

## 抗甲状腺抗体对 ICI 治疗晚期恶性肿瘤疗效评估价值

闫九玲, 孙翠玲, 胡文军

(阜阳市人民医院肿瘤科, 安徽 阜阳 236000)

**摘要:** **目的** 探讨抗甲状腺抗体在免疫检查点抑制剂 (ICIs) 治疗晚期恶性肿瘤临床疗效评估的预测价值。**方法** 回顾性分析 78 例 ICI 治疗恶性肿瘤患者的临床资料, 检测治疗 1 个周期后患者的促甲状腺素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素 (FT<sub>4</sub>)、抗甲状腺过氧化物抗体 (TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab) 及甲状腺刺激性免疫球蛋白 (TR-Ab)。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析治疗 1 个周期后 TPO-Ab 联合 TG-Ab、TR-Ab 对 ICI 治疗恶性肿瘤临床疗效的预测价值。**结果** 治疗 3 个周期后, ICI 治疗恶性肿瘤客观有效率为 61.53%; ICI 治疗有效患者 FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 水平均低于治疗无效患者; ICI 治疗无效患者 FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 均高于治疗有效患者 ( $P < 0.05$ ), 经 Logistic 回归分析, 结果显示 FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab、淋巴结转移均是 ICI 治疗恶性肿瘤临床疗效的影响因素 ( $P < 0.05$ )。TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 联合预测 ICI 治疗恶性肿瘤临床疗效的 AUC 均高于单独预测 ( $P < 0.05$ )。**结论** 经 ICI 治疗 1 个周期后, 恶性肿瘤甲状腺自身抗体 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 水平呈现较高表达, 以上 3 项指标均是 ICI 治疗恶性肿瘤临床疗效的影响因素, 对 ICI 治疗效果具有一定的预测价值, 联合预测时的预测价值更高。

**关键词:** 游离甲状腺素; 免疫检查点抑制剂; 恶性肿瘤

中图分类号: R581.1

文献标志码: A

文章编号: 2095-6258(2022)07-0796-05

## Values of anti-thyroid antibodies in the evaluation of ICIs in the treatment of advanced malignant tumors

YAN Jiuling, SUN Cuiling, HU Wenjun

(Department of Oncology, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China)

**Abstract: Objective** To explore the predictive values of anti-thyroid antibodies in evaluating the clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of advanced malignant tumors. **Methods** The clinical data of 78 patients with malignant tumors treated with ICIs in our hospital from July 2019 to July 2021 were analyzed retrospectively. The levels of thyrotropin (TSH), free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>), free thyroxine (FT<sub>4</sub>), anti-thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab), thyroglobulin antibody (TG-Ab) and thyroid stimulating immunoglobulin (TR-Ab) were detected after one cycle of treatment. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of TPO-Ab combined with TG-Ab and TR-Ab on the clinical efficacy of ICIs in the treatment of malignant tumors after one cycle of treatment. **Results** After 3 cycles of treatment, the objective effective rate of ICIs in the treatment of malignant tumors was 61.53%. The levels of FT<sub>3</sub>, TPO-Ab, TG-Ab and TR-Ab in patients with an effective ICIs treatment were lower than those in patients with an ineffective treatment, while the levels of FT<sub>3</sub>, TPO-Ab, TG-Ab and TR-Ab in patients with an ineffective ICIs treatment were higher than those in patients with an effective ICIs treatment ( $P < 0.05$ ). The Logistic regression analysis showed that FT<sub>3</sub>, TPO-Ab, TG-Ab, TR-Ab and lymph node metastasis were the influencing factors of the clinical efficacy of ICIs in the treatment of malignant tumors ( $P < 0.05$ ). The combined AUC of

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目 (1708085MH184)

作者简介: 闫九玲 (1984—), 女, 主治医师, 主要从事晚期恶性肿瘤研究

TPO-Ab, TG-Ab and TR-Ab in predicting the clinical efficacy of ICIs in the treatment of malignant tumors was higher than any index alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** After one cycle of ICIs treatment, the levels of thyroid autoantibodies TPO-Ab, TG-Ab and TR-Ab are highly expressed in malignant tumors. The above three indicators are the influencing factors of the clinical efficacy of ICIs in the treatment of malignant tumors, having a certain predictive value for the therapeutic effect of ICIs, but the predictive value is higher when combined.

**Keywords:** free thyroxine; immune checkpoint inhibitor; malignant tumor

恶性肿瘤指细胞突破机体控制,向外异常增生,其特点为由原发部位无限制向周围浸润、扩张,压迫周围组织、器官,最终引起器官衰竭、影响脏器功能,导致患者死亡。流行病学资料显示,我国恶性肿瘤的发生率持续上升,危害严重<sup>[1]</sup>。新型肿瘤免疫治疗免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已成为恶性肿瘤治疗的重要手段之一,但仅有少数的晚期恶性肿瘤患者对免疫治疗有应答<sup>[2]</sup>。因此,发现有效的生物标志物应用恶性肿瘤治疗尤为重要。甲状腺自身抗体是身体自身免疫系统失调产生的某些免疫球蛋白,可能对甲状腺造成一定破坏。研究<sup>[3-4]</sup>指出,针对转移性肾癌患者,在治疗期间甲状腺自身抗体水平较高,提示甲状腺功能异常,甲状腺体自身病变导致的甲状腺激素合成、分泌减少,导致甲状腺功能障碍,出现低代谢状态,可能影响ICIs治疗疗效。但在ICIs治疗期间,甲状腺毒性的发生和甲状腺抗体状态是否可能预测ICIs治疗恶性肿瘤患者的治疗结果尚不清楚<sup>[5-6]</sup>。本研究探讨抗甲状腺抗体在ICIs治疗晚期恶性肿瘤临床疗效评估的预测价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年7月—2021年7月本院收治的78例恶性肿瘤患者,男44例,女34例;年龄37~76岁,平均(53.24±5.31)岁;体质量指数(BMI)16.12~26.21 kg·m<sup>-2</sup>,平均(23.21±3.12) kg·m<sup>-2</sup>;吸烟12例,饮酒13例;自身免疫性疾病家族史14例,肝病家族史9例。本研究经医院伦理会审批通过。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:1)经组织学或细胞学证实为恶性肿瘤<sup>[7]</sup>,且为III-IV期,参照《免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的PET/CT评价专家共识(2020版)》<sup>[8]</sup>行ICIs治疗;2)根据RESIT评价标准,至少有1个可测量病灶,包括原发灶、转移灶或淋巴结;3)甲

状腺功能正常;4)均接受促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、TPO-Ab、TG-Ab及TR-Ab检查;5)KPS评分60分以上;6)患者均签署知情同意书。排除标准:1)意识不清或精神障碍患者;2)妊娠期或哺乳期女性;3)伴有严重脏器功能障碍者;4)原发性甲状腺相关疾病;5)其他可能影响甲状腺功能的疾病患者。

### 1.3 方法

1.3.1 资料收集 收集患者性别、体质量指数、年龄、自身免疫性疾病家族史、肝病家族史、吸烟、饮酒、糖尿病、高脂血症、有无接受靶向治疗、高血压、肿瘤类型、ICIs种类、淋巴结转移资料。

1.3.2 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>检测 治疗1个周期后,采用放射免疫分析法检测TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>,采用由武汉赛培生物科技有限公司提供的试剂盒,货号分别为SP10791、SP1055、SP10802,按说明书操作,采用电化学发光全自动免疫分析仪(罗氏公司,型号:Cobase 601)进行检测。

1.3.3 抗甲状腺过氧化物抗体、甲状腺球蛋白抗体、甲状腺刺激性免疫球蛋白检测 治疗1个周期后,抽取空腹静脉血4 mL,离心,分离,采用酶联免疫吸附实验检测抗甲状腺过氧化物抗体(TPO-Ab)水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,货号为ml025777;采用化学发光法检测甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、甲状腺刺激性免疫球蛋白(TR-Ab)水平,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,货号分别为ml059945、ml060015。采用美国雅培公司的Abbott AxSYM化学发光免疫分析仪进行检测。

1.3.4 ICIs治疗 患者均接受至少3个周期ICIs。ICIs治疗包括使用PD-1/PD-L1抗体。

### 1.4 疗效评估

采用实体肿瘤疗效评价标准进行评估<sup>[9]</sup>。完全缓解:所有的症状、体征完全消失至少4周;部分缓解:目标病灶最长径缩小≥30%或病灶最大直径和最大垂直径的乘积缩小≥50%,体征完全消失至

少4周、疾病稳定：病情无明显变化至少4周，估计肿瘤大小减少 $< 50\%$ ，疾病进展：有新病变出现，或原有病变估计 $> 25\%$ 。治疗客观有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) 例数 / 总例数  $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行数据分析，计数资料以例 (%) 表示， $\chi^2$  检验；计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示， $t$  检验，采用 Logistic 回归分析治疗 1 个周期后 ICIs 治疗效果的影响因素，绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线以分析治疗 1 个周期后不同指标预测 ICIs 治疗恶性肿瘤临床疗效的效能，以非参数秩和法检验曲线下面积 (AUC) 差异。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ICIs 治疗恶性肿瘤临床疗效结果

在 ICIs 治疗恶性肿瘤 3 个周期后，完全缓解 6 例、部分缓解 42 例、疾病稳定 20 例、疾病进展 10 例，ICIs 治疗客观有效率为 61.53% (48/78)。

### 2.2 ICIs 治疗恶性肿瘤临床患者 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TPO-Ab、TG-Ab 及 TR-Ab 水平比较

治疗 1 个周期后，ICIs 治疗有效患者 FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 水平均低于治疗无效患者 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 ICIs 治疗恶性肿瘤临床患者 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TPO-Ab、TG-Ab 及 TR-Ab 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

因素	治疗无效 ( $n=30$ )	治疗有效 ( $n=48$ )
TSH/ ( $\mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	5.15 $\pm$ 0.92	5.19 $\pm$ 0.95
FT <sub>3</sub> / ( $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	4.66 $\pm$ 0.85	2.56 $\pm$ 0.35 <sup>△△△</sup>
FT <sub>4</sub> / ( $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	15.18 $\pm$ 2.65	15.00 $\pm$ 2.58
TPO-Ab/ ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	180.52 $\pm$ 29.03	165.00 $\pm$ 25.58 <sup>#</sup>
TG-Ab/ ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	53.15 $\pm$ 9.55	41.55 $\pm$ 7.35 <sup>△△△</sup>
TR-Ab/ ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	20.55 $\pm$ 3.21	13.68 $\pm$ 2.48 <sup>△△△</sup>

注：与治疗无效比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ ，<sup>△△△</sup> $P < 0.001$

### 2.3 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 水平与 ICIs 治疗恶性肿瘤临床疗效的关系

ICIs 治疗无效患者女性、自身免疫性疾病家族

史、肝病家族史、吸烟、饮酒、糖尿病、高脂血症、高血压人数、鳞状细胞癌、腺癌、程序性死亡配体 (PD-L1)、淋巴结转移、接受靶向治疗人数占比高于治疗有效患者，治疗无效患者 FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 均高于治疗有效患者，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。经 Logistic 回归分析，结果显示 FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab、淋巴结转移均是 ICIs 治疗恶性肿瘤临床疗效的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 2 组可能影响因素对比 ( $\bar{x} \pm s$ ) 例 (%)

可能因素	治疗无效 ( $n=30$ )	治疗有效 ( $n=48$ )
性别		
男	16 (53.33)	28 (58.33)
女	14 (46.67)	20 (41.67)
体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ ) / ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	24.22 $\pm$ 4.09	22.83 $\pm$ 3.89
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ) / 岁	54.88 $\pm$ 9.85	52.31 $\pm$ 8.25
自身免疫性疾病家族史	4 (13.33)	10 (20.83)
肝病家族史	2 (6.67)	7 (14.58)
吸烟	4 (13.33)	8 (16.67)
饮酒	5 (16.67)	8 (16.67)
糖尿病	9 (30.00)	13 (27.08)
高脂血症	8 (26.67)	12 (25.00)
高血压	9 (30.00)	12 (25.00)
肿瘤类型		
鳞状细胞癌	14 (46.67)	19 (39.58)
腺癌	16 (53.33)	29 (60.42)
ICIs 种类		
PD-L1	15 (50.00)	14 (29.17)
抗程序性死亡受体 1	15 (50.00)	34 (70.83)
淋巴结转移		
有	14 (46.67)	12 (25.00) <sup>#</sup>
无	16 (53.33)	36 (75.00)
有无接受靶向治疗		
有	15 (50.00)	20 (41.67)
无	15 (50.00)	28 (58.33)

注：与无淋巴结转移比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$

表 3 Logistic 多元回归分析

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
FT <sub>3</sub>	0.719	0.206	12.182	0.001	2.052	1.356 ~ 2.749
TPO-Ab ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	1.263	0.257	24.151	$< 0.001$	3.536	2.135 ~ 4.937
TG-Ab ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	0.876	0.214	16.756	$< 0.001$	2.401	1.874 ~ 2.929
TR-Ab ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	1.742	0.325	28.730	$< 0.001$	5.709	3.214 ~ 8.203
淋巴结转移	1.356	0.368	13.578	$< 0.001$	3.881	1.706 ~ 8.828

### 2.4 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab对ICIs治疗恶性肿瘤临床疗效的预测价值

TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab联合预测ICIs治疗恶性肿瘤临床疗效的特异度、AUC均高于单独预测(灵敏度:  $\chi^2 = 4.043, P = 0.009; \chi^2 = 7.680, P = 0.006;$

$\chi^2 = 7.680, P = 0.006; AUC: Z = 5.678, P = 0.009; Z = 1.632, P = 0.002; Z = 2.854, P = 0.003$ ), 灵敏度与单独预测对比差异均无统计学意义( $\chi^2 = 1.364, P = 0.243; \chi^2 = 0.739, P = 0.390; \chi^2 = 0.000, P = 1.000$ ), 见表4, 图1。

表4 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab对ICIs治疗恶性肿瘤临床疗效的预测分析

指标	Cut-off	灵敏度	特异度	AUC	95%CI
TPO-Ab/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	8.79 ng · mL <sup>-1</sup>	80.00% (24/30)	79.17% (38/48)	0.825	0.731 ~ 0.899
TG-Ab/ (ng · mL <sup>-1</sup> )	120.30 ng · mL <sup>-1</sup>	76.66% (23/30)	83.33% (40/48)	0.810	0.709 ~ 0.861
TR-Ab/ (ng · L <sup>-1</sup> )	70.79 ng · L <sup>-1</sup>	73.33% (20/30)	87.50% (42/48)	0.817	0.723 ~ 0.876
联合	—	73.33% (20/30)	91.67% (44/48)	0.965	0.944 ~ 0.991

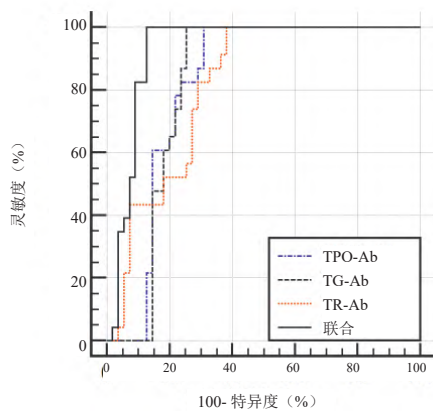


图1 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab对ICIs治疗恶性肿瘤临床疗效的ROC曲线

### 3 讨论

恶性肿瘤是主要由控制细胞生长增殖机制失常而引起的疾病。恶性肿瘤的特点是癌细胞无限制、无止境地增殖, 压迫、侵犯周围组织及器官, 而后通过血液、淋巴道转移至远处组织器官, 进而使人体产生一系列症状, 常表现为消瘦、无力、贫血以及严重的脏器功能受损等, 影响患者的日常生活。近年来, 靶向程序性细胞死亡受体和配体的免疫检查点抑制剂改变了晚期癌症的治疗方式。免疫治疗的进展极大地推动了人类抗肿瘤的历程, 使部分晚期肿瘤患者实现长期生存, 甚至治愈的可能。新型抗肿瘤药物ICIs的应用越来越广泛, 但ICIs治疗期间甲状腺抗体状态是否可能预测ICIs治疗患者的治疗效果尚不清楚。有报道<sup>[10]</sup>指出, ICIs治疗有效率约为51%~63%, 本研究中ICIs客观有效率为61.53%, 与上述报道数据接近, 提示ICIs治疗恶性肿瘤具有一定的临床疗效。本研究进一步探讨抗甲状腺抗体联合检测在ICIs治疗晚期恶性肿瘤临床疗效的相关性, 以期指导临床选择ICIs的治疗优势人

群, 同时观察抗甲状腺抗体在ICIs治疗晚期恶性肿瘤临床疗效评估的预测价值。

本研究结果发现, ICIs治疗有效患者FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab水平均低于治疗无效患者, 提示晚期恶性肿瘤患者的FT<sub>3</sub>、TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab水平较高。临床研究<sup>[11-13]</sup>指出, 晚期恶性肿瘤患者由于自身组织完整性破坏, 血甲状腺素结合抑制物大量渗入血液循环, 通过与甲状腺球蛋白结合, 降低FT<sub>3</sub>水平。TPO-Ab是临床上常用来检查甲状腺疾病病因的一个抗体。研究<sup>[14-16]</sup>发现, TPO-Ab作为桥本甲状腺疾病的标志性抗体, 通过与TPO-Ab受体结合可诱导晚期恶性肿瘤患者内皮细胞凋亡, 引发甲状腺免疫性损伤, 其水平表达上升。血清Tg-Ab水平与甲状腺癌的发生与发展密切相关, 在甲状腺良性结节和甲状腺癌的鉴别诊断中有重要的临床价值<sup>[17]</sup>。研究<sup>[18-19]</sup>指出, 恶性肿瘤患者中TR-Ab水平明显增加, 可作为肿瘤病变的标志。TR-Ab是一种多克隆抗体, 包括甲状腺刺激性抗体和甲状腺刺激阻滞性抗体, TR-Ab在判断晚期恶性肿瘤患者预后方面有着较为广泛地应用。

本研究发现, 抗甲状腺抗体TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab均是ICIs治疗晚期恶性肿瘤临床疗效的影响因素, 提示抗甲状腺抗体TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab与ICIs治疗晚期恶性肿瘤临床疗效有关。血清TPO-Ab、TG-Ab增高, 提示甲状腺功能减退由自身免疫性甲状腺炎所致, TPO-Ab是临床上常用来检查甲状腺疾病病因的一个抗体, 在甲状腺合成过程当中所必需的酶。如果出现甲状腺过氧化物酶抗体, 标志着伴有甲状腺功能损害, 或者潜在损害。研究<sup>[20]</sup>表明, TPO-Ab水平在评估ICIs治疗恶性肿瘤临床疗效的发生中具有重要价值。近年来, TPO-Ab水平高

表示甲状腺功能亢进,是反映甲状腺功能敏感的指标。在肿瘤病变中, TG-Ab 表达水平增加,并且与病情严重程度呈正相关<sup>[21]</sup>。

本研究发现, TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 联合预测 ICIs 治疗晚期恶性肿瘤临床疗效的灵敏度和 AUC 均高于单独预测,特异度则与单独预测相当,提示 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 均对 ICIs 治疗晚期恶性肿瘤临床疗效具有一定的预测价值,联合预测效能高于各指标单独预测效能。联合预测可从不同层面对患者治疗效果进行评估,提高了预测灵敏度,且特异度并未明显削弱。因此,临床上通过联合监测 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab,有助于对 ICIs 治疗晚期恶性肿瘤临床疗效进行早期评估。

综上所述, ICIs 治疗有效患者甲状腺自身抗体 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 水平均下降,且患者 ICIs 治疗有效率为 61.53%,治疗无效患者 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 水平均高于治疗有效患者,甲状腺自身抗体 TPO-Ab、TG-Ab、TR-Ab 联合对 ICIs 治疗晚期恶性肿瘤患者临床疗效预测效能良好,可有效预测恶性肿瘤的发生。

#### 参考文献:

[1] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1):1-11.

[2] 周彤,梁栋,马婷. 梁栋治疗桥本甲状腺炎 [J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(4):760-762.

[3] 顾盼瑾,臧荣发. 检测甲状腺激素及甲状腺自身抗体在亚临床甲减患者中的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(3):461-463.

[4] 刘伟玲,刘伟旗,周少雄. 甲状腺疾病患者血清超氧化物歧化酶,维生素 E 与甲状腺激素的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(6):35-37.

[5] 李光达,马云飞,李晓晓,等. 王笑民教授从中阳外泄理论探讨恶性肿瘤分子靶向治疗的不良反应 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(12):4.

[6] 金红梅,王飞娟. 中西医结合治疗自身免疫性甲状腺炎疗效及对血清标志物,细胞因子水平变化分析 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):245-247.

[7] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南 [M]. 人民卫生出版社, 2014.

[8] 中华医学会核医学分会 PET 学组. 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的 PET/CT 评价专家共识 (2020 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(9):697-705.

[9] 张贺龙. 实体瘤疗效评价标准及演变 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5):839.

[10] 张雪,李大可. 免疫检查点抑制剂的风湿性免疫相关不良反应与治疗 [J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(11):90-95.

[11] 李茂全. 晚期胰腺癌介入治疗临床操作指南 (试行) (第三版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019(4):744-754.

[12] 杨芳,檀增桓,高明. 碘 131 联合胰岛素泵对 2 型糖尿病伴发甲亢患者炎症因子和甲状腺功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(20):161-165.

[13] 张丽侠,李丽,许莉军,等. 原发性甲状旁腺功能亢进症对甲状腺功能和形态的影响 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2019, 12(6):572-577.

[14] 茹平,黄刚. 桥本甲状腺炎患者外周血液 MCP-1 和 CD195 水平检测的临床意义及相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):86-89.

[15] 常永峰,霍云丽. TPOAb 与 TGAb 联合检测及超声对桥本甲状腺炎诊断的影响 [J]. 中国医疗设备, 2021, 41(1):24-31.

[16] 杨雨溪,刘瑞霞,阴赫宏. 左旋甲状腺素治疗妊娠期 TPO-Ab 阴性亚临床甲状腺功能减退症的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(6):64-67.

[17] 张翰月,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.

[18] 陈婧,张亚芬,林祥芳,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及甲状腺球蛋白抗体水平与甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的相关性分析 [J]. 安徽医药, 2019, 23(1):22-25.

[19] 段莉莉,崔静,武新宇,等. 甲状腺乳头状癌甲状腺球蛋白抗体的动态监测及其预后价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(3):146-149.

[20] 徐晔,沈晔. 孕早期甲状腺过氧化物酶抗体阴性亚临床甲状腺功能减退孕妇药物治疗的妊娠结局分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2):233-235.

[21] 王永斌,邓智勇,肖世闻,等. 分化型甲状腺癌术后抑制状态下血清甲状腺球蛋白水平检测的临床诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 36(2):188-191.

(收稿日期: 2021-11-12)