

# 甲状腺球蛋白与分化型甲状腺癌

邱忠领 罗全勇

**【摘要】** 甲状腺球蛋白(Tg)检测对分化型甲状腺癌(DTC)的诊治具有重要价值, 尽管其测量受诸多因素影响, 但手术及<sup>131</sup>I清除残留甲状腺后, Tg仍是监测DTC复发或转移的一项灵敏而又特异的肿瘤标志物。Tg检测与<sup>131</sup>I扫描的价值互为补充。此外, Tg免疫组化分析、Tg mRNA及Tg抗体等在DTC的诊治与随访中也具有一定价值。

**【关键词】** 甲状腺球蛋白; 甲状腺肿瘤

## Thyroglobulin and differentiated thyroid cancer

QIU Zhong-ling, LUO Quan-yong

(Department of Nuclear Medicine, The Sixth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University, Shanghai 200233, China)

**【Abstract】** Thyroglobulin(Tg) measurements play an important role in the management of differentiated thyroid carcinoma(DTC). Tg is a highly specific and sensitive tumor marker for detection of recurrence and metastasis of DTC. Tg assays and radioiodine scans are complementary. Immunohistochemical detection of Tg, Tg mRNA and thyroglobulin antibody(TgAb) also play important roles in the management of DTC.

**【Key words】** Thyroglobulin; Thyroid neoplasms

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是甲状腺组织的特异标志物。正常甲状腺及分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)均可分泌Tg。DTC经手术及<sup>131</sup>I清除残留甲状腺后, 血清Tg即为DTC的特异性肿瘤标志物, 在监测DTC复发与转移方面具有重要临床价值。

## 1 Tg的结构与表达

Tg是由位于人8号染色体的长臂8q24.2-8q24.3基因编码的糖蛋白, 由2750个氨基酸组成, 相对分子质量为 $6.6 \times 10^5$ 。每个Tg约含2个甲状腺素(tetraiodothyronine, T<sub>4</sub>)和0.5个三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T<sub>3</sub>)分子, 仅由甲状腺滤泡上皮细胞分泌与合成, 储存在滤泡腔中。通常情况下, 甲状腺滤泡腔内的Tg通过胞饮作用进入甲状腺细胞内, 水解释放出甲状腺激素等分子后, Tg被蛋白水解酶水解, 未被水解的Tg通过甲状腺淋巴系统进入血液, 至肝脏被清除。Tg的体内半衰期约为65h, 甲状腺全切术后, 需1个月左右才能完全清除体内残留的Tg。

所有刺激或抑制甲状腺腺体活动和激素分泌的因素均可影响Tg的合成与分泌, 刺激因子包括促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)和胰岛素样生长因子21, 抑制因子包括干扰素 $\gamma$ 2、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 2和维甲酸等。甲状腺特异性转录因子是调控甲状腺功能的小分子蛋白, 包括甲状腺转录因子1、甲状腺转录因子2和双链复合蛋白8, 它们在转录水平调节Tg、甲状腺过氧化物酶和碘钠转运蛋白的表达, 从而调节甲状腺的功能<sup>[1]</sup>。

## 2 Tg的测量

### 2.1 血清Tg的测量及影响因素

Tg是甲状腺组织的特异性标志物, 但是不能鉴别肿瘤的良恶及其他甲状腺疾病。临床常测量血清Tg监测DTC转移或复发。但甲状腺针吸活检导致组织损伤, 释放入血液或肌肉中的Tg需要至少15d才能完全清除, 如需测量Tg, 应在15d后或在针吸活检前测量<sup>[2]</sup>。目前临床常用的检测方法有放射免疫分析(radioimmunoassay, RIA)法和免疫分析测定(immunometric assay, IMA)法两类。由于IMA法较RIA法具有反应时间短、测量范围宽、试剂稳定等优点, 因此目前应用广泛<sup>[3]</sup>。随着测量技术的发展, Tg检测的灵敏度和精确性都有很大

提高,测量灵敏度可达 0.1~1.0 ng/ml,并有相应国际定标参考标准 (CRM-457, BCR Brussels)<sup>[4]</sup>。

Tg 的测量受到诸多因素影响:①实验室的影响:不同实验室的测量结果不具有可比性,同一标本、不同实验室之间的检测结果差别可达 2 倍以上。如要比较前后两次检测结果,最好在同一实验室内采用同一种方法进行检测。将一次检测未用完的血清保存下来,与以后某时间点的血清同时再次检测 Tg,这种并行检测方法是比 Tg 水平前后变化的最好方法,可以帮助早期诊断有无复发<sup>[5]</sup>。② Tg 抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 的干扰: TgAb 对 Tg 测量的干扰与测量方法有关,IMA 法较 RIA 法更易受到 TgAb 的干扰。Tg 浓度较高时,这种影响对临床诊治的干扰并不大,但 Tg 浓度较低时, TgAb 的干扰可使 Tg 测定值的可信度下降。TgAb 阳性时,IMA 法会低估 Tg 值,而 RAI 法则多为高估 Tg 值,但也可能低估,因此为避免 TgAb 干扰,检测血清 Tg 的同时应筛查血清 TgAb。对于 TgAb 阴性的患者,不需要经常反复地检测 TgAb,因为 TgAb 很少由阴性转变为阳性。③钩状效应:采用 IMA 法时,当过量的抗原 (Tg) 超过抗体的结合能力时,将会阻止抗原-抗体复合物的形成,从而导致“钩状效应”。通常 Tg 大于 1000  $\mu\text{g/L}$  (如晚期患者) 时容易发生钩状效应,使检测结果明显偏低,大大低估 Tg 值,这时就需要将标本稀释后再进行测量。④异嗜性抗体的影响:异嗜性抗体对 Tg 的测量也有明显影响,IMA 法测量时常高估 Tg 值,但目前检查异嗜性抗体还十分困难<sup>[6]</sup>。⑤TSH 的影响:由于 Tg 的合成和释放受 TSH 控制,不管是内源性 TSH 水平升高 (停药甲状腺激素后),还是应用外源性 TSH,都将刺激 Tg 的合成与分泌,使 Tg 升高。反之, Tg 分泌则减少。⑥DTC 的分化程度或病理分型:一般情况下,肿瘤分化程度越高, Tg 分泌越多。滤泡性癌分泌最多,乳头状癌次之,髓样癌和未分化癌几乎不分泌 Tg。⑦体内碘的影响:研究发现,尿碘不足者 Tg 升高<sup>[7]</sup>。尿碘和血清 Tg 水平呈明显负相关,但未发现尿碘和血清 TSH 水平相关。⑧Tg 还受甲状腺大小、血液浓度均一性等因素的影响。

## 2.2 组织标本 Tg 免疫组化分析

Tg 的免疫组化分析对鉴定肿瘤是否起源于甲状腺组织有重要价值。常用的方法有过氧化物酶-抗过

氧化物酶法、生物素-抗生物素法。使用的抗体包括单抗和多抗两种。在正常甲状腺组织中,免疫反应物多聚集在上皮细胞顶部胞腔内及滤泡腔胶质中,也能聚集在甲状腺癌细胞的细胞质中。在分泌 Tg 的 DTC 中,约 95% Tg 免疫组化染色呈阳性。相反,髓样癌和未分化癌很少阳性。转移灶 Tg 染色阳性提示来源于甲状腺,否则起源于非甲状腺组织。但 Tg 基因表达可能存在变异,导致 Tg 的形态和功能改变,可造成免疫组化分析的敏感性下降。Tg mRNA 表达检测联合免疫组化分析可以提高诊断价值。

## 2.3 外周血 Tg mRNA 的检测

由于 TgAb 的干扰,使血清 Tg 的测量受到影响。随着 RT-PCR 的应用和发展,目前已能定量测量 Tg mRNA,期望能代替 Tg,以提高诊断的敏感性和特异性。但是,其检测结果存在很大差别,文献报道,灵敏度在 58%~100% 之间。研究发现,血清 Tg mRNA 检测对监测 DTC 转移或复发非常敏感<sup>[8]</sup>。但也有报道认为, Tg 与 Tg mRNA 的相关性较差<sup>[9]</sup>。在特异性方面, Tg mRNA 检测也受到质疑,非 DTC 患者外周血中也能检测到 Tg mRNA,如其他原因引起的甲状腺功能减退,甚至正常人也检测得到;除甲状腺细胞外,其他细胞如淋巴细胞、粒细胞中也能检测到 Tg mRNA。在诊断 DTC 转移或复发方面,多数研究的特异度仅为 25%~30%<sup>[10]</sup>。Chinnappa 等<sup>[11]</sup> 研究发现,48 例 Tg mRNA 阴性的 DTC 患者,44 例证实无复发 (特异度 94%);对 19 例 DTC 转移或复发的患者检测 Tg mRNA,灵敏度为 100%;术前联合甲状腺针吸活检和 Tg mRNA 测定可提高对甲状腺疾病的良恶性鉴别,减少不必要的手术。总之,由于 Tg mRNA 的组织敏感性和特异性,以及与 Tg 的一致性方面存在差异,且检测价格比较昂贵等因素的影响, Tg mRNA 检测应用于临床还有许多问题需要解决<sup>[12]</sup>。

## 3 术前 Tg 测量对 DTC 诊断的价值

临床上,术前 Tg 测量对诊断甲状腺癌的意义不大,只有 2/3 的 DTC 患者术前 Tg 升高,但这类患者术前检测 Tg 对术后监测 DTC 的转移或复发有重要的意义。Shlossberg 等<sup>[13]</sup> 比较了 62 名正常人与 163 例甲状腺功能正常而甲状腺结节患者的血清 Tg 水平,发现 86% 的 DTC 较正常人 Tg 水平升高。另外 1/3 的 DTC 患者血清 Tg 水平不升高,有的甚

至降低,这可能与病灶分化程度差、缺乏合成或分泌 Tg 能力有关,常提示预后不良。其他良性病变也可引起 Tg 升高,如碘缺乏、地方性甲状腺肿等,因 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 减低,负反馈引起 TSH 升高,进而刺激 Tg 升高。甲亢、亚急性甲状腺炎等通过免疫反应导致 Tg 升高。此外,术前测定 Tg 对 DTC 的病理类型判断也有一定的作用,81%~100%滤泡性甲状腺癌、25%~43%乳头状甲状腺癌患者术前血清 Tg 水平较正常对照高。

#### 4 Tg 监测 DTC 术后复发与转移的价值

血清 Tg 水平对术后 DTC 转移或复发的监测有重要的意义<sup>[14]</sup>。DTC 患者行甲状腺切除术+<sup>131</sup>I 治疗后,体内残留的 Tg 消除需要一定的时间,至少需要 3~4 周方可如实反映体内残留的甲状腺组织及肿瘤负荷。患者行甲状腺切除术+<sup>131</sup>I 治疗后,由于体内已无正常甲状腺组织,如血清 Tg 水平很低或检测不到,提示体内无功能性甲状腺组织(即无复发或转移);如 Tg 水平仍偏高,则提示体内存在功能性甲状腺组织(有 DTC 复发和转移病灶)。一般认为,DTC 切除术后,Tg 应 <10 μg/L,若 ≥10 μg/L 则表示有复发或转移灶存在的可能,其灵敏度为 100%,特异度为 80%以上。但目前尚无公认的 Tg 临界值。Tg 测定阴性时,可减少随访过程中不必要的全身 <sup>131</sup>I 扫描。但是,由于 Tg 受 TSH 的影响,术后常规使用甲状腺激素抑制 TSH 可导致 Tg 降低,从而降低 Tg 的敏感性,因此必须注意测定 Tg 时的 TSH 水平。服用甲状腺激素时,Tg 灵敏度仅为 50%;而停用甲状腺激素后 Tg 灵敏度可达 80%~95%,Tg 可升高 5~10 倍。停用甲状腺激素后,一些患者往往出现甲状腺功能减退的不适症状,近年来,人们开始用重组人促甲状腺激素代替停用甲状腺激素,一般给予重组人促甲状腺激素 0.9 mg,肌注,连续 2 d,在给药后 72 h 或 96 h Tg 水平达到峰值,一般在血清 TSH 水平达到 30 mU/L 时检测 Tg 水平,与停用甲状腺激素相比,其敏感性相当。

DTC 患者行甲状腺切除术后用 <sup>131</sup>I 清除残留甲状腺组织,可减少肿瘤复发,同时也能增加术后血清 Tg 监测的敏感性。术后用 <sup>131</sup>I 全身扫描可监测肿瘤复发或转移,但其敏感性不及 Tg 检测。但是,Tg 检测并不能取代 <sup>131</sup>I 全身扫描,1.3%~9.2%的 DTC 转移灶不分泌 Tg,Tg 水平可不升高,这类病

灶多在颈部、纵隔等部位。Tg 测量与 <sup>131</sup>I 全身扫描的价值是相互补充的,DTC 患者 Tg 测量结果与 <sup>131</sup>I 全身扫描结果的不一致可分为 Tg 阳性且 <sup>131</sup>I 扫描阴性和 <sup>131</sup>I 扫描阳性且 Tg 阴性两类,前一种情况的可能原因为:①弥漫性转移灶太小,尽管摄取 <sup>131</sup>I 但未能被探测到;②病灶 Tg 合成分泌正常,但不具有摄取 <sup>131</sup>I 的功能;③稳定性碘污染,导致病灶不摄取 <sup>131</sup>I;④ TSH 刺激病灶合成分泌 Tg,但未能刺激病灶摄取 <sup>131</sup>I,如 TgAb、甲状腺组织残留过多影响转移灶摄取 <sup>131</sup>I,Tg 假阳性升高等。后一种情况的可能原因为:① TgAb 的影响;②病灶不能合成或分泌 Tg;③ Tg 无免疫活性<sup>[15]</sup>;④假阳性 <sup>131</sup>I 扫描结果,如 <sup>131</sup>I 污染、生理性摄取等。

#### 5 TgAb 监测 DTC 复发和转移的临床价值

TgAb 的相对分子质量为  $3.3 \times 10^5$ ,属于免疫球蛋白 G 类的多克隆抗体,普遍存在于甲状腺癌、散发性或多结节性甲状腺肿等甲状腺疾病中,约有 25% DTC 患者 TgAb 阳性。TgAb 对 Tg 的影响取决于 Tg 的检测方法,假阴性可能延误诊断或治疗,假阳性可能给患者带来不必要的痛苦<sup>[16]</sup>。既然 TgAb 会影响 Tg 的检测结果,那么应用准确而灵敏的方法检测 TgAb 相当重要,常用的方法有免疫分析法、凝集实验等,但是 TgAb 的检测受方法学的影响也很严重,一个血样用一种方法检测 TgAb 呈阳性,采用另一种方法检测则可能为阴性。

TgAb 在监测 DTC 的疗效以及转移或复发方面亦有重要价值。TgAb 的动态变化(间隔 6~12 个月)能够提供有关肿瘤对治疗反应的重要信息,治疗前 TgAb 阳性者的预后要好于 TgAb 阴性者。甲状腺切除术+<sup>131</sup>I 治疗后,TgAb 阳性者一般 1~4 年转为阴性,TgAb 随时间而降低往往提示治疗有效;相反,TgAb 随时间而升高则提示复发或转移。但是,<sup>131</sup>I 治疗后 6 个月内血 TgAb 可能会出现一过性升高,这是治疗有效的一个征象,TgAb 通常在 6 个月逐步恢复至正常或正常水平以下。

综上所述,Tg 在 DTC 诊治中具有重要临床价值,它对甲状腺切除术+<sup>131</sup>I 去除残留甲状腺后患者的病情判断及疗效评估有很大的帮助,是 DTC 随访的最重要手段。但是,如何避免 TgAb 的干扰,如何合理安排随访方案,如何合理结合 Tg 测量、<sup>131</sup>I 扫描、B 超等检查等问题仍有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*, 2004, 25 (5): 722-746.
- [ 2 ] Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, et al. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61(1): 61-74.
- [ 3 ] Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med*, 2004, 24(1): 29-47.
- [ 4 ] Feldt-Rasmussen U, Schlumberger M. European interlaboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest*, 1988, 11(3): 175-181.
- [ 5 ] Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1433-1441.
- [ 6 ] Pellegriti G, Scollo C, Regalbuto C, et al. The diagnostic use of the rhTSH/thyroglobulin test in differentiated thyroid cancer patients with persistent disease and low thyroglobulin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58(5): 556-561.
- [ 7 ] Eltom A, Elnagar B, Elbagir M, et al. Thyroglobulin in serum as an indicator of iodine status during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*, 2000, 60(1): 1-7.
- [ 8 ] Wagner K, Arciaga R, Siperstein A, et al. Thyrotropin receptor/thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood and fine-needle aspiration cytology: diagnostic synergy for detecting thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 1921-1924.
- [ 9 ] Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, et al. Validity of thyroglobulin mRNA assay in peripheral blood of postoperative thyroid carcinoma patients in predicting tumor recurrences varies according to the histologic type: results of a prospective study. *Cancer*, 2001, 92(9): 2273-2279.
- [ 10 ] Karavitaki N, Lembessis P, Tzanela M, et al. Molecular staging using qualitative RT-PCR analysis detecting thyroglobulin mRNA in the peripheral blood of patients with differentiated thyroid cancer after therapy. *Anticancer Res*, 2005, 25(4): 3135-3142.
- [ 11 ] Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, et al. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8): 3705-3709.
- [ 12 ] Elisei R, Vivaldi A, Agate L, et al. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 33-39.
- [ 13 ] Shlossberg AH, Jacobson JC, Ibbertson HK. Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1979, 10(1): 17-27.
- [ 14 ] Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66 (1): 58-64.
- [ 15 ] Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, et al. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid*, 2005, 15(9): 1079-1084.
- [ 16 ] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 2003, 13(1): 3.
- (收稿日期: 2008-10-07)
- 
- (上接第 82 页)
- [ 17 ] Axelsson R, Herlin G, Bååth M, et al. Role of scintigraphy with technetium-99m depreotide in the diagnosis and management of patients with suspected lung cancer. *Acta Radiol*, 2008, 49 (3): 295-302.
- [ 18 ] Boundas D, Karatzas N, Moraliadis E, et al. Comparative evaluation of <sup>99m</sup>Tc-depreotide and <sup>201</sup>Tl chloride single photon emission tomography in the characterization of pulmonary lesions. *Nucl Med Commun*, 2007, 28(7): 533-540.
- [ 19 ] Ferran N, Ricart Y, Lopez M, et al. Characterization of radiologically indeterminate lung lesions: <sup>99m</sup>Tc-depreotide SPECT versus <sup>18</sup>F-FDG PET. *Nucl Med Commun*, 2006, 27(6): 507-514.
- [ 20 ] Chciałowski A, Dziuk E, From S, et al. Technetium-99m labelled synthetic somatostatin analogue (depreotide) in the diagnosis of peripheral solitary pulmonary nodules. *Pol Arch Med Wewn*, 2004, 112(3): 1031-1038.
- [ 21 ] Bååth M, Kölbeck KG, Danielsson R. Somatostatin receptor scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-Depreotide (NeoSpect) in discriminating between malignant and benign lesions in the diagnosis of lung cancer: a pilot study. *Acta Radiol*, 2004, 45(8): 833-839.
- [ 22 ] Martins T, Lino JS, Ramos S, et al. <sup>99m</sup>Tc-depreotide scintigraphy in the evaluation of indeterminate pulmonary lesions: clinical experience. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(2): 253-259.
- [ 23 ] Kahn D, Menda Y, Kernstine K, et al. The utility of <sup>99m</sup>Tc depreotide compared with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and surgical staging in patients with suspected non-small cell lung cancer. *Chest*, 2004, 125(2): 494-501.
- [ 24 ] Danielsson R, Bååth M, Svensson L, et al. Imaging of regional lymph node metastases with <sup>99m</sup>Tc-depreotide in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(8): 925-931.
- [ 25 ] Mena E, Camacho V, Estorch M, et al. <sup>99m</sup>Tc-depreotide scintigraphy of bone lesions in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(10): 1399-1404.
- (收稿日期: 2008-12-19)