



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250394

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250394

China Journal of General Surgery, 2026, 35(5):1024-1032.

· 文献综述 ·

甲状腺乳头状癌复发风险预测生物标志物的研究进展

杨春艳¹, 牛淞¹, 刘英明¹, 吴罡¹, 丁超¹, 石臣磊¹, 韩艺², 石铁锋¹

(哈尔滨医科大学附属第二医院 1. 甲状腺外科 2. 重症医学科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘 要

甲状腺乳头状癌 (PTC) 是最常见的甲状腺恶性肿瘤, 尽管总体预后较好, 但仍有部分患者在术后出现局部复发或远处转移, 严重影响长期治疗效果与生活质量。传统基于临床病理特征的风险分层体系在个体化复发预测方面存在一定局限, 促使生物标志物逐渐成为精准评估 PTC 复发风险的重要研究方向。近年来, 血清学指标、遗传学标志物、肿瘤微环境相关免疫标志物以及液体活检技术等不断取得进展, 其中 BRAF^{V600E}、TERT 启动子突变、炎症相关指标及循环肿瘤成分等在复发风险评估中展现出较高潜力。同时, 多组学整合与人工智能技术的发展进一步推动了 PTC 复发预测由单一指标向多维动态模型转变。本文围绕 PTC 复发风险预测相关生物标志物的研究现状, 对其作用机制、临床价值及应用局限进行综述, 并结合液体活检、多组学及人工智能等新兴方向, 探讨未来精准风险分层与个体化管理的发展趋势, 以期 PTC 的临床决策与长期随访提供参考。

关键词

甲状腺癌, 乳头状; 复发; 生物标记, 肿瘤; 液体活组织检查; 综述

中图分类号: R736.1

Advances in biomarkers for predicting recurrence risk in papillary thyroid carcinoma

YANG Chunyan¹, NIU Song¹, LIU Yingming¹, WU Gang¹, DING Chao¹, SHI Chenlei¹, HAN Yi², SHI Tiefeng¹

(1. Department of Thyroid Surgery 2. Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid malignancy. Although most patients have a favorable prognosis, a proportion still develop locoregional recurrence or distant metastasis after initial treatment, which adversely affects long-term outcomes and quality of life. Conventional risk stratification systems based on clinicopathological features have limited ability in individualized recurrence prediction, prompting increasing interest in biomarker-based precision assessment. In recent years, substantial advances have been achieved in serological biomarkers, genetic alterations, tumor microenvironment-related immune markers, and liquid biopsy technologies. Among them, BRAF^{V600E} mutation, TERT promoter mutation, inflammation-related indicators, and circulating tumor-derived components have demonstrated promising value in recurrence risk evaluation. Meanwhile,

基金项目: 黑龙江省重点研发计划基金资助项目 (SC2024ZX12C0016)。

收稿日期: 2025-07-12; 修订日期: 2025-12-26。

作者简介: 杨春艳, 哈尔滨医科大学附属第二医院硕士研究生, 主要从事甲状腺癌基础及临床方面的研究。

通信作者: 石铁锋, Email: shitiefeng1970@163.com

the integration of multi-omics approaches and artificial intelligence has further promoted the transition from single-parameter prediction to multidimensional dynamic risk models. This review summarizes the current progress in biomarkers associated with PTC recurrence risk, discusses their underlying mechanisms, clinical applications, and existing limitations, and further explores emerging strategies, including liquid biopsy, multi-omics integration, and artificial intelligence. These advances may facilitate precise risk stratification and individualized management of patients with PTC.

Key words

Thyroid Cancer, Papillary; Recurrence; Biomarkers, Tumor; Liquid Biopsy; Review

CLC number: R736.1

甲状腺恶性肿瘤作为内分泌系统最常见的恶性肿瘤,其全球发病率呈持续上升趋势^[1]。其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最为常见,约占全部甲状腺癌的90%。相较于其他恶性肿瘤,PTC虽具有独特的生物惰性,大多数治疗结局较好,但术后仍有一定比例患者出现局部复发或远处转移,需进行长期随访和管理^[2]。因此,如何早期监测术后复发,对于延长患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)和提高整体预后至关重要。当前,临床已识别出一系列与复发相关的风险因素,主要基于临床病理信息、术前超声特征及术后组织学结果(如年龄、肿瘤大小、腺外侵犯、远处转移以及淋巴结转移状况等^[3-4])。其中,淋巴结转移,尤其是临床诊断的N1b(cN1b)分期,是公认的强预测风险因素,其与高危亚组间存在协同效应,共同增加复发风险^[5]。这些临床与病理因素构成了传统风险分层体系[如美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM分期、美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)风险分层]的基础,但这些指标难以完全捕捉肿瘤生物学异质性,在精准预测个体复发风险方面仍存在局限性。

近年来,随着新型检测技术的成熟,新兴生物标志物不断被发现,并在PTC术前诊断、术后监测及复发预警中逐步凸显其价值。其独特性在于能够补充传统病理特征,实现“临床-病理-分子”多维度风险分层,通过反映肿瘤发生发展的分子机制(如基因突变、信号通路异常、免疫逃逸),可更早期、精准地识别高危患者,指导个体化治疗策略(如手术范围选择、放射性碘治疗决策、靶向药物选择及随访频率调整等)。

1 血清学生物标志物

1.1 甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)

Tg是由甲状腺滤泡细胞合成的大分子糖蛋白,在传统的血清学标志物中,Tg是监测分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)术后复发或病灶持续存在的“金标准”,并且在ATA指南的动态风险分层系统(dynamic risk stratification, DRS)中已经将Tg水平作为可以提示复发风险的依据,推荐术后行促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗下Tg<0.2 ng/mL或刺激后Tg<1.0 ng/mL为“生化无病状态”,其复发风险<1%^[6]。但多项研究显示Tg只在接受全(或近全)甲状腺切除术的患者中显示出相对敏感度和特异度,对于只接受单侧腺叶切除术的低、中危DTC患者,其监测价值仍不明确,检测的实用性存疑^[7]。此外,Tg易受TSH水平、检测方法(如二代免疫测定法与一代的差异)及异嗜性抗体影响,在不同差异因素存在的情况下(如切除范围、是否合并桥本甲状腺炎等),术后定期测量Tg水平对于预测术后复发的价值有限^[8]。

除上述局限性外,Tg的临床应用还面临着一个重大挑战:约20%~30%患者体内存在TgAb,TgAb会干扰Tg的免疫学检测,使其无法真实反映肿瘤负荷,从而丧失了作为可靠标志物的价值^[9]。面对这一困境,研究视角逐渐转向TgAb本身。有关研究表明,全甲状腺切除术后,TgAb会出现明显的下降趋势。Lee等^[10]通过对比34项研究分析发现,TgAb阳性的患者相比TgAb阴性的患者更容易出现中央区淋巴结转移,且复发风险更高。也有研究发现,术后TgAb水平的持续存在或升高趋势也与PTC的复发风险密切相关,其动态变化趋势被证实

可用于评估临床结局^[11]。此外,变异体如糖基化Tg在TgAb阳性患者中可以提供补充信息,但检测技术复杂度高,临床推广受限^[12]。

传统血清学标志物因其获取便捷、创伤性小而广泛应用于PTC临床筛查和疾病监测,是PTC复发预测的常用工具。临床上常用术后监测Tg水平结合颈部超声作为复发的监测手段。然而,Tg的局限性以及TgAb的干扰问题使其普遍存在敏感度和特异度不足的问题,而TgAb的动态监测虽为部分患者提供了替代方案,但其普适性和精确度仍有待提升。

1.2 炎症指标

炎症指标作为甲状腺炎症反应的特异性标志物近年来受到广泛关注。除常规的白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞及血小板计数外,还有由其衍生的复合指标,如中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII),以及血小板相关参数如平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)和血小板体积分布宽度(platelet distribution width, PDW)等,能够更敏锐地反映机体的免疫炎症平衡状态,并与PTC患者的预后表现出强相关性。鉴于外周血单一细胞计数易受多种生理及病理因素的波动影响,其对PTC的预测价值相对局限。相比之下,复合指标在平衡个体差异、综合评估肿瘤微环境(tumor micro environment, TME)方面更具临床意义。研究^[13-14]指出,术前低LMR、高NLR或高PLR与PTC不良病理特征显著相关,往往预示着较差的临床预后。此外,血小板相关指标也在特定亚群中展现出预测潜力,较低的MPV和PDW被认为是合并桥本甲状腺炎的PTC患者的潜在预后标志物^[15]。除血细胞分析外,血清学指标如白蛋白/球蛋白比值(albumin/globulin ratio, A/G)同样具有重要的参考价值。研究^[16]表明,A/G水平与PTC患者的侵袭性病理特征及术后复发密切相关,A/G水平越高,患者的复发风险通常越低。

炎症指标与传统血清学标志物均具备获取便捷、微创等优势,因其可基于常规血常规参数提取,更展现出卓越的成本效益与临床普适性。然而,这些指标在目前的临床应用中仍面临一定的

局限性。首先,相同指标的研究结论并不一致,导致这一现象的主要原因包括样本量不足、术后随访时间较短、统计学方法不一致以及患者年龄增长引起的免疫系统改变等。其次,最佳临界值(cut-off values)的标准化尚存困难。例如,一项多中心研究显示NLR>1.73时复发风险最高^[17],而部分小样本研究则将NLR阈值设定为2.17^[18]。现有研究设定的临界值不统一,导致结果难以横向比较。因此,未来亟须开展大规模、多中心的前瞻性研究,通过严格规范检测时机、剔除全身感染及共存性自身免疫病等混杂因素的干扰,进而确立统一的检测标准与临床评价路径。

2 遗传生物标志物

2.1 BRAF基因

随着分子生物学技术的飞速发展,基因层面的标志物为帮助PTC复发风险分层带来了突破性进展。BRAF原癌基因定位于人类7号染色体,由其编码的B-Raf蛋白是MAPK/ERK信号通路的关键调节因子。BRAF^{V600E}突变可导致该蛋白发生持续活化,引发MAPK信号通路的过度级联反应,从而驱动肿瘤的发生与演进。作为PTC中最常见的遗传学改变,BRAF^{V600E}突变率通常超过80%。临床证据提示,BRAF^{V600E}突变与PTC的高侵袭性表型表现出强相关性,甲状腺腺外侵犯等不良病理特征的发生风险显著增加^[19]。这一现象在柱状细胞型和鞋钉型等少见高侵袭性亚型(突变率达70%~90%)^[20]中尤为凸显。然而,BRAF突变作为独立预后因子的有效性仍是目前临床研究的争议焦点。虽然多数研究证明了突变阳性患者的复发风险显著升高^[21-22],但仍有研究提出了质疑^[23-24],提示该关联的复杂性及潜在的异质性。近年来,研究重心已从单纯的定性检测转向突变等位基因频率(allele frequency, AF)的量化分析。研究发现,AF水平与包膜侵犯、复发风险及其突变密切相关,特别是当AF>28.2%时,对中高危及PTC复发具有显著的预测价值,提示AF有望成为更精细的预后指标^[25]。

在临床转化及应用层面,BRAF基因检测技术已深入整合于术前诊断与术后风险评估。术前阶段,依据ATA指南建议,BRAF^{V600E}检测可作为Bethesda III~IV类穿刺样本的重要补充,其特异度

高达99%,在精准辅助诊断的同时可有效预警复发风险^[6]。术后评估方面,组织样本中的BRAF突变目前被认为是中高危PTC复发的高风险预测因子,进一步证实了其作为独立预后指标的临床地位。

2.2 端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)基因

TERT基因定位于染色体5p15.33,其编码产物负责维持端粒长度的稳定及基因组的完整性,是赋予肿瘤细胞无限增殖潜能的关键机制。TERT的异常激活主要归因于启动子区域的体细胞突变,以C228T和C250T两个热点突变为主。在甲状腺癌中,C228T突变较C250T更为普遍,且二者在发生上呈互斥模式^[26]。大量临床研究证实,TERT启动子突变是甲状腺癌侵袭性生物学行为的标志,与晚期TNM分期、甲状腺腺外侵犯、淋巴结转移、远处转移及肿瘤复发高度相关^[27]。在预后评估方面,该突变被确认是预测患者DFS缩短的独立危险因素^[28]。尤为关键的是,当TERT启动子突变与BRAF^{V600E}突变共存时,表现出显著的“协同致癌效应”,双基因突变型肿瘤具有更强的侵袭性,其联合检测能显著提升风险预测模型的准确度,为PTC的个体化治疗和精准预后评估提供了核心依据^[29]。

ATA指南虽未将TERT启动子突变明确写入常规术前检测推荐,但其在术后风险精细分层和后续管理中的价值已被广泛认可。值得一提的是,术后基于组织学的检测结果,TERT启动子突变(特别是合并共突变)是预测放射性碘治疗抵抗的标志物,为术后精准治疗和随访强度提供了指导。然而,由于TERT启动子突变在DTC中的总体发生率相对较低,且单独检测敏感度不足,未来临床应用的主流方向将是与BRAF等其他标志物进行联合检测。

2.3 RAS基因

RAS基因家族(包括NRAS、HRAS、KRAS三个亚型)的突变是甲状腺癌中常见的遗传学事件,在PTC的滤泡亚型(follicular variant PTC, FVPTC)及滤泡性变异中表现出较高的发生率。作为MAPK/ERK与PI3K-Akt两条关键信号通路的交汇点,RAS基因的激活型突变可同步驱动这两条通路,从而协同促进肿瘤细胞的异常增殖。尽管部分研究提示RAS基因突变可能与PTC的侵袭性生

物学行为及疾病进展相关,并可能导致术后复发风险升高^[30],但这一观点目前在学术界仍存争议,尚缺乏大规模、高质量的循证医学证据予以确证。在临床实践中,RAS基因突变的检测主要应用于术前细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)样本的辅助诊断。RAS阳性通常提示滤泡型PTC或滤泡性肿瘤的可能性,这一分子特征常需结合术中冷冻切片病理结果,以辅助外科医生制定更为精准的手术策略。

2.4 其他

遗传标志物是PTC复发风险评估最具潜力的分子指标,其与肿瘤侵袭性生物学行为的关联已被广泛证实。除上述核心驱动基因外,Sanjari等^[31]通过对77例PTC患者进行回顾性分析发现,cyclin D1和c-Myc基因表达与PTC复发、转移及疾病进展呈正相关,且二者的表达水平与放射性碘剂量有直接关联。Guo等^[32]通过研究肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)与PTC预后的影响,发现了四个TMB相关的差异基因(IL37、SLC5A5、NR4A3和ODF3L1)与预后高度相关。

基因层面标志物的发现,特别是BRAF^{V600E}和TERT启动子突变及其协同效应,极大地增强了对肿瘤侵袭性的认知,将风险预测提升至分子水平。尽管临床价值显著,但其普及仍面临重重挑战。首先,组织活检的侵入性限制了其动态监测价值。其次,在检测技术层面,传统ARMS-PCR技术虽灵敏度较高,但难以全面覆盖罕见突变位点;而二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术虽支持多基因联合检测,但较高的检测成本及FNA样本量不足导致的检测失败率使临床应用受限。此外,由于肿瘤的异质性,穿刺活检仍存在约10%的假阴性风险。更为重要的是,原发灶与淋巴结转移灶的突变一致性并非百分之百,转移灶中常伴有突变丢失或新发突变(如RAS)的产生。因此,仅依赖原发灶或单次穿刺结果,可能低估疾病的进展风险。

3 TME与免疫标志物

TME中的免疫抑制细胞和分子在PTC的进展和复发中扮演重要角色,可通过多重免疫荧光(multiplex immunofluorescence, mIF)技术同时检测。调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)、髓源

性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 等免疫抑制细胞通过多种机制抑制抗肿瘤免疫反应。研究^[33]显示, CD163⁺巨噬细胞浸润到原发肿瘤中独立预测了晚期 PTC 患者的疾病复发, 并与术前低 LMR 和循环单核细胞密切相关。Zhang 等^[34]采用多组学分析方法发现 CD36⁺巨噬细胞募集到癌前区域与 PTC 的不良预后密切相关, 肿瘤浸润 CD36⁺巨噬细胞的存在被确定为复发的危险因素。除此之外, 部分免疫分子在 PTC 中的表达及其临床意义逐渐受到关注, 其阳性表达可能与更具侵袭性的肿瘤行为及获得性免疫耐药相关。其中, 程序性死亡配体 1 (PD-L1) 作为关键的免疫检查点蛋白, 能通过介导肿瘤免疫逃逸显著促进肿瘤的侵袭与转移, 是评估 PTC 复发风险的重要生物标志物。一项纳入 18 项研究的 Meta 分析^[35]证实, PD-L1 的高表达与患者 DFS 缩短、BRAF^{V600E} 突变以及肿瘤复发风险增加具有显著相关性。与此同时, 研究^[36]发现 PD-L1 与 B7-H3 的联合检测对于识别高危甲状腺癌具有重要的预后评估价值, 两者亦被认为是 PTC 潜在的免疫治疗新靶点。

鉴于免疫系统与肿瘤进展之间复杂的动态交互作用, 组织样本分析目前仍是评估 TME 的“金标准”。利用免疫组化技术的多项研究已经识别出一系列与 PTC 复发风险高度相关的新兴生物标志物, 如: 细胞维甲酸结合蛋白 2 (CRABP2)^[37]、模块化钙结合蛋白 2 (cellular retinoic acid-binding protein 2, SMOC2)^[38]、细胞角质样蛋白 19 (cytokeratin 19, CK-19)、Ki-67 免疫表达^[39]、嗜丁酸蛋白样蛋白 9 (butyrophilin-like protein, 9BTNL9)^[40]、动力蛋白 2 (dynamin 2, DNM2)^[41]、肿瘤 AKIP1^[42]等。上述标志物的发现与分子检测形成互补, 为疾病的精准分型和个体化治疗提供了多维度依据, 可用于 PTC 患者术后复发风险的分层管理。例如, 基于 CK-19 和 Ki-67 的表达水平, 可以识别出高风险患者, 从而制定更密集的随访计划和辅助治疗方案^[39]。此外, 将免疫组化标志物与临床因素整合, 有助于构建个性化的复发风险预测模型, 优化治疗策略。即便如此, 标准化的缺乏依然是限制其临床转化的主要障碍。不同研究采用的抗体、检测方法和判读标准存在差异, 导致结果的可比性较差。未来需要建立统一的检测标准和质量控

制体系, 并通过大样本多中心研究验证标志物的预测价值。

4 液体活检

恶性肿瘤具有高度的时空异质性与动态演进特征, 其早期诊断、疗效监测及预后评估一直是临床实践中的核心难题。传统血清标志物因敏感性与特异性不足, 难以满足早期监测需求。而组织活检作为侵入性操作, 存在取样局限、重复性差及无法动态反映肿瘤异质性的固有缺陷。为了突破上述局限, 液体活检作为一种革命性的非侵入性检测技术应运而生, 该技术主要通过捕获并分析血液、尿液等体液中的循环生物标志物[如循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTC)、循环肿瘤 DNA (circulating-tumor DNA, ctDNA)、外泌体等]^[43], 实现对肿瘤生物学行为的实时动态监测。相较于传统手段, 液体活检凭借微创性、可重复性及克服样本异质性的优势, 为肿瘤早期筛查、精准诊断、治疗优化及预后判断提供了全新的信息维度。

4.1 CTC

CTC 是指从肿瘤原发灶或转移灶脱落进入血液循环的肿瘤细胞, 是肿瘤远处转移的关键媒介, 与转移和复发风险密切相关。早在 1998 年即有研究通过检测外周血肿瘤来源 mRNA 探索 CTC/循环肿瘤成分的概念^[44], 此后 Ehlers 等^[45]进一步证实, 甲状腺癌患者 CTC 数量与肿瘤 T 分期呈正相关。Qiu 等^[46]进一步证实 DTC 患者的 CTC ≥ 5 个与远处转移显著相关, 且 CTC ≥ 7 个的患者对 ¹³¹I 治疗反应较差。这些研究提示 CTC 在 PTC 风险分层与预后预测中的潜在价值。尽管现有研究存在样本量小、随访时间有限等局限性, 但其结果支持 CTC 评估可能通过优化风险分层、指导治疗选择, 最终改善患者预后。

4.2 ctDNA

ctDNA 是肿瘤细胞通过坏死、凋亡或主动分泌释放至体液的 DNA 片段, 携带来自肿瘤细胞的基因突变、拷贝数变异及甲基化等遗传特征, 被认为是极具潜力的癌症诊断标志物。研究^[47]表明, PTC 患者血液 ctDNA 中可检测到 BRAF^{V600E} 突变, 提示其作为诊断标志物的可能性。此外, ctDNA 甲基化的肿瘤特异性改变为复发监测提供了新思路,

Zane 等^[48]发现, MGMT、SLC5A8 和 SLC26A4 等特定基因的高甲基化水平与甲状腺癌复发显著相关, 进一步证实了 ctDNA 的诊断与监测潜力。然而, ctDNA 在外周血中含量低、稳定性差且易降解, 检测方法的差异导致研究结论存在争议, 目前其临床应用仍受限于技术瓶颈。

4.3 外泌体

外泌体是一种由细胞分泌的纳米级囊泡, 内含蛋白质、核酸等生物活性物质, 可作为细胞间通讯的“信使”, 在 TME 调控中发挥关键作用。因其在生物流体中的广泛分布及多组分分析潜力, 外泌体已成为液体活检的重要研究对象。多项研究聚焦外泌体中微小 RNA (miRNA) 与 PTC 复发的关联: Jee 等^[49]发现, PTC 外泌体中 miR-146b 和 miR-222 高表达, 通过调控增殖相关通路参与复发过程; Wen 等^[50]则证实, 血清外泌体 miR-29a 高表达的 PTC 患者总生存期及无复发生存期显著延长, 提示其可作为预后评估标志物。此外, 最新研究发现尿外泌体 Tg 水平升高可能提示 PTC 复发, 为非侵入性监测提供了新方向^[51]。

尽管液体活检前景广阔, 其临床应用仍面临多重挑战。技术标准化方面, 样本采集、处理、标志物分离及检测流程的不统一可能导致结果偏差。敏感度与特异度方面, PTC 患者肿瘤负荷通常较低, 早期或微小残留病灶的检测仍是技术难点。此外, 还涉及成本效益考量。未来研究需聚焦在多个方面, 首先是技术革新, 应致力于开发高灵敏度检测平台。其次在临床验证方面, 需通过大规模队列研究明确其在 PTC 风险分层与动态监测中的应用价值。随着技术成熟与研究深入, 液体活检有望成为 PTC 诊疗体系的重要组成部分, 推动实现从“静态病理”到“动态监测”的精准医疗跨越。

5 整合组学与人工智能

随着 PTC 复发预测研究的不断深入, 其评价体系已从单一的临床病理特征或孤立分子, 演进为涵盖液体活检、基因特征及影像组学的多维信息矩阵。这种复杂度的提升, 要求研究范式必须实现从单参数模型向多参数系统模型的深刻转变。通过整合临床病理数据、多模态影像信息与深层分子组学特征, 研究者得以构建起多维度的预测

模型, 为从系统生物学角度解析肿瘤的动态演化提供了全新视野。为克服多组学数据中常见的“维度灾难”(即高维度数据与相对小样本量之间的矛盾), 机器学习与深度学习已成为核心分析工具。这些算法凭借较强的非线性拟合能力, 能够从海量异构数据中高效捕捉单一分析方法难以发现的跨组学关联, 显著提升了生物标志物发现的准确率。

目前, 多项整合研究已展示出卓越的临床潜力。例如: 通过融合超声影像、临床指标及基因表达数据的多模态深度学习模型, 其预测复发的曲线下面积可达 0.91, 敏感度高达 85%^[52]; 基于随机森林算法构建的集成影像组学与临床病理因素的列线图模型, 在独立验证集中的一致性指数 (C-index) 达 0.82^[53]。

尽管多维度预测模型前景广阔, 但迈向临床常规应用仍面临重重挑战。首先, 跨平台数据的异构性增加了标准化整合与分析的难度。其次, 检测流程与质控标准的不统一, 限制了研究结果的可比性与重复性。最后, 多数标志物尚处于初步研究阶段, 其真实效能亟待在多中心、大样本前瞻性队列中进一步验证。

PTC 复发风险预测正处在一个由传统临床病理指标向多维度生物标志物深度融合的变革时期。从经典的血清学指标 (如 Tg/TgAb) 到精细化的基因突变与免疫组化分析, 再到前沿的液体活检与多组学整合策略, 这一演进过程不仅揭示了精准医学的宏伟蓝图, 也对临床决策支持系统提出了更高要求。然而, 从研究突破到临床常规应用的“最后一公里”依然充满挑战。其中, 标准化体系的匮乏是制约新兴生物标志物临床转化的核心瓶颈。样本采集规范、检测技术路径及生物信息学分析标准的差异, 共同削弱了研究结果的可比性与临床价值。此外, 技术可及性的地区差异以及大规模前瞻性验证的高额成本亦不容忽视。

为此, 未来研究应聚焦于以下方向: 首先, 推动建立统一的生物标志物检测与判读标准, 特别是针对液体活检等高敏感技术制定操作规范; 同时, 强化循证医学证据, 发起大规模、多中心的前瞻性临床试验, 严谨验证多组学模型在真实临床场景下的预测效力; 此外, 通过技术创新优化经济成本并提升检测敏感度, 克服技术可及性障碍。综上所述, 随着标准化体系的完善与多学

科研的深入, 基于生物标志物的 PTC 复发风险精准识别技术将推动基础研究走向临床转化, 为全球数百万名患者的预后改善与生存质量提升带来根本性变革。未来, 基于多维生物标志物与人工智能驱动的动态风险评估体系, 有望推动 PTC 管理模式由经验性随访向精准化、个体化和实时动态监测转变。

作者贡献声明: 杨春艳负责文献检索与论文撰写; 牛淞、刘英明、吴罡负责文献回顾; 丁超、石臣磊、韩艺负责论文内容细节修订与语言润色; 石铁锋负责研究设计, 写作指导, 论文审阅及修改。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Gong Y, Jiang Q, Zhai M, et al. Thyroid cancer trends in China and its comparative analysis with G20 countries: Projections for 2020–2040[J]. *J Glob Health*, 2024, 14: 04131. doi: 10.7189/jogh.14.04131.
- [2] Liu J, Duan Y, Wang Y, et al. Novel prediction nomogram model for recurrent/persistent disease versus the American Thyroid Association recurrence risk stratification in patients with N1b papillary thyroid cancer: a retrospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1):1271. doi:10.1186/s12885-025-14742-4.
- [3] Nieto HR, Thornton CEM, Brookes K, et al. Recurrence of papillary thyroid cancer: a systematic appraisal of risk factors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5): 1392–1406. doi: 10.1210/clinem/dgab836.
- [4] Hakim Tawil JA, Rojas MF, Santivañez JJ, et al. Prognostic factors for recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Ear Nose Throat J*, 2025, 104(11): 707–714. doi: 10.1177/01455613231158792.
- [5] Xian K, Xu S, Huang H, et al. Synergy of nodal factors in predicting recurrence after treatment of N1b papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(12):3137–3145. doi:10.1210/clinem/dgae329.
- [6] Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American thyroid association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2025, 35(8):841–985. doi: 10.1177/10507256251363120.
- [7] Tourani SS, Fleming B, Gundara J. Value of thyroglobulin post hemithyroidectomy for cancer: a literature review[J]. *ANZ J Surg*, 2021, 91(4):724–729. doi:10.1111/ans.16459.
- [8] Ritter A, Mizrahi A, Bachar G, et al. Detecting recurrence following lobectomy for thyroid cancer: role of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): dgaa152. doi:10.1210/clinem/dgaa152.
- [9] Zhao YH, Mu ZZ, Liang DQ, et al. Prognostic value of postoperative anti-thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15:1354426. doi:10.3389/fendo.2024.1354426.
- [10] Lee ZJO, Eslick GD, Ediramanne S. Investigating antithyroglobulin antibody as a prognostic marker for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review[J]. *Thyroid*, 2020, 30(11): 1601–1612. doi:10.1089/thy.2019.0368.
- [11] Liu Q, Yin M, Li G. Antithyroglobulin antibody variation during follow-up has a good prognostic value for preoperative antithyroglobulin antibody-positive differentiated thyroid cancer patients: a retrospective study in southwest China[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 774275. doi: 10.3389/fendo.2021.774275.
- [12] Nishihara E, Hobo Y, Miyauchi A, et al. Serum thyroglobulin evaluation on LC-MS/MS and immunoassay in TgAb-positive patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(1):e210041. doi: 10.1530/ETJ-21-0041.
- [13] Yokota M, Katoh H, Nishimiya H, et al. Lymphocyte-monocyte ratio significantly predicts recurrence in papillary thyroid cancer[J]. *J Surg Res*, 2020, 246:535–543. doi:10.1016/j.jss.2019.09.034.
- [14] Chen W, Wei T, Li Z, et al. Association of the preoperative inflammation-based scores with TNM stage and recurrence in patients with papillary thyroid carcinoma: a retrospective, multicenter analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 1809–1818. doi:10.2147/CMAR.S239296.
- [15] Wen W, Wu P, Li J, et al. Predictive values of the selected inflammatory index in elderly patients with papillary thyroid cancer[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):261. doi:10.1186/s12967-018-1636-y.
- [16] Huang Y, Liu Y, Mo G, et al. Inflammation Markers Have Important Value in Predicting Relapse in Patients with papillary thyroid carcinoma: a Long-Term Follow-Up Retrospective Study[J]. *Cancer Control*, 2022, 29: 10732748221115236. doi: 10.1177/10732748221115236.
- [17] Yildiz EO, İçsen K, Kaya F, et al. Evaluation of the correlation of neutrophil/lymphocyte ratio with prognostic classification systems in papillary thyroid carcinoma patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(5):e37210. doi:10.1097/MD.00000000000037210.
- [18] Jaleel H, Saldanha P. A study of tumour infiltrating lymphocytes and neutrophil to lymphocyte ratio in papillary carcinoma thyroid[J]. *Int J Res Med Sci*, 2023, 11(4): 1262–1267. doi:

- 10.18203/2320-6012.ijrms20230872.
- [19] 文兵兵,唐宇凡,周柏全,等.分化型甲状腺癌的关键基因突变、分子诊断及靶向治疗研究进展[J].中国普通外科杂志,2025,34(11):2442-2453. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250273.
- Wen BB, Tang YF, Zhou BQ, et al. Research progress on key gene mutations, molecular diagnosis, and targeted therapy in differentiated thyroid carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(11): 2442-2453. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.250273.
- [20] 田文,阳泽龙.甲状腺癌精准诊疗现状及展望[J].中国普通外科杂志,2025,34(11):2318-2325. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250415.
- Tian W, Yang ZL. Current status and future perspectives of precision medicine in thyroid cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(11): 2318-2325. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.250415.
- [21] Chen Y, Sadow PM, Suh H, et al. BRAF(V600E) is correlated with recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review, multi-institutional primary data analysis, and meta-analysis[J]. Thyroid, 2016, 26(2): 248-255. doi: 10.1089/thy.2015.0391.
- [22] Enumah S, Fingeret A, Parangi S, et al. BRAF(V600E) mutation is associated with an increased risk of papillary thyroid cancer recurrence[J]. World J Surg, 2020, 44(8):2685-2691. doi:10.1007/s00268-020-05521-2.
- [23] Henke LE, Pfeifer JD, Ma C, et al. BRAF mutation is not predictive of long-term outcome in papillary thyroid carcinoma[J]. Cancer Med, 2015, 4(6):791-799. doi:10.1002/cam4.417.
- [24] Lin AJ, Samson P, DeWees T, et al. A molecular approach combined with American Thyroid Association classification better stratifies recurrence risk of classic histology papillary thyroid cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(1): 437-446. doi: 10.1002/cam4.1857.
- [25] Huang J, Wang J, Xv J, et al. Genetic alterations and allele frequency of BRAF V600E and TERT mutation in papillary thyroid carcinoma with intermediate-to-high recurrence risk: a retrospective study[J]. Clin Exp Med, 2024, 24(1):76. doi:10.1007/s10238-024-01320-4.
- [26] Oishi N, Kondo T, Ebina A, et al. Molecular alterations of coexisting thyroid papillary carcinoma and anaplastic carcinoma: identification of TERT mutation as an independent risk factor for transformation[J]. Mod Pathol, 2017, 30(11): 1527-1537. doi: 10.1038/modpathol.2017.75.
- [27] Yang J, Gong Y, Yan S, et al. Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2020, 67(1):44-57. doi:10.1007/s12020-019-02117-2.
- [28] Kim TH, Ki CS, Kim HS, et al. Refining dynamic risk stratification and prognostic groups for differentiated thyroid cancer with TERT promoter mutations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(5): 1757-1764. doi:10.1210/jc.2016-3434.
- [29] Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(2): 202-208. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3288.
- [30] Bikas A, Ahmadi S, Pappa T, et al. Additional oncogenic alterations in RAS-driven differentiated thyroid cancers associate with worse clinicopathologic outcomes[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(14): 2678-2685. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-0278.
- [31] Sanjari M, Kordestani Z, Safavi M, et al. Enhanced expression of Cyclin D1 and C-myc, a prognostic factor and possible mechanism for recurrence of papillary thyroid carcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10: 5100. doi:10.1038/s41598-020-61985-1.
- [32] Guo M, Chen Z, Li Y, et al. Tumor mutation burden predicts relapse in papillary thyroid carcinoma with changes in genes and immune microenvironment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:674616. doi:10.3389/fendo.2021.674616.
- [33] Katoh H, Okamoto R, Yokota M, et al. CD163⁺ tumor-associated macrophage recruitment predicts papillary thyroid cancer recurrence[J]. J Surg Res, 2024, 303: 532-544. doi: 10.1016/j.jss.2024.09.035.
- [34] Zhang X, Guo L, Tian W, et al. CD36⁺ proinflammatory macrophages interact with ZCCHC12⁺ tumor cells in papillary thyroid cancer promoting tumor progression and recurrence[J]. Cancer Immunol Res, 2024, 12(11):1621-1639. doi:10.1158/2326-6066.CIR-23-1047.
- [35] Girolami I, Pantanowitz L, Mete O, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is a potential biomarker of disease-free survival in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis of PD-L1 immunoexpression in follicular epithelial derived thyroid carcinoma[J]. Endocr Pathol, 2020, 31(3): 291-300. doi: 10.1007/s12022-020-09630-5.
- [36] Zhu X, Hu C, Zhang Z, et al. PD-L1 and B7-H3 are effective prognostic factors and potential therapeutic targets for high-risk thyroid cancer[J]. Endocr Pathol, 2024, 35(3): 230-244. doi: 10.1007/s12022-024-09822-3.
- [37] Liu CL, Hsu YC, Kuo CY, et al. CRABP2 is associated with thyroid cancer recurrence and promotes invasion via the integrin/FAK/AKT pathway[J]. Endocrinology, 2022, 163(12):bqac171. doi: 10.1210/endo/bqac171.
- [38] Kim HS, Choi JH, Lee JY, et al. Downregulation of SMOC2

- expression in papillary thyroid carcinoma and its prognostic significance[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4853. doi: 10.1038/s41598-020-61828-z.
- [39] Viana AOR, Gonçalves Filho J, Francisco ALN, et al. Ki-67 and CK-19 are predictors of locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2020, 40(3): 190-197. doi:10.14639/0392-100X-N0311.
- [40] Zhang L, Yu S, Hong S, et al. Comprehensive analysis of BTNL9 as a prognostic biomarker correlated with immune infiltrations in thyroid cancer[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 234. doi: 10.1186/s12920-023-01676-8.
- [41] Ren N, Tian Z, Sun H, et al. Dynamin 2 is correlated with recurrence and poor prognosis of papillary thyroid cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e924590. doi:10.12659/MSM.924590.
- [42] Zhang L, Tao H, Ke K, et al. A-kinase interacting protein 1 as a potential biomarker of advanced tumor features and increased recurrence risk in papillary thyroid carcinoma patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(10):e23452. doi:10.1002/jcla.23452.
- [43] Romano C, Martorana F, Pennisi MS, et al. Opportunities and challenges of liquid biopsy in thyroid cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7707. doi:10.3390/ijms22147707.
- [44] Ringel MD, Ladenson PW, Levine MA. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(12): 4435-4442. doi: 10.1210/jcem.83.12.5346.
- [45] Ehlers M, Allelein S, Schwarz F, et al. Increased numbers of circulating tumor cells in thyroid cancer patients[J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(8):602-608. doi:10.1055/a-0651-4913.
- [46] Qiu ZL, Wei WJ, Sun ZK, et al. Circulating tumor cells correlate with clinicopathological features and outcomes in differentiated thyroid cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2):718-730. doi: 10.1159/000491898.
- [47] Cradic KW, Milosevic D, Rosenberg AM, et al. Mutant BRAF (T1799A) can be detected in the blood of papillary thyroid carcinoma patients and correlates with disease status[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12):5001-5009. doi:10.1210/jc.2009-1349.
- [48] Zane M, Agostini M, Enzo MV, et al. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAF(V600E): a non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(8): 723-730. doi: 10.1016/j.biopha.2013.06.007.
- [49] Lee JC, Zhao JT, Gundara J, et al. Papillary thyroid cancer-derived exosomes contain miRNA-146b and miRNA-222[J]. *J Surg Res*, 2015, 196(1):39-48. doi:10.1016/j.jss.2015.02.027.
- [50] Wen Q, Wang Y, Li X, et al. Decreased serum exosomal miR-29a expression and its clinical significance in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(1):e23560. doi:10.1002/jcla.23560.
- [51] Wang CY, Shih SR, Chen KY, et al. Long-term changes of urinary exosomal peptide levels after thyroidectomy in patients with thyroid cancer: a prospective observational study[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19:4667-4677. doi:10.2147/IJN.S458931.
- [52] Lee DH, Choi JW, Kim GH, et al. Application of a novel multimodal-based deep learning model for the prediction of papillary thyroid carcinoma recurrence[J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17: 6585-6594. doi:10.2147/IJGM.S486189.
- [53] Zhou B, Liu J, Yang Y, et al. Ultrasound-based nomogram to predict the recurrence in papillary thyroid carcinoma using machine learning[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 810. doi: 10.1186/s12885-024-12546-6.
- (本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 杨春艳, 牛淞, 刘英明, 等. 甲状腺乳头状癌复发风险预测生物标志物的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(5): 1024-1032. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250394

Cite this article as: Yang C Y, Niu S, Liu Y M, et al. Advances in biomarkers for predicting recurrence risk in papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(5):1024-1032. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250394