

·综述·

甲状腺球蛋白和甲状腺球蛋白抗体在分化型甲状腺癌诊治中的价值

高刘艳 李素平

川北医学院附属医院核医学科, 南充 637000

通信作者: 李素平, Email: suping7273@163.com

【摘要】 分化型甲状腺癌(DTC)是内分泌系统最常见的恶性肿瘤之一,且发病率逐年上升,目前其治疗手段主要是手术切除+¹³¹I核素治疗+促甲状腺激素抑制治疗。血清甲状腺球蛋白(Tg)是DTC的特异性肿瘤标志物,可为DTC的诊治、转移与复发的预测、疗效的评估提供依据。甲状腺球蛋白抗体(TgAb)的存在可影响Tg的测定。因此,笔者对Tg和TgAb在DTC诊治中的价值进行综述。

【关键词】 甲状腺球蛋白; 甲状腺球蛋白抗体; 分化型甲状腺癌

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201812053-00009](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201812053-00009)

The value of thyroglobulin and thyroglobulin antibody in the diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma

Gao Liuyan, Li Suping

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Li Suping, Email: suping7273@163.com

【Abstract】 Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is one of the most common malignant tumors of the endocrine system, and its incidence is increasing annually. At present, treatment methods for DTC primarily include surgical resection + ¹³¹I treatment + thyroid-stimulating hormone inhibition therapy. Serum thyroglobulin (Tg), as a specific tumor marker for DTC, can provide a basis for diagnosis and treatment of DTC, the prediction of its metastasis and recurrence, and the evaluation of treatment efficacy. The presence of Tg antibody (TgAb) may affect the determination of Tg. Therefore, this study reviews the role of serum Tg and TgAb in the diagnosis and treatment of DTC.

【Key words】 Thyroglobulin; Thyroglobulin antibody; Differentiated thyroid cancer

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201812053-00009](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201812053-00009)

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤之一,占头颈部恶性肿瘤的5%~11%^[1],在女性恶性肿瘤中位居第6位^[2]。近年来甲状腺癌的发病率在发达国家显著升高^[3]。甲状腺癌的病理类型主要为来源于甲状腺滤泡上皮细胞的DTC、未分化型甲状腺癌和来源于甲状腺滤泡旁细胞的髓样癌,其中DTC约占95%,包括乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)及含有乳头状和滤泡状成分的混合癌。目前国内外推荐的DTC治疗方法为手术切

除+¹³¹I核素治疗+TSH抑制治疗。DTC单纯手术切除后,复发率较高,约12%~19%发生远处转移,6%~21%出现局部复发,且复发多发生在术后5年内,少数患者在5年之后^[4]。

目前血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)和¹³¹I全身扫描是DTC术后重要的随访指标,其中血清Tg水平的变化情况为术前是否发生初始远处转移提供理论参考,为术后是否存在残留甲状腺、转移灶或复发灶提供理论依据,血清甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)的存在可影响Tg

的检测。因此,笔者主要综述血清 Tg 和 TgAb 在 DTC 诊治中的意义。

1 血清 Tg 和 TgAb 概述

1.1 血清 Tg 概述

血清 Tg 是由甲状腺滤泡上皮细胞和 DTC 细胞分泌产生并受 TSH 调节的一种糖蛋白,是 T₄ 在体内合成的前体蛋白,其生物学作用是促进 T₄ 的碘化合成及储存^[5]。正常情况下 Tg 在滤泡细胞内循环,仅有微量溢出至血液中,其正常值为 5~40 μg/L。

1.2 血清 TgAb 概述

血清 TgAb 是血清 Tg 产生的抗体,是一类 G 类免疫球蛋白,是甲状腺自身免疫的特异性标志物。其可与 Tg 和 K 细胞结合,通过 Fc 受体与结合抗体之间相互作用激活自然杀伤细胞而攻击靶细胞,导致甲状腺细胞破坏。血清 Tg 的测定受血清 TgAb 的影响,当甲状腺内 TgAb 累积至一定浓度时,会刺激 Tg 分解增加,也可导致其他与 Tg 无关的蛋白发生水解,从而导致全身性的蛋白分解作用增强和组织损害^[6-7]。TgAb 的正常值为 0~115 kU/L^[8]。

1.3 血清 Tg 的测定及影响因素

影响血清 Tg 浓度的主要因素有甲状腺大小、甲状腺损害(如活检、外伤、出血、放射线损伤及炎症等)和一些激素的影响,如 TSH、人绒毛膜促性腺激素和 TSH 受体抗体^[9]。

影响血清 Tg 浓度测定的主要指标为 TgAb,当 TgAb 阳性时,可导致 Tg 结果偏低或偏高。其次为测量方法,如放射免疫法和免疫放射法,采用免疫放射法测定的 Tg 值容易偏低,引起假阴性;采用放射免疫法测定的 Tg 值容易偏高,引起假阳性,现在多采用发光免疫法进行测定^[10]。

2 血清 Tg 水平在 DTC 诊治中的临床意义

2.1 血清 Tg 水平在 DTC 术前的临床意义

DTC 细胞可分泌 Tg 并释放入血液,其水平高低可提示肿瘤细胞的分化程度和分泌 Tg 的能力。但多种甲状腺疾病均可引起血清 Tg 水平的升高^[11],如甲亢、甲状腺炎和甲状腺癌等。因此,术前血清 Tg 水平不能作为甲状腺恶性疾病诊断的独立因素。Lee 等^[12]回顾性分析 164 例细胞学检查结果不确定的甲状腺结节但行甲状腺手术的患者,通过对

患者的确诊年龄、性别、术前生化指标(Tg、TgAb、FT₄ 和 TSH)、超声及病理结果等进行统计分析,结果显示,术前 Tg 高水平且超声为低回声结节的年轻男性患恶性肿瘤的可能性更大;Tg≥187.5 ng/mL 时,诊断恶性肿瘤的灵敏度为 54.8%、特异度为 90.1%(AUC 为 0.748, P<0.001);尤其是结节直径>1.7 cm、Tg>70 ng/mL 时提示结节为恶性的可能性更大(95%CI: 1.115~9.450, P=0.038 时,优势比为 3.245)。因此,术前血清 Tg 水平可作为鉴别诊断甲状腺良恶性结节的有效预测指标。

Petric 等^[13]回顾性分析了 244 例细胞学检查不能确定良恶性的滤泡状瘤和嗜酸性细胞瘤且行甲状腺切除的患者,患者术前 Tg 阳性、TgAb 阴性且结节≤2 cm,结果显示,患者的性别和 Tg≥80 ng/mL 可以作为恶性滤泡状瘤和嗜酸性细胞瘤的独立预测因子。

2.2 血清 Tg 水平在 DTC 术后¹³¹I 治疗前的临床意义

DTC 患者甲状腺全切或次全切后, Tg 阳性可维持数周至数月的时间,此期间内检测血清 Tg 水平可能存在假阳性,但多数 DTC 患者术后 3~4 周时 Tg 水平会降到最低,因此建议术后 3~6 周进行血清 Tg 水平的检测。若 Tg 水平随时间延长持续升高,这提示有残留的甲状腺组织或肿瘤残留组织^[14]。

2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》^[15]中提出: DTC 术后无论是 TSH 抑制状态(即术后服用 T₄ 使得 TSH 水平<30 mIU/L)下血清 Tg(non-stimulated thyroglobulin, ns-Tg)水平或 TSH 刺激状态(即在术后未服或停用 T₄ 使 TSH 水平升至 30 mIU/L 以上)下血清 Tg(stimulated preablation thyroglobulin, ps-Tg)水平都有助于评估术后疾病的持续状态和残留甲状腺组织的情况,并可预测肿瘤复发和转移灶的可能^[16]。目前 ns-Tg 无病生存的临界值公认为 1 ng/mL。无论 ps-Tg 或 ns-Tg 为阴性或浓度极低均提示手术切除彻底、预后较好,对无明显淋巴结及远处转移的患者无需进行¹³¹I 清甲治疗,每隔 3~6 个月定期复查;术后 6 个月内 ns-Tg<0.5 ng/mL 可保证无残留功能性甲状腺组织,相反即有残留病灶,这提示需行¹³¹I 清甲治疗^[17];高危患者 ns-Tg<1 ng/mL(不排除有远处摄碘转移灶的存在)和 ns-Tg>5~10 ng/mL 的低、中危 DTC 患者,进一步行¹³¹I 清甲治疗有助

于改善预后^[15]。

Spaas等^[18]对180例DTC患者的病理结果结合¹³¹I治疗前后的Tg、TgAb及TSH水平进行了分析,结果显示,¹³¹I治疗前T分期级别较高和较高水平的Tg、TgAb、TSH是¹³¹I治疗后结构性病变复发的高危因素,且Tg<10 ng/mL时阴性预测值为91.67%;¹³¹I治疗后仅T分期级别较高,为结构性病变复发的高危因素。因此,血清ps-Tg水平可预测¹³¹I治疗后有实质性病灶的复发。

Krajewsk等^[19]分析了510例M0期DTC患者的术后情况,通过对DTC肿瘤直径(T)、淋巴结转移(N1)、ps-Tg、年龄和¹³¹I摄取情况进行统计学分析得出:ps-Tg>30 ng/mL者的复发率增加近6倍,有淋巴结转移(N1)者的复发率增加4倍,ps-Tg>30 ng/mL和淋巴结转移(N1)同时存在者的复发率为12.55%,且中位无进展生存期为154.8个月,5年和10年的无进展生存期分别为90.1%和87.5%。因此,血清ps-Tg水平可预测¹³¹I治疗后DTC的复发情况。

Park等^[20]回顾性分析了132例术后PTC患者,将其分为ps-Tg<1 ng/mL、1 ng/mL≤ps-Tg<10 ng/mL和ps-Tg≥10 ng/mL 3组,且TgAb均<100 IU/mL,结果显示,3组首次¹³¹I治疗失败率分别为11.3%、33.3%和87.5%,且差异有统计学意义($P<0.001$)。ps-Tg≥10 ng/mL时首次¹³¹I治疗失败率是ps-Tg<10 ng/mL(95%CI为5.43~119.60, $P<0.001$)的25.5倍,即高ps-Tg水平患者可能存在远处转移,对¹³¹I治疗的反应性较差。该结果提示血清ps-Tg水平可预测¹³¹I治疗DTC的疗效。

2.3 ¹³¹I治疗DTC后长期动态随访监测血清Tg水平的临床意义

DTC患者经手术切除和¹³¹I治疗后,Tg处于极低的水平或接近于0,因此血清Tg可作为¹³¹I治疗后DTC患者复发或转移的指标。¹³¹I治疗后DTC细胞分泌ns-Tg的能力受抑,ns-Tg无病生存的临界值为1 ng/mL;ps-Tg无病生存的临界值为2 ng/mL,其阳性预测值近乎为100%,阴性预测值也较高^[21]。《¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南》(2014版)^[22]指出,¹³¹I治疗后DTC的高危患者应动态监测ns-Tg,以尽早判断疾病进展,及时制定治疗方案;对中、低危患者,建议其随访问隔时间延长至12~24个月。

林岩松和李娇^[23]在“2015年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读”中指出,血清Tg水平可作为评估¹³¹I治疗效果并指导后续治疗的重要参考。若TgAb阴性、ns-Tg>1 ng/mL、ps-Tg≥10 ng/mL或TgAb阳性且为高平时,提示复发率与转移率增高,应密切随访并进行病情评估,以便及时行¹³¹I治疗;若TgAb阴性、ns-Tg<1 ng/mL或ps-Tg<2 ng/mL时表明复发率与转移率很低,可降低随访频率,必要时结合其他检查以防漏诊,若发现病灶应行¹³¹I全身扫描或¹⁸F-FDG PET/CT显像进行病情评估。

Stevic等^[24]研究报道,在¹³¹I治疗后7 d,Tg水平有短暂的升高,治疗6个月后下降,Tg水平的暂时性升高可反映肿瘤和甲状腺细胞的破坏,因此¹³¹I治疗后短期内Tg水平的变化可预测疗效。Tg的半衰期为62.5 h,Choi等^[25]对65例DTC患者¹³¹I治疗前(Tg1)和治疗后48 h(Tg2)ps-Tg水平进行测定并计算ps-Tg的差异和比值,结果显示:有远处转移者¹³¹I治疗后ps-Tg水平轻度升高(Tg1为48.9 ng/mL,Tg2为63.2 ng/mL, $P=0.408$),无远处转移者¹³¹I治疗后ps-Tg水平显著升高(Tg1为2.0 ng/mL,Tg2为6.8 ng/mL, $P=0.026$)。因此,该结果提示血清ps-Tg水平的变化与¹³¹I治疗的疗效有关。

3 血清TgAb水平在DTC诊治中的临床意义

3.1 血清TgAb水平在¹³¹I治疗DTC前的临床意义

血清TgAb为Tg的抗体,DTC患者的血清Tg水平升高,TgAb也随之升高。Dekker等^[26]、Jo和Lim^[27]研究结果发现,血清TgAb水平对鉴别甲状腺良恶性结节和预测甲状腺恶性疾病的复发和转移等有一定作用,但仍存在争议。

Dekker等^[26]分析了230例DTC患者的TgAb水平,提出定义TgAb阳性的4种方法,按检出限值为±0.07 U/mL、功能灵敏度(functional sensitivity, FS)≥0.31 U/mL、制造商的临界值为±4.11 U/mL和检测单位的临界值为10 U/mL,将患者分为TgAb阴性和TgAb阳性,结果显示,由于¹³¹I治疗期间,检出限值和FS过于敏感,临界值过低,大多数患者检测的TgAb呈阳性(以检出限值为TgAb的临界值时,阳性比例为230/230;以FS为TgAb的临界值时,阳性比例为229/230),临床应用无意

义;将制造商和检测单位的临界值作为 TgAb 临界值时, TgAb 阳性比例分别为 50/230 和 34/230, 在临床实践中, 使用制造商或检测单位的临界值作为 TgAb 的临界值更为合理。研究中基于制造商或检测单位的临界值的 TgAb 阳性患者与 TgAb 阴性患者的肿瘤特征和风险预测没有差异, TgAb 阳性不应作为 DTC 的独立危险因素。而 Jo 和 Lim^[27] 研究结果显示, 术前 TgAb 水平在预测 DTC 的小结节、肿瘤特征及预后(淋巴结转移等)方面有一定作用, 但仍有争议; 术后 TgAb 可作为残留甲状腺的标志物, 对预测 DTC 复发有一定作用。由于血清 TgAb 高水平可影响 DTC 患者的可疑淋巴结的细针抽吸洗脱液 Tg 水平的测定, 故测定 Tg 时需注意 TgAb 的状态。

Matrone 等^[28] 对 107 例 DTC 患者(肿瘤直径 < 1 cm)的 TgAb 水平进行随访, 结果表明, TgAb 水平在术后 ¹³¹I 治疗前会随时间的延长逐渐下降, 下降的时间与术后初次 TgAb 水平和淋巴细胞浸润有关。术后首次检测血清 TgAb, 其水平 ≤ 61.9 IU/mL 时表示 TgAb 在 6 年内可能会完全消失。该研究还表明 TgAb 水平升高可提示 DTC 发生复发或转移。张莹^[29] 研究结果发现, TgAb 阳性患者的复发率(或)转移率(22.4%)较 TgAb 阴性患者高(9.1%), 且 TgAb 阳性较多见于女性(84.1%)和合并桥本甲状腺炎的患者(60.7%), TgAb 阳性合并桥本甲状腺炎者的复发率(或)转移率(9.2%)较未合并桥本甲状腺炎者低(42.9%)。Spencer 和 Fatemi^[30] 研究也得出同样的结果, 即 DTC 患者甲状腺切除术后约 25%~30% 者 TgAb 呈阳性, 长期随访中发现, TgAb 水平越高, 出现疾病复发的风险越高。

Kim 等^[31] 研究结果发现, TgAb 阳性的 PTC 患者肿瘤复发的概率将大幅增加。张娜^[32] 研究结果发现, 在 PTC 患者中, TgAb 水平可影响 ¹³¹I 清甲疗效, TgAb 水平越高则清甲疗效越差, 且增加 ¹³¹I 剂量并不能提高其清甲疗效, 因此对 ¹³¹I 治疗前 TgAb 水平高的 PTC 患者, 可通过降低 TgAb 水平来提高清甲疗效。研究还发现, TgAb 阳性合并 *BRAF* 基因突变时清甲疗效较差, 即 *BRAF* 基因可削弱清甲疗效、降低 PTC 患者 TgAb 水平的效力。

3.2 ¹³¹I 治疗 DTC 后长期动态随访监测血清 TgAb 水平的临床意义

DTC 患者经手术切除和 ¹³¹I 治疗后, TgAb 在

理论上处于极低的水平或接近于 0, 血清 TgAb 应为阴性。若 TgAb 为阳性或水平升高, 对预测疾病有一定的意义。

Kim 等^[31] 研究结果发现, 在 ¹³¹I 清甲治疗后的早期(6~12 个月), TgAb 水平的变化可用来预测疾病有无复发; 清甲治疗 6~12 个月后 TgAb 水平下降超过 50% 者预后良好(无复发), 而水平升高者预后较差(37% 发生复发)。张娜^[32] 根据 PTC 患者清甲治疗前后 TgAb 水平的变化进行分组, 研究结果发现, 清甲后 S2 组(清甲后 TgAb 水平下降 < 50% 或水平升高)的清甲成功率仅为 34.8%, 远低于 S1 组(清甲后 6 个月内 TgAb 水平下降 > 50%)的清甲成功率(68.0%); 当延长随访时间至中位时间为 24 个月时, S2 组患者出现疾病持续或复发者多于 S1 组(43.5% vs. 16.0%)。张莹^[29] 研究结果发现 TgAb 阳性时, 患者肿瘤越大、存在腺外侵犯、危险度分层越高时预后可能较差, 但合并桥本甲状腺炎预后可能较好。

综上所述, 血清 TgAb 阳性虽不能作为 DTC 的独立危险因素, 但在 ¹³¹I 治疗前预测 DTC 患者的状态, TgAb 水平的高低可影响 ¹³¹I 治疗疗效; 在 ¹³¹I 治疗后其变化趋势不仅与疗效密切相关, 还可预测疾病的发展状态。

4 结语

血清 Tg 和 TgAb 水平在 DTC 的诊治中有很重要的作用: 在术前判断甲状腺结节的性质和预测预后均有重要意义; 在术后 ¹³¹I 治疗前可预测残留甲状腺、肿瘤复发与转移灶的存在, 指导进一步的治疗并可预测 ¹³¹I 治疗疗效; 在 ¹³¹I 治疗后动态监测过程中, 血清 Tg 和 TgAb 水平联合应用可很好地评价患者的疗效与病变的状态, 其水平的升高提示有肿瘤复发转移的发生, 为患者进一步的治疗提供决策依据。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 高刘艳负责综述的撰写; 李素平负责综述的审阅。

参 考 文 献

- [1] 宋润波, 孟增智, 贾清雨. 分化型甲状腺癌的治疗新进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(24): 2728-2730. DOI: 10.3969/

- j.issn.1008-8849.2015.24.043.
Song RB, Meng ZZ, Jia QY. Recent advances in the treatment of differentiated thyroid cancer[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2015, 24(24): 2728-2730. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2015.24.043.
- [2] 江晶晶, 王建华, 丁文波, 等. FNAC联合 BRAF^{V600E} 基因检测对甲状腺癌颈部淋巴结转移的诊断价值[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(9): 1083-1086. DOI: 10.7507/1007-9424.201801056.
Jiang JJ, Wang JH, Ding WB, et al. Diagnostic significance of fine needle aspiration cytology combined with BRAF^{V600E} gene detection in cervical lymph node metastasis of thyroid cancer [J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2018, 25(9): 1083-1086. DOI: 10.7507/1007-9424.201801056.
- [3] Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179387[2018-12-26]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179387>. DOI: 10.1371/journal.pone.0179387.
- [4] 李继勇, 罗琦, 吴惠红. 分化型甲状腺癌术后复发转移的监测指标及影响因素分析[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(1): 69-71. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.01.020.
Li JY, Luo Q, Wu HH. Analysis of monitoring indicators and influencing factors of recurrence and metastasis of differentiated thyroid cancer after operation [J]. *Chin J Clin Res*, 2017, 30(1): 69-71. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.01.020.
- [5] 马宁帅. 血清 Tg 阳性/¹³¹I 全身扫描阴性的分化型甲状腺癌诊治进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2015, 32(3): 707-711. DOI: 10.7507/1001-5515.20150129.
Ma NS. Advances in Diagnosis and Treatment of Differentiated Thyroid Cancer in Patients Showing Thyroglobulin in Elevative and Iodine Scintigraphy Negative [J]. *J Biomed Eng*, 2015, 32(3): 707-711. DOI: 10.7507/1001-5515.20150129.
- [6] 史良凤, 关海霞, 李玉妹, 等. 术前血清促甲状腺素水平与甲状腺结节良恶性关系的研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(3): 213-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.03.011.
Shi LF, Guan HX, Li YS, et al. Association of preoperative serum thyrotropin level with benign or malignant thyroid nodules [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2010, 26(3): 213-214. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.03.011.
- [7] 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. DOI: 10.1089/thy.2009.0384.
- [8] 周琼, 陈森良, 罗森, 等. 血清 Tg 和 TgAb 水平监测在分化型甲状腺癌患者¹³¹I 清甲治疗中的临床意义[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(9): 105-108. DOI: 10.12037/YXQY.2017.09-25.
Zhou Q, Chen SL, Luo M, et al. Clinical significance of the levels of serum Tg and TgAb in the ¹³¹I ablation therapy for patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Front Med Sci (Electron Vers)*, 2017, 9(9): 105-108. DOI: 10.12037/YXQY.2017.09-25.
- [9] 胡霜, 吉婷, 刘斌, 等. 分化型甲状腺癌患者清甲疗效评价中 Tg 阴性和诊断性全身显像阳性的临床意义[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35(2): 154-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.019.
Hu S, Ji T, Liu B, et al. Clinical significance of negative thyroglobulin and positive diagnostic whole body scan in patients with differentiated thyroid carcinoma who underwent thyroid remnant ablation [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 35(2): 154-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.02.019.
- [10] Netzel BC, Grebe SKG, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): E1074-E1083. DOI: 10.1210/jc.2015-1967.
- [11] 戴庆靖, 匡安仁. 甲状腺球蛋白测定的临床意义及影响因素[J]. *同位素*, 2007, 20(2): 120-124. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7512.2007.02.014.
Dai QJ, Kuang AR. The Clinical Application and Interference Factors of Serum Thyroglobulin Measurement [J]. *J Isotopes*, 2007, 20(2): 120-124. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7512.2007.02.014.
- [12] Lee EK, Chung KW, Min HS, et al. Preoperative Serum Thyroglobulin as a Useful Predictive Marker to Differentiate Follicular Thyroid Cancer from Benign Nodules in Indeterminate Nodules [J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(9): 1014-1018. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.9.1014.
- [13] Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland [J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 282[2018-12-26]. <https://link.springer.com/article/10.1186/1477-7819-12-282>. DOI: 10.1186/1477-7819-12-282.
- [14] Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(2): R33-R46. DOI: 10.1530/EJE-14-0148.
- [15] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [16] Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? [J]. *Cancer*, 2017, 123(3): 372-381. DOI: 10.1002/cncr.

- 30360.
- [17] Gurleyik E, Dogan S. Accuracy of Unstimulated Basal Serum Thyroglobulin Levels in Assessing the Completeness of Thyroidectomy[J]. *J Clin Med Res*, 2014, 6(5): 369–373. DOI: [10.14740/jocmr1873w](https://doi.org/10.14740/jocmr1873w).
- [18] Spaas M, Decallonne B, Laenen A, et al. Prognostic Value of Stimulated Thyroglobulin Levels at the Time of Radioiodine Administration in Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(4): 211–217. DOI: [10.1159/000489849](https://doi.org/10.1159/000489849).
- [19] Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, et al. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC)-stimulated serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients[J]. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(1): 2–11. DOI: [10.5603/EP.2016.0001](https://doi.org/10.5603/EP.2016.0001).
- [20] Park HJ, Jeong GC, Kwon SY, et al. Stimulated Serum Thyroglobulin Level at the Time of First Dose of Radioactive Iodine Therapy Is the Most Predictive Factor for Therapeutic Failure in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 48(4): 255–261. DOI: [10.1007/s13139-014-0282-4](https://doi.org/10.1007/s13139-014-0282-4).
- [21] 朱佩玲. 探讨分化型甲状腺癌术后复发转移的监测指标及影响因素[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014: 1–40.
Zhu PL. Explore Monitoring Index and Influencing Factors of the Postoperative Recurrence and Metastasis of Differentiated Thyroid Cancer[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2014: 1–40.
- [22] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌指南(2014版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34(4): 264–278. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002).
Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I therapy of differentiated thyroid cancer(2014)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 34(4): 264–278. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002).
- [23] 林岩松, 李娇. 2015年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 分化型甲状腺癌¹³¹I治疗新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1): 1–12. DOI: [10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001).
Lin YS, Li J. The interpretation of 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Carcinoma: New Progress in Radioactive Iodine-131 Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. *China Oncol*, 2016, 26(1): 1–12. DOI: [10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001).
- [24] Stevic I, Dembinski TC, Pathak KA, et al. Transient early increase in thyroglobulin levels post-radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(10/11): 658–661. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2015.04.009](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.009).
- [25] Choi JH, Lim I, Lee I, et al. An enhanced treatment effect can be expected from a higher serum thyroglobulin level after radioactive iodine therapy[J]. *Ann Nucl Med*, 2019, 33(2): 128–134. DOI: [10.1007/s12149-018-1313-5](https://doi.org/10.1007/s12149-018-1313-5).
- [26] Dekker BL, van der Horst-Schrivers ANA, Sluiter WJ, et al. Clinical Applicability of Low Levels of Thyroglobulin Autoantibodies as Cutoff Point for Thyroglobulin Autoantibody Positivity[J]. *Thyroid*, 2019, 29(1): 71–78. DOI: [10.1089/thy.2018.0195](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0195).
- [27] Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6): 1050–1057. DOI: [10.3904/kjim.2018.289](https://doi.org/10.3904/kjim.2018.289).
- [28] Matrone A, Latrofa F, Torregrossa L, et al. Changing Trend of Thyroglobulin Antibodies in Patients With Differentiated Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy Without ¹³¹I Ablation[J]. *Thyroid*, 2018, 28(7): 871–879. DOI: [10.1089/thy.2018.0080](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0080).
- [29] 张莹. 分化型甲状腺癌术后¹³¹I治疗疗效分析及TgAb监测在预后评估的意义[D]. 郑州: 郑州大学, 2018: 1–49.
Zhang Y. The Efficacy of ¹³¹I Therapy for Postoperative Differentiated Thyroid Carcinoma and Significance of TgAb in Monitoring and Evaluating the Prognosis[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018: 1–49.
- [30] Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods-Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5): 701–712. DOI: [10.1016/j.beem.2013.07.003](https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.07.003).
- [31] 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. DOI: [10.1210/jc.2008-0962](https://doi.org/10.1210/jc.2008-0962).
- [32] 张娜. 有关甲状腺球蛋白抗体与甲状腺乳头状癌¹³¹I治疗疗效关系的系列研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2018: 1–53.
Zhang N. Series Research on the Impact of Thyroglobulin Antibody on Efficacy of Radioactive iodine Therapy in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma[D]. Qingdao: Qingdao University, 2018: 1–53.

(收稿日期: 2018–12–27)