相比, 其血清TPOAb和TgAb水平更高, 且水平越高的恶变较明显, 当TPOAb和TgAb水平分别高于300 U/mL时, 良恶性观察组的组间差异明显增大。因此, TPOAb和TgAb水平的高低可能是其影响因素, 且在HT基础上的PTC更容易受TPOAb和TgAb水平的影响。探究其原因可能由于HT的发展, 高水平的TgAb和TPOAb导致TSH的升高, TSH受体可能间接刺激甲状腺细胞合成并分泌生物活性因子(胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子、细胞生长因子等), 进而对肿瘤的发生与发展产生影响^[42]。研究^[43]认为: 血清TgAb和TPOAb水平的高低可以作为鉴别甲状腺结节性质的指标之一, 与此同时应高度关注TgAb和TPOAb阳性的体检者, 以提高TC的早期检出率。

3.1.4 HT 相关抗体与 PTC 的关系可能与性别相关

女性的发病率相较于男性更高^[44]。研究^[45]指出: TPOAb和TgAb与PTC的显著相关性可能仅适用于女性, 而不适用于男性。Zhao等^[46]在对2 041名甲状腺结节患者的观察中发现: TgAb和TPOAb阳性只与女性患者发生PTMC相关(OR=2.05/OR=1.71, 均 $P<0.05$), 且TPOAb阳性与PTC的发生风险增加的关系仅适用于女性患者。因此, 相较于男性患者, 术前检测女性患者HT相关抗体水平, 对鉴别患者甲状腺结节良恶性更有意义。

3.2 HT 相关抗体与 PTC 的发展关系密切

3.2.1 HT 相关抗体状态与 PTC 病灶的病理特征相关

当前的研究对于HT相关抗体与PTC侵袭性的关系尚无定论, 先前的研究^[47]表明: HT与PTC的发展密切相关。不同的HT抗体状态可能导致HT对PTC的影响不同^[48]。Karatzas等^[49]与Vasileiadis等^[48]发现: TgAb阳性与PTC患者病灶的多灶性、双侧性和瘤体侵出包膜密切相关。同时, Li等^[50]的相关研究也证实了这一观点, 他们观察了420名PTC患者, 当肿瘤直径 >1 cm, 瘤体侵出包膜及多灶性病灶时, 其有着更高的TgAb水平(1.8 ng/mL vs 1.2 ng/mL, $P<0.05$; 1.8 ng/mL vs 1.4 ng/mL, $P=0.02$; 1.8 vs 1.4 ng/mL, $P=0.02$)。进一步的研究发现: TgAb >1 ng/mL可以作为肿瘤直径 >1 cm, 瘤体侵出包膜及多灶性病灶的预测指标($P=0.01, 0.005, 0.03$); 且高水平的TMAb与PTC患者的肿瘤大小、多灶性病灶同样存在关联(1.4 ng/mL vs 1.1 ng/mL, $P=0.02$; 1.5 ng/mL vs 1.2 ng/mL, $P=0.01$)。此外, Paparodis等^[51]的进一步研究表明高水平的TPOAb对合并HT的PTC患者病情进展可能具有保护作用, TPOAb阴性或者低水平TPOAb相较于高水平TPOAb患者, 其风险增加1.59倍。综合这些研究结论我们不难发现, TPOAb和TgAb抗体水平的不同对PTC侵袭性及患者预后的影响可能存在明显差异。然而, 也有研究人员持相反的观点, 近期Wen等^[52]的研究表明: 不同抗体状态的TPOAb和TgAb对甲状腺功能及肿瘤侵袭性(多灶性、双侧性和甲状腺外侵犯)并无影响($P=0.616, 0.957, 0.462$)。

3.2.2 HT 相关抗体状态与 PTC 淋巴结转移的关系

HT相关抗体状态与PTC患者发生颈部淋巴结转移之间的关系仍存在争议, 先前的研究结果也存在矛盾。Vasileiadis等^[48]研究了854名接受甲状腺全切术后患者的病理报告发现, 与TgAb阴性的PTC患者相比, 其抗体阳性的患者淋巴结转移的可能性大($P=0.005$)。但是, Donangelo等^[53]的研

究结果发现: 在664名接受手术治疗的PTC患者中, TgAb阳性组相较于TgAb阴性组只是在术中切除了更多颈部淋巴结(14.5 ± 12.1 vs 10.4 ± 11.0 , $P<0.001$), 但是两组患者PTC转移性淋巴结数目并无明显差别(3.8 ± 6.0 vs 3.2 ± 4.6 , $P=0.9203$)。导致这些研究结果存在差异的原因可能是患者的入组标准不同、检测方法的差异及TgAb阳性值的选取标准不同。最新的一项研究^[54]结果表明: HT相关抗体阳性的PTC患者相较其阴性的患者更容易发生颈部淋巴结转移, 但是这种转移往往只局限于颈部中央区淋巴结(central lymph node metastasis, CLNM)(4.2 ± 3.8 vs 2.9 ± 2.6 , $P=0.005$), 而与侧颈部淋巴结转移(lateral lymph node metastasis, LLNM)无关(15.8 ± 12.3 vs 19.1 ± 15.2 , $P=0.098$)。其易发生颈淋巴结转移的机制可能是TC细胞侵入淋巴管后, HT相关抗体的存在使其更容易定位到淋巴结, 进而发生淋巴结转移。

一项针对HT相关抗体与PTC患者CLNM的研究^[52]表明: 对于PTC患者来说TgAb阳性组与TPOAb阳性组相比, TgAb阳性组CLNM的风险增加了6倍以上, 从而证实了TgAb在PTC合并HT患者中的肿瘤发展过程中所产生的影响。其他研究人员也得出相似的结论, Li等^[50]研究指出: CLNM与高水平的TgAb关系密切(1.8 ng/mL vs 1.4 ng/mL, $P=0.02$), 而LLNM与TMAb的状态关系更为紧密(1.6 ng/mL vs 1.1 ng/mL, $P<0.05$); Vasileiadis等^[48]发现TgAb阳性PTC患者CLNM的发生率(20.3%)明显高于TgAb阴性PTC患者(10%) ($P<0.05$)。同时, Paparodis等^[51]的报道提出了一个新的观点: 高水平的TPOAb可降低PTC患者发生淋巴结转移的风险。其相关研究数据显示单纯TgAb阳性PTC患者与TgAb合并TPOAb阳性患者相比, CLNM的风险增加了近4倍。这表明TgAb的肿瘤进展效应可能被TPOAb对肿瘤保护作用所抵消。

3.2.3 HT 相关抗体水平与 PTC 远处转移的关系

Shen等^[54]的相关研究发现: 相较于HT相关抗体阴性的PTC患者, HT相关抗体阳性的患者远处转移率仅为其一半。这表明HT相关抗体可能是一个预防PTC患者发生远处转移的保护性因子。但是, 当研究人员对TgAb单独研究时发现, TC术后Tg、TgAb水平升高与TC肺转移与骨转移相关^[55]。一篇关于儿童TC的研究^[56]也提出了类似的结论: 与未发生骨转移时相比, 发生骨转移后患儿血清Tg、TgAb水平更高, 其与骨转移的发生密切相关。进一步的研究^[54]表明: 单纯TgAb阳

性以及TgAb和TPOAb共同阳性的PTC患者与单纯TPOAb阳性的患者相比有更高的远处转移率。综合相关的研究结果,我们可以认为:在HT相关抗体中,TgAb与远处转移密切相关而TPOAb可以视为PTC患者远处转移的保护性因子。其原因可能是TPOAb通过互补介导的细胞死亡和抗体依赖的细胞介导的细胞毒性发挥其抗癌作用^[57]。

3.3 HT 相关抗体对 PTC 预后的评估

3.3.1 术前 TPOAb 阳性的 PTC 患者预后更佳

Veit等^[58]的相关研究指出:TPOAb对TC的进展具有保护作用,只有不合并TPOAb阳性的TC患者TNM分期才能进展到IV期。TPOAb阴性与TPOAb阳性的HT患者相比预后较差。同样,Song等^[9]的一项研究结果表明:术前TPOAb阳性患者的远期无病生存率明显优于术前TPOAb阴性患者(HR=0.53, 95%CI: 0.3~0.94, P=0.028)。然而,对于具有不同术前TgAb状态的患者并没有发现这种差异(HR=0.86, 95%CI: 0.55~1.35, P=0.506)。其相关实验结果进一步说明,术前TPOAb阳性可独立降低PTC复发的风险近50%。该研究通过多因素分析还发现了术前HT与TPOAb共同阳性也可降低疾病复发的风险^[9]。

术前TPOAb状态可以预测PTC患者的预后情况。虽然仅存在HT并不能作为复发的独立预测因子,但当术前TPOAb阳性时,HT成为一个预后良好的独立指标^[9]。因此,术前评估PTC患者的TPOAb水平,对于预测术后的复发风险及合并HT的PTC患者的术后管理,有其一定价值。

3.3.2 HT 相关抗体联合甲状腺功能检测预测 PTC 预后

研究^[50]指出:术前三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺素(thyroxine, T4)、TSH水平与PTC病灶的病理特征相关。在对420名PTC患者的研究中发现病灶 ≥ 1 cm或有包膜侵犯的PTC患者TSH水平明显高于PTMC或无包膜浸润的患者。研究人员将TSH的界定值设为2.5 uIU/mL,当TSH ≥ 2.5 uIU/mL时,病灶 ≥ 1 cm(81%)或有包膜侵犯(58.2%)的可能性更大。同时研究人员还发现:T3、T4水平同样与包膜侵犯相关。有包膜侵犯的PTC患者T3(1.4 ng/mL)和T4(81.4 ng/mL)的水平低于无包膜侵犯的PTC患者T3(1.6 ng/mL)和T4(86.5 ng/mL)(P=0.02)。其他研究^[59]还指出,TSH水平升高也与CLNM密切相关。综合以上结论,甲状腺功能检测对于PTC患者预后的评价同样重要。术前HT相关抗体水平联合甲状腺功能检

测可以帮助我们预测PTC患者病灶病理特征及淋巴结转移情况,进而为临床医生针对不同患者制定个体化的治疗方案提供帮助。

3.3.3 HT 相关抗体对于 PTC 术后患者复发的监测

近年来随着对HT与PTC关系的深入研究,研究人员对HT及其抗体水平是否可以作为PTC患者术后复发的监测指标这一问题产生了浓厚的兴趣,先前的研究^[60-62]报道了放射性碘消融术后可以将TgAb抗体水平作为PTC复发监测的替代标志物,因其缺乏可靠的数据支持,相关结论仍存在争议。

研究^[63]指出:血清TgAb与TPOAb可作为随访TC术后复发转移情况的血清标志物。而联合检测TgAb与TPOAb能显著提高TC术后诊断复发及转移的敏感性、准确性和特异性(分别为64.7%、87.5%、69.1%)^[64]。对于那些需行¹³¹I清甲治疗的患者来说,研究^[65]发现:DTC患者术后在¹³¹I治疗期间应同时关注其TgAb与TPOAb水平的变化,以期更有效地评估患者病情的转归。此外,应同时监测Tg水平以评估患者复发转移情况,在Tg ≤ 1 μ g/L患者中,TgAb > 40 kIU/L是预测TC复发或转移的最佳值^[66]。我国2018版甲状腺癌诊疗指南中也提及应同时检测血清Tg和TgAb,用以评估TgAb对于Tg的化学发光免疫方法检测值的影响^[67]。对于TC术后患者的管理应在检测HT自身抗体联合Tg的基础上辅以彩超及同位素显像等影像学检查手段,从而提高局部复发与淋巴结、远处转移的检出率。

4 结语

既往的研究已经证实了HT与PTC的关系密切。随着研究进展,明确TgAb、TPOAb与PTC的关系可以为临床工作提供更多的指导。从目前的研究中我们可以得出:高水平的TgAb不仅可以作为PTC发生的独立危险因素,而且会对PTC患者的瘤体大小、多灶性、双侧性和包膜穿透性产生影响,其颈部淋巴结转移率相较于缺乏或低水平TgAb患者更高,并且这种转移往往只发生CLNM,很少出现于LLNM。但是,高水平的TPOAb对PTC合并HT患者具有保护作用。其保护作用主要体现在:TgAb的肿瘤进展效应可能被TPOAb对肿瘤保护作用抵消,合并TPOAb阳性的PTC患者淋巴结的转移率更低,远处转移更为少见。当术前TPOAb阳性时,可以将HT视为PTC患者预后良好的指标。同时检测HT相关抗体及甲状

腺功能可以帮助我们在术前预测患者病情, 给予患者个体化治疗。术后应联合检测HT相关抗体及Tg, 加强对患者的术后管理, 提高复发、转移的检出率, 及时予以相应的治疗, 延长患者寿命。但是相关的研究成果目前并未达成共识, 关于HT相关抗体与PTC发生、发展的关系, 仍需要更多基础研究来阐明。

参考文献

1. 陈玉恒, 郭兰伟, 张玥, 等. 中国2008年甲状腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(3): 200-203.
CHEN Yuheng, GUO Lanwei, ZHANG Yue, et al. Estimation and prediction on incidence, mortality and prevalence of thyroid cancer in China, 2018[J]. Chinese Journal of Disease Control, 2014, 18(3): 200-203.
2. 田文, 郝洪庆. 甲状腺癌病人生存现状分析[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(5): 489-493.
TIAN Wen, XI Hongqing. Analysis of the survival status of thyroid cancer patients[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2016, 36(5): 489-493.
3. Stewart B, Wild C. World cancer report 2014[M]. International Agency for Research on Cancer, 2014.
4. 边学, 徐震纲, 张彬, 等. 分化型甲状腺癌的颈淋巴转移规律[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(8): 599-602.
BIAN Xue, XU Zhengang, ZHANG Bin, et al. Distribution of cervical lymph node metastasis in well-differentiated thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2006, 41(8): 599-602.
5. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer[J]. Science, 2014, 343(6167): 152-157.
6. Azizi G, Keller JM, Lewis M, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(6): 845-852.
7. Galdiero MR, Varricchi G, Marone G. The immune network in thyroid cancer[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(6): e1168556.
8. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10): 702-710.
9. Song E, Oh HS, Jeon MJ, et al. The value of preoperative antithyroid peroxidase antibody as a novel predictor of recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. Int J Cancer, 2019, 144(6): 1414-1420.
10. 王金晶, 肖露露, 孙文, 等. 甲状腺相关抗体与缺血性脑血管病的临床研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(8): 445-448.
WANG Jinjing, XIAO Lulu, SUN Wen, et al. Progress in clinical research on thyroid-related antibodies and ischemic encephalopathy[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Disease, 2017, 14(8): 445-448.
11. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. AMA Arch Surg, 1955, 70(2): 291-297.
12. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(1): 21-25.
13. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(3): 343-349.
14. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 474-482.
15. 佟杰, 王岩, 笪冀平. CK19/ HBME-1/Galectin-3等表达在甲状腺乳头状微小癌与良性病变鉴别诊断中的意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(8): 599-604.
TONG Jie, WANG Yan, DA Jiping. Usefulness of CK19, HBME-1 and galectin-3 expressions in differential diagnosis of thyroid papillary microcarcinoma from benign lesions[J]. Chinese Journal of Oncology, 2011, 33(8): 599-604.
16. Bradly DP, Reddy V, Prinz RA, et al. Incidental papillary carcinoma in patients treated surgically for benign thyroid diseases[J]. Surgery, 2009, 146(6): 1099-1104.
17. Konturek A, Barczyński M, Wierzychowski W, et al. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2013, 398(3): 389-394.
18. Zhu G, Du Q, Wang X, et al. TNF- α promotes gallbladder cancer cell growth and invasion through autocrine mechanisms[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(6): 1431-1440.
19. Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer[J]. Cytokine, 2010, 50(3): 229-233.
20. Mardente S, Zicari A, Consorti F, et al. Cross-talk between NO and HMGB1 in lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer[J]. Oncol Rep, 2010, 24(6): 1455-1461.
21. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway[J]. J Am Coll Surg, 2007, 204(5): 764-773; discussion 773-775.
22. Kang DY, Kim KH, Kim JM, et al. High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population[J]. Thyroid, 2007, 17(11): 1031-1038.
23. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis[J]. Laryngoscope, 1997, 107(1): 95-100.
24. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, et al. RET/PTC Rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7): 3211-3216.
25. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation:

- clinical and molecular studies[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72: 702-708.
26. Unger P, Ewart M, Wang BY, et al. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: A pathobiologic link?[J]. *Hum Pathol*, 2003, 34(8): 764-769.
 27. Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(4): 581-586.
 28. Matesa-Anić D, Matesa N, Dabelić N, et al. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis[J]. *Acta clinica Croatica*, 2009, 48(1): 9-12.
 29. Campos LA, Picado SM, Guimarães AV, et al. Thyroid papillary carcinoma associated to Hashimoto's thyroiditis[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2012, 78(6): 77-80.
 30. 史良凤, 于振乾, 李玉姝, 等. 术前抗甲状腺过氧化物酶抗体和抗甲状腺球蛋白抗体阳性与甲状腺结节良恶性的关系[J]. *中国医科大学学报*, 2014(11): 90-92.
SHI Liangfeng, YU Zhenqian, LI Yushu, et al. Association of preoperative TPOAb/TgAb positivity and tumor malignancy in patients with thyroid nodules[J]. *Journal of China Medical University*, 2014(11): 90-92.
 31. Rago T, Coscio GD, Ugolini C, et al. Clinical features of thyroid autoimmunity are associated with thyroiditis on histology and are not predictive of malignancy in 570 patients with indeterminate nodules on cytology who had a thyroidectomy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 67(3): 363-369.
 32. 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]. *Endocrine Related Cancer*, 2009, 16(4): 1251-1260.
 33. Xu W, Huo L, Chen Z, et al. The Relationship of TPOAb and TGAb with risk of thyroid nodules: a large epidemiological study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(7): 723
 34. Zeng R, Zhao M, Niu H, et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(22): 7778-7787.
 35. Gabalec F, Srbova L, Nova M, et al. Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence[J]. *Endokrynol Pol*, 2016;67(1): 48-53.
 36. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2010, 20(8): 885-891.
 37. 罗艳, 胡桂英, 李颖, 等. 促甲状腺激素和甲状腺自身抗体在分化型甲状腺癌患者中的表达[J]. *安徽医学*, 2016, 38(1): 60-62.
LUO Yan, HU Guiying, LI Ying, et al. Expression of thyrotropin and thyroid autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Anhui Medical*, 2016, 38(1): 60-62.
 38. 赵勇, 陈波, 黄迅, 等. 促甲状腺素及甲状腺自身抗体水平与甲状腺结节良恶性的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(8): 41-44.
ZHAO Yong, CHEN Bo, HUANG Xun, et al. Relationship between the serum level of thyrotropin, auto-antibodies and the nature of thyroid nodules[J]. *Chinese Journal of Modern Medicine*, 2012, 22(8): 41-44.
 39. 孙广平, 杨海波, 王鑫, 等. 血清TGAb、TpoAb、TRAb联合检测在甲状腺疾病诊断中应用分析[J]. *中国实验诊断学*, 2016(4): 644-645.
SUN Guangping, YANG Haibo, WANG Xin, et al. Joint detection serum TGAb, TPOAb, TRAb to application and analysis of thyroid disease[J]. *Chinse Experimental Diagnostics*, 2016(4): 644-645.
 40. Yu Y, Zhang J, Lu G, et al. Clinical relationship between IgG4-positive Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1516-1524.
 41. 杜婧, 武心萍, 丁文波, 等. 桥本氏甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌患者血清TgAb和TPOAb浓度的变化[J]. *江苏医药*, 2017, 43(5): 379-380.
DU Jing, WU Xinping, DING Wenbo, et al. Change of serum TgAb and TPOAb concentration in hashimoto thyroiditis merge papillary thyroid carcinoma patients[J]. *Jiangsu Medicine*, 2017, 43(5): 379-380.
 42. 张瀚月, 段文冰, 张璐璐, 等. 血清促甲状腺激素和甲状腺过氧化物酶抗体及甲状腺球蛋白抗体在良恶性甲状腺结节鉴别诊断中的临床意义[J]. *中国医药*, 2019, 14(7): 999-1003.
ZHANG Hanyue, DUAN Wenbing, ZHANG Lulu, et al. Clinical significances of serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody in differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules[J]. *Chinese Medicine*, 2019, 14(7): 999-1003.
 43. 李宁. 测定血清甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体在甲状腺癌诊断中的意义[J]. *实用医技杂志*, 2017(12): 1328-1329.
LI Ning. The significance of serum thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody in the diagnosis of thyroid carcinoma[J]. *Journal of Practical Medical Techniques*, 2017(12): 1328-1329.
 44. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, et al. The Prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2008, 32(5): 810-815.
 45. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency[J]. *J Autoimmun*, 2012, 38(4): 315-321.
 46. Zhao H, Li H, Huang T. High urinary iodine, thyroid autoantibodies, and thyroid-stimulating hormone for papillary thyroid cancer risk[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 184(2): 317-324.
 47. Zhu Y, Zheng K, Zhang HH, et al. The clinicopathologic differences of central lymph node metastasis in predicting lateral lymph node metastasis and prognosis in papillary thyroid cancer associated with or without Hashimoto's thyroiditis[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8037-8045.
 48. Vasileiadis I, Boutzios G, Charitoudis G, et al. Thyroglobulin antibodies could be a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(8): 2725-2732.

49. Karatzas T, Vasileiadis I, Zapanti E. Thyroglobulin antibodies as a potential predictive marker of papillary thyroid carcinoma in patients with indeterminate cytology[J]. *Am J Surg*, 2016, 212(5): 946-952.
50. Li C, Yu W, Fan J, et al. Thyroid functional parameters and correlative autoantibodies as prognostic factors for differentiated thyroid cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49930-49938.
51. Paparodis R, Imam S, Todorova-Koteva K, et al. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1107-1114.
52. Wen X, Wang B, Jin Q, et al. Thyroid antibody status is associated with central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6): 1751-1758.
53. Donangelo I, Walts AE, Bresee C, et al. Lymphocytic thyroiditis is associated with increased number of benign cervical nodes and fewer central neck compartment metastatic lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(10): 1192-1198.
54. Shen CT, Zhang XY, Qiu ZL, et al. Thyroid autoimmune antibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: a double-edged sword?[J]. *Endocrine*, 2017, 58(1): 176-183.
55. 田建军, 陶然, 沈银峰, 等. 甲状腺癌患者血清甲状腺球蛋白以及抗甲状腺球蛋白抗体水平与肺转移、骨转移的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(12): 1679-1681.
TIAN Junjun, TAO Ran, SHEN Yinfeng, et al. Correlation of serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin antibody levels with pulmonary metastasis and bone metastasis in patient with thyroid cancer[J]. *Journal of Hainan Medical College*, 2017, 23(12): 1679-1681.
56. 郑香玉. 血清TGAb、Tg表达水平与儿童分化型甲状腺癌骨转移的关联性分析[J]. *现代医用影像学*, 2018, 27(5): 229-230.
ZHENG Xiangyu. Correlation analysis between serum TGAb, Tg expression level and bone metastasis of differentiated thyroid carcinoma in child[J]. *Modern Medical Imageology*, 2018, 27(5): 229-230.
57. Boi F, Minerba L, Lai ML, et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(5): 313-320.
58. Veit F, Graf D, Momberger S, et al. Papillary thyroid cancer and coexisting autoimmune thyroiditis[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(11): 869-872.
59. Zhang X, Zhang X, Chang Z, et al. Correlation analyses of thyroid-stimulating hormone and thyroid autoantibodies with differentiated thyroid cancer[J]. *BUON*, 2018, 23(5): 1467-1471.
60. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4683-4689.
61. Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57(2): 215-221.
62. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 3615-3627.
63. 刘健翔. 甲状腺癌患者行甲状腺全切术后血清TPOAb及TgAb水平与肿瘤转移情况相关性分析[J]. *中外医疗*, 2017, 36(14): 26-28.
LIU Jianxiang. Analysis of correlation between serum TPOAb and TgAb levels and tumor metastasis situation of patients with thyroid carcinoma after the total thyroidectomy[J]. *The Chinese and Foreign Medical*, 2017, 36(14): 26-28.
64. 郑款恒, 雷新键, 张水英. 联合检测抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体在判断甲状腺癌术后复发或转移中的价值[J]. *中国临床医生*, 2017, 45(4): 72-74.
ZHENG Kuanheng, LEI Xinjian, ZHANG Shuiying. The value of combined detection of antithyroglobulin antibody and antithyroid peroxidase antibody in determining postoperative recurrence or metastasis of thyroid carcinoma[J]. *Chinese Clinician*, 2017, 45(4): 72-74.
65. 樊仁红, 张春华, 殷宇. 分化型甲状腺癌术后¹³¹I治疗患者血清TPOAb、TGAb水平变化及其与疗效的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(18): 1967-1970.
FAN Renhong, ZHANG Chunhua, YIN Yu. Changes of serum TPOAb, TGAb level in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with iodine-131 and its relationship with efficacy[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2019, 18(18): 1967-1970.
66. 柴红, 陈泽泉, 余永利. 抗甲状腺球蛋白抗体水平增高及变化趋势对分化型甲状腺癌转移的预测价值[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(4): 292-296.
CHAI Hong, CHEN Zequan, YU Yongli. The value of the increase of antithyroglobulin antibody level and its trend in predicting the metastasis of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Chinese Journal of Endocrine and Metabolism*, 2014, 30(4): 292-296.
67. 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.
Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid cancer(2018)[J]. *Chinese General Surgery Literature. Electronic Version*, 2019, 13(1): 1-15.

本文引用: 于博, 赵文君, 王慧芳, 王瑞佳, 刘静. 桥本甲状腺炎相关抗体与甲状腺乳头状癌的关系研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(9): 2172-2179. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.031

Cite this article as: YU Bo, ZHAO Wenjun, WANG Huifang, WANG Ruijia, LIU Jing. Research progress of the connection between Hashimoto thyroiditis-related antibodies and papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(9): 2172-2179. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.09.031