



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.018
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(5):648-654.

· 文献综述 ·

甲状腺球蛋白实验研究进展与临床应用

单凤玲 综述 陆汉魁 审校

(上海交通大学附属第六人民医院 核医学科, 上海 200233)

摘要

甲状腺球蛋白(Tg)是由甲状腺滤泡细胞合成分泌的大分子糖蛋白,是合成甲状腺激素的基质。源于甲状腺滤泡上皮细胞的分化型甲状腺癌(DTC)细胞也不同程度的分泌Tg。血清Tg作为DTC特异性肿瘤标志物应用于DTC患者术后的危险分层、疗效评估、长期随访监测及预后判断。但Tg分子存在异质性,血液检测值受到检测方法学、Tg自身抗体等多因素的干扰,导致临床应用血清Tg值评估DTC病情时存在诸多实际问题,即使如此,近年来超敏检测方法的使用进一步增加了Tg的临床适用性。笔者就Tg的相关研究及临床应用需注意的一些问题做简要概述。

关键词

甲状腺球蛋白; 甲状腺肿瘤; 综述文献
中图分类号: R736.1

Experiment research progress and clinical application of thyroglobulin

SHAN Fengling, LU Hankui

(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

Abstract

Thyroglobulin (Tg), a large glycoprotein molecular synthesized and secreted by thyroid follicular cells, serves as a substrate for the synthesis of thyroid hormones. Tg can also be produced with varying levels by differentiated thyroid carcinoma (DTC) originating from thyroid follicular cells. As a specific tumor marker for DTC, Tg has been used in DTC patients for post-surgical risk stratification, efficacy evaluation, long-term follow-up surveillance and prognostic estimation. There are many practical issues in using serum Tg value to assess DTC disease, because of its heterogeneous molecular structure and the technical restriction in its blood value detection as well as the interference of Tg autoantibodies. Even so, the ultrasensitive detection methods developed in recent years further increased the clinical applicability of Tg. Here, the authors provide a brief overview of the research progress of Tg and some important points in its clinical applications.

Key words

Thyroglobulin; Thyroid Neoplasms; Clinical Application; Review
CLC number: R736.1

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)分子是由2条相同的肽链经二硫键连接构成的大分子糖蛋白,分子量为660 kD。生理性Tg主要在甲状腺滤

泡细胞的内质网合成,经高尔基体加工被分泌进入滤泡腔,且成为甲状腺滤泡胶体及胞内基质的主要成分^[1]。Tg的主要生理作用是作为甲状腺激

收稿日期: 2016-09-10; 修订日期: 2017-04-15。

作者简介: 单凤玲, 上海交通大学附属第六人民医院硕士研究生, 主要从事甲状腺肿瘤核医学诊断和治疗、标记免疫分析方面的研究。

通信作者: 陆汉魁, Email: luhankui@sina.com

素合成的基质、存储碘离子和运输释放甲状腺激素。正常人血液中可有不同水平的Tg存在。

Tg是甲状腺组织特异性蛋白,除由正常甲状腺滤泡细胞分泌外,分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)细胞也会不同程度的分泌。

1 Tg 的实验研究进展

近期关于Tg系列研究^[2]表明, Tg基因具有多态性,而基因的多态性与甲状腺疾病的易感性相关。由于Tg翻译后修饰(Tg糖基化、硫化、磷酸化及碘化等)的差异等原因,生理Tg大分子存在结构和功能的异质性,但由于Tg分子量较大及技术限制, Tg结构间的具体差异仍不清楚。

Tg的蛋白质结构含有碘化酪氨酸,血清Tg浓度及Tg分子内的碘含量可因摄碘量的波动变化出现相应的改变^[1, 3]。生理性的碘化Tg经胞吞作用进入在滤泡细胞内,后经蛋白酶裂解释放甲状腺素T₄和T₃,裂解后的剩余成分被滤泡细胞再利用。进入滤泡细胞中未经蛋白酶裂解的Tg部分可随T₃、T₄被释放入血,部分经甲状腺淋巴管分泌入血,其具体机制尚不清楚^[1, 4],进入血液循环的Tg被肝脏的巨噬细胞清除。

甲状腺滤泡启动Tg的合成、胞饮、运输及存储和释放甲状腺激素全过程依赖促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)的刺激作用^[1]。基础研究发现在TSH存在的条件下,正常甲状腺细胞中的Tg可通过抑制多种甲状腺特异性基因的表达对甲状腺功能进行负反馈调节^[5];然而,在无TSH的条件下, Tg可通过抑制某些microRNA的表达来促进甲状腺细胞的分裂增殖及生^[6-8]。

2 DTC 分泌的 Tg 及相关研究

DTC细胞可不同程度合成和释放Tg。DTC细胞中Tg基因突变及Tg翻译后修饰改变会导致Tg结构的改变, DTC细胞产生的Tg与正常甲状腺滤泡细胞产生的Tg在分子结构上可能存在差异^[1, 9]。Gerard等^[10]发现几乎所有DTC细胞,因Tg基因突变而丧失了合成甲状腺激素的作用。DTC癌组织中的Tg是否具有促进甲状腺细胞的分裂增殖及生长的作用仍未知,若假设此功能存在,则Tg可以是诱

发DTC细胞进展或转移的相关因素(微环境恶性循环)。

DTC细胞的增生及Tg合成和释放也受TSH刺激的影响。研究已证实,分化良好的DTC细胞表面保留有部分TSH受体^[9]。临床资料显示,随着血液中TSH的升高,多数DTC患者(有残留、复发或转移病灶)的血清Tg也相应升高^[11]。

DTC细胞释放Tg的路径尚不清楚,关于DTC患者的血液中Tg的降解代谢研究仍少见,从临床资料分析,推断其主要路径应该是直接进入血液,因部分颈部淋巴转移的DTC患者血清Tg并不高。

Tg分子表面有40多个抗原决定簇^[2],生理及病理情况下的Tg具有部分自体免疫原性,当进入血液后可刺激机体产生甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)。TgAb属于大分子复合抗体群,现已经发现自体TgAb存在数十种亚型(轻链和重链组合不同)。DTC患者中血清TgAb阳性比例(25%~30%)高于正常人群(10%)^[12],推断出现此种现象的原因有以下几种可能:由肿瘤组织合成的Tg更具有抗原性或者是肿瘤微环境使得肿瘤Tg缺乏碘化和硫酸化等修饰,导致其暴露更多的抗原表位; TgAb和Tg多元表达及两者结合部位多样性;检测方法学的局限性; DTC细胞凋亡释放Tg诱导或统计数据偏倚。

3 Tg 在 DTC 中的临床应用及相关问题

受检测技术的限制,目前仍无法分辨生理性Tg和DTC细胞中Tg的实际差异,尤其是在血液中的成分和表达水平方面的差异。血清Tg的浓度与甲状腺组织的大小、甲状腺组织的损伤程度(机械性损伤和炎症等)以及体内相关激素水平(TSH和人绒毛膜促性腺激素等)密切相关,良性结节性甲状腺肿以及甲状腺癌等甲状腺疾病均可引起血清Tg浓度的升高,因此Tg在判断甲状腺疾病良恶性方面的价值有限。

DTC的治疗方法主要包括手术治疗、术后¹³¹I治疗和TSH抑制治疗^[13-14]。当DTC患者接受甲状腺切除术及¹³¹I清除残留甲状腺组织(简称清甲)以后,血清Tg唯一的合理来源为DTC细胞活动释放(除了极少含有甲状腺组织的病变,如卵巢甲状腺肿)^[15]。经过40多年来检测 methodology 改进和大量

临床研究验证,血清Tg已明确成为DTC的主要肿瘤标志物,近年来的一系列DTC临床诊治指南都明确将血清Tg值作为DTC临床管理的关键性参考指标,用于DTC的分层危险评估、疗效评判、长期随访及预后。¹³¹I治疗前(TSH刺激状态下)的Tg值可用于预测DTC患者碘治疗的疗效及判断癌灶是否存在,不过具体界值尚未确定^[16-17]。

对已接受清甲治疗后的DTC患者,随访血清Tg变化是判别患者是否存在肿瘤残留或复发转移的重要手段,然而在临床具体应用中仍存在一系列实际问题需要关注。

3.1 干扰血清Tg检测因素

测量血液中Tg含量的方法有多种,目前临床常用的检测方法是标记免疫方法,其中以化学发光免疫分析法最常用,因该类方法检测最方便,且检测灵敏度在不断提高^[15, 18]。化学发光法和酶联免疫检测法都以已知浓度Tg标准品为参照(已有国际参考标准品CRM 457),采用两种异源TgAb单克隆抗体分别作为测量标记物和结合反应体。传统的放射免疫检测方法是标记抗原Tg,检测所用抗体为多克隆TgAb,因检测灵敏度差等因素现只为少数实验室采用。

临床实验室常用的商用Tg测量试剂中,TgAb成分种类繁多,目前尚无统一标准。因不同商用测量试剂的方法学和组分各异,方法间血清Tg检测值可相差2倍甚至更高,血清Tg检测的功能灵敏度和检测范围的差异也相当显著^[19-20]。

以Tg-TgAbs免疫反应为测量基础,患者血液中的TgAb含量显然会直接影响血清Tg检测值,事实上这种干扰临床最常见。放射免疫检测中可部分避免TgAb的干扰,但也会导致Tg检测值的假性升高。多年来,有大量研究致力于消除TgAb对检测Tg的干扰,其中较可靠的方法可能是液相色谱串联质谱法^[21],但该方法工艺复杂,且功能灵敏度也偏低,不易在临床推广应用^[12, 22-23]。曾有许多研究^[24-25]探讨测量血液中的Tg mRNA含量或利用等电聚焦电泳方法测量TgAb阳性患者的血清Tg,但这些方法的可靠性仍需验证。总之,目前临床上尚无可靠实用的检测方法能完全消除TgAb对Tg测量结果的干扰,因此现行的相关诊治指南中均提出,血清Tg的检测和动态监测应采用同种检测试剂与方法,每次测定血清Tg时均应同时检测

TgAb^[11, 26]。Spencer等^[12]提出TgAb的变化趋势可作为替代性肿瘤标志物评估DTC患者的疾病状态,但要注意的不同测量试剂间的血清TgAb检测值差异更大^[12, 27]。

干扰血清Tg检测值的还包括异嗜性抗体、钩状效应等其他因素^[28-29],本文不再一一叙述。

3.2 血清Tg的切点值改变

目前临床用于Tg测量的检测方法大多为第一代,即其功能灵敏度(functional sensitivity, FS)大都在0.5~1.0 μg/L之间,为了使Tg检测更好地应用于临床,FS不断改善,现在第二代检测方法(又称高敏或超敏检测)也逐渐被用于临床,其FS≤0.1 μg/L^[12, 30]。检测技术的进步使得Tg第二代检测方法能够检测到Tg第一代检测方法检测不到的更低浓度的Tg,使原来检测不到的血清Tg有具体数值^[31],这使得第二代Tg检测值对DTC患者治疗后的随访有显著优势,尤其可以早期检测到预示着疾病复发的血清Tg的增加趋势。

对于已接受过¹³¹I清甲治疗的DTC患者,判断患者是否处于无病生存状态,血清Tg切点值是一个主要参考指标,而且要将血清Tg的变化与TSH浓度相关联。以往指南要求,TSH抑制条件下的Tg切点值拟为<1.0 μg/L;TSH刺激后(TSH>30 mIU/L),血清Tg<2.0 μg/L^[32]。随着Tg检测FS的提高,新版指南将TSH抑制条件下的Tg切点值设定为<0.2 μg/L^[11]。有研究证实,对185例¹³¹I清甲治疗后且TSH抑制状态下Tg<0.2 μg/L DTC低危患者进行随访,结果5年的疾病复发率仅为1.6%^[11]。

Giovanella等^[30]提出,利用超敏检测方法(FS≤0.1 μg/L)检测TSH抑制状态下的血清Tg低值具有较高的阴性预测值,因此血清Tg低于<0.1 μg/L可视为无DTC病灶存在,此时不再需要采取TSH刺激后的Tg测量,也无需进行诊断性全身扫描,随访仅需动态检测血清Tg并和颈部超声检查。

3.3 细针抽吸洗脱液Tg评估颈部淋巴结转移

对颈部可疑淋巴结,可进行穿刺活检。近年来有大量研究探讨了高频超声引导下细针抽吸细胞学结合细针抽吸洗脱液Tg(fine-needle aspiration thyroglobulin, FNA-Tg)检测对甲状腺乳头状癌术后颈部淋巴结转移的诊断价值:毛敏静等^[33]的研究表明FNA-Tg检测可作为诊断DTC淋巴结转移的辅助方法,当细胞学诊断为阳性时,

FNA-Tg临界值取 $>5 \mu\text{g/L}$,可用于提示组织来源(即转移灶为DTC来源);当细胞学诊断为阴性时,FNA-Tg临界值取 $>50 \mu\text{g/L}$,可用于明确诊断,提示病灶为DTC转移性淋巴结;而Tang等^[34]认为当FNA-Tg为 $1.0 \mu\text{g/L}$ 便可能存在微小转移病灶。然而目前FNA-Tg测定的具体操作准则及临界值设定尚无定论,因此仍需大量研究探讨FNA-Tg测定的统一标准及预测淋巴结转移的FNA-Tg界值。

3.4 血清 Tg 值评估 DTC 的治疗反应

对于DTC术后的患者(无论是否接受过¹³¹I清甲治疗),血清Tg值可作为重要血清学指标对DTC的分层危险及治疗反应性进行评估^[35-36]。采用Tg、TgAb和影像学将治疗反应分为良好反应、生化不完全反应、结构不完全反应和不确定反应4类,而原来仅依靠术后单纯病理诊断的分期的低危、中危和高危患者,治疗后良好反应率分别达到86%~91%、57%~63%、14%~16%^[11]。

对于接受¹³¹I清甲治疗的DTC术后患者,其达到良好反应的Tg界值为在TSH抑制状态下 $<0.2 \mu\text{g/L}$,TSH刺激状态下 $<1 \mu\text{g/L}$;对于未经¹³¹I清甲治疗的DTC术后患者,其良好反应及其他反应的Tg及TgAb切点值确定以及后续诊疗措施选择和评估等仍需要大量研究验证。

3.5 DTC 治疗后首次测量 Tg 的合适时间及动态监测

手术过程和¹³¹I治疗可不同程度破坏甲状腺组织和DTC病灶,导致血液中Tg会在治疗后短期内升高^[37-38]。随后的TSH抑制治疗是个循序渐进的过程,残留甲状腺组织或残留病灶分泌和释放Tg会在治疗后逐步下降。另外,进入血液的Tg降解过程也比较缓慢,有研究^[39]显示Tg的血液半衰期约为28~65 h,由此推算Tg体内的清除率最快为25 d。相关指南^[11]也提出大多数患者术后3~4周血清Tg值可达到最低点。

因血清Tg检测值在鉴别甲状腺结节良恶性方面价值有限,所以许多DTC患者术前常缺少基础血清Tg值,这对于DTC术后选择首次测量Tg时间的影响就无法准确判断。有研究^[37]表明,DTC术后的患者分别在术后3、6、12和24个月进行动态血清Tg的测量,发现术后6个月血清Tg值下降更明显,术后1年达到稳定基值。

¹³¹I治疗(尤其清甲治疗)后血清Tg浓度会有

一过性升高,随后逐步下降。Stevic等^[38]的研究结果发现,一些低危患者¹³¹I治疗后要等6个月才会检测不到血清Tg值或血清Tg降到切点值。经手术和/或¹³¹I治疗后,DTC患者血清的Tg的稳定下降应与血清TSH变化密切关联,不过个体化差异显著,仍有待仔细研究。

3.6 血清 Tg 与影像学表现不一致的现象

血清Tg检测联合颈部超声是DTC清甲治疗后长期随访的常规检查(必要时加做其他影像学检查,如胸部CT、全身骨扫描等),目前临床研究资料显示,多数经过治疗的DTC患者血清Tg检测值(尤其动态变化值)与影像学检查结果的结构性病灶的存在和变化趋于一致,但是不一致的现象也常见。

对于临床血清Tg浓度持续升高或高Tg血症($>10 \mu\text{g/L}$)但放射性碘扫描阴性的DTC患者,由于放射性碘扫描分辨率较低以及DTC碘摄取能力的丧失可导致放射性碘扫描图像呈假阴性,因此宜行头、颈、胸、腹部的CT或MRI及全身¹⁸F-FDG PET/CT检测是否有癌灶存在^[11]。对于高Tg血症,临床宜加强随访的频度,密切观察血清Tg的变化,及时发现潜在的DTC转移灶并给予及时处理。另外,血清TgAb可导致Tg检测结果假性偏高,改变Tg检测方法和消除检测干扰或可以排除部分高Tg血症的诊断。

尽管血清Tg值越低,其阴性预测率越高,但临床仍遇到血清Tg低于切点值时,影像学检查却发现有病灶存在。导致这种现象的因素可能包括Tg检测灵敏度低、血液中TgAb的干扰或钩状效应干扰、TSH抑制状态下病灶几乎不释放Tg或癌细胞已经去分化、所使用的检测抗体未能识别此类肿瘤Tg的抗原表位、血液中的Tg分子缺乏常有的抗原表位^[11],或者血液中有足够的TgAb与Tg结合,与TgAb结合的Tg被较快的清除;另一方面则是影像学检查(尤其诊断性全身扫描)出现假阳性表现,或其他疾病的病灶类似于DTC的复发和转移,后者需临床采取进一步检查以明确诊断和鉴别诊断^[40]。

临床中很多患者除患有DTC外,还患有肺部原发肿瘤和胃癌等多种癌^[41-42],因此提醒临床工作者遇到Tg浓度检测不到而影像学却发现远处病灶存在的DTC患者时,应同时需要考虑患者是否有可能患有其他恶性肿瘤,不要局限在DTC转移上,不

然会延误患者的进一步治疗。

4 小 结

血清T_g检测在DTC患者清甲治疗后的长期随访中具有重要作用，值得注意的是，T_g在实际临床应用中存在很多尚未解决的问题，如上文提到的T_gAb对其测量的影响和患者血清T_g浓度与影像学表现不符等。因此建议临床医生注意此类患者血清T_g的变化趋势并结合多种影像检查来判断疾病的迁延、复发与转移。

综上所述，虽然T_g是DTC患者最为有用的疾病监测和评价指标，但它也仅是随访方案的一部分，应多学科协作才能更加全面和更准确地判断疾病状态。

参考文献

- [1] Xavier AC, Maciel RM, Vieira JG, et al. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(1):66–75. doi: 10.1590/2359-399700000103.
- [2] 刘佳, 徐援, 高霞, 等. 甲状腺球蛋白基因多态性与自身免疫性甲状腺疾病易感性的meta分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3):221–224. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.03.012.
Liu J, Xu Y, Gao X, et al. A meta-analysis of the association between thyroglobulin gene polymorphism and autoimmune thyroid disease[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2014, 30(3):221–224. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.03.012.
- [3] Krejbjerg A, Bjergved L, Pedersen IB, et al. Serum thyroglobulin before and after iodization of salt: an 11-year DanThyr follow-up study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(5):573–581. doi: 10.1530/EJE-15-0339
- [4] Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(1):2–36. doi: 10.1210/er.2015-1090.
- [5] Luo Y, Akama T, Okayama A, et al. A Novel Role for Flotillin-Containing Lipid Rafts in Negative-Feedback Regulation of Thyroid-Specific Gene Expression by Thyroglobulin[J]. *Thyroid*, 2016, 26(11):1630–1639.
- [6] Akama T, Luo Y, Sellitti DF, et al. Thyroglobulin increases thyroid cell proliferation via the suppression of specific microRNAs[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(3):368–379. doi: 10.1210/me.2013-1266.
- [7] Ishido Y, Yamazaki K, Kammori M, et al. Thyroglobulin suppresses thyroid-specific gene expression in cultures of normal but not neoplastic human thyroid follicular cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4):E694–702. doi: 10.1210/jc.2013-3682.
- [8] Sellitti DF, Suzuki K. Intrinsic regulation of thyroid function by thyroglobulin[J]. *Thyroid*, 2014, 24(4):625–638. doi: 10.1089/thy.2013.0344.
- [9] Francis Z, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(6):1039–1046. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.015.
- [10] Gerard AC, Daumerie C, Mestdagh C, et al. Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid-specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10):4977–4983.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 袁宏钧, 仲妙春, 张静霞. 碘131配合选择性颈淋巴结清除术对甲状腺癌的疗效及唾液腺功能的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5): 643–647. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.005.
Yuan HJ, Zhong MC, Zhang JX. Concomitant I131 therapy following selective neck dissection for thyroid cancer: efficacy and influence on salivary gland function[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(5):643–647. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.005.
- [14] 吴唯, 钱立元, 陈学东, 等. 分化型甲状腺微小癌的诊断和治疗: 附138例报道[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(5): 627–632. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.002.
Wu W, Qian LY, Chen XD, et al. Diagnosis and treatment of differentiated thyroid microcarcinoma: a report of 138 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(5):627–632. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.002.
- [15] Giovannella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, et al. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(9):1301–1314. doi: 10.1515/cclm-2014-0813.
- [16] Pitoia F, Abelleira E, Cross G. Thyroglobulin levels measured at

- the time of remnant ablation to predict response to treatment in differentiated thyroid cancer after thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH[J]. *Endocrine*, 2017, 55(1):200–208. doi: 10.1007/s12020-016-1104-5.
- [17] Yang X, Liang J, Li T, et al. Preablative Stimulated Thyroglobulin Correlates to New Therapy Response System in Differentiated Thyroid Cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3):1307–1313. doi: 10.1210/jc.2015-4016.
- [18] Roger C, Chikh K, Raverot V, et al. New-generation thyroglobulin assay: performance and implications for follow-up of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2014, 75(4):227–231. doi: 10.1016/j.ando.2014.06.003.
- [19] Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2487–2495.
- [20] Nygaard B, Bentzen J, Laurberg P, et al. Large discrepancy in the results of sensitive measurements of thyroglobulin antibodies in the follow-up on thyroid cancer: a diagnostic dilemma[J]. *Eur Thyroid J*, 2012, 1(3):193–197. doi: 10.1159/000341362.
- [21] Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, et al. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(6):982–990. doi: 10.1373/clinchem.2012.195594.
- [22] Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, et al. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12):4589–4599. doi: 10.1210/jc.2014-1203.
- [23] Hoofnagle AN, Roth MY. Clinical review: improving the measurement of serum thyroglobulin with mass spectrometry[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4):1343–1352. doi: 10.1210/jc.2012-4172.
- [24] Malvoisin E, Makhloufi D, Livrozet JM. Detection of thyroglobulin in antithyroglobulin antibody-positive sera by isoelectric focusing[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 447:39–42. doi: 10.1016/j.cca.2015.05.009.
- [25] Boldarine VT, Maciel RM, Guimaraes GS, et al. Development of a sensitive and specific quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction assay for blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1726–1733. doi: 10.1210/jc.2009-1354.
- [26] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2):96–115. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003. Chinese Society of Endocrinology, Endocrine Surgery Group Surgery Branch Chinese M, Society for Head and Neck Tumors Surgery Chinese Anti-Cancer Association, et al. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine*, 2013, 33(2):96–115. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.003.
- [27] Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5):1283–1291. doi: 10.1210/jc.2010-2762.
- [28] Evans C, Tennant S, Perros P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 444:310–317. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.035.
- [29] 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. Dai QJ, Kuang AR. The clinical application and interference factors of serum thyroglobulin measurement[J]. *Isotopes*, 2007, 20(2):120–124.
- [30] 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):33–46. doi: 10.1530/EJE-14-0148.
- [31] 单凤玲, 王婷婷, 王大志, 等. 血清甲状腺球蛋白 II 的检测及其对甲状腺疾病临床处理的影响[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(3):246–249. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.010. Shan FL, Wang TT, Wang DZ, et al. Clinical evaluation of thyroglobulin II assay and its impact on clinical management of thyroid diseases[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 36(3):246–249. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.03.010.
- [32] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer¹, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11):1167–1214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
- [33] 毛敏静, 叶廷军, 彭奕冰, 等. 甲状腺球蛋白检测诊断分化型甲状腺癌的临床意义[J]. *检验医学*, 2016, 31(3):185–188. doi: 10.3969/j.issn.1673-8640.2016.03.008. Mao MJ, Ye TJ, Peng YB, et al. Clinical significance of the

- determination of thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Laboratory Medicine*, 2016, 31(3):185-188. doi: 10.3969/j.issn.1673-8640.2016.03.008.
- [34] Tang S, Buck A, Jones C, et al. The utility of thyroglobulin washout studies in predicting cervical lymph node metastases: One academic medical center's experience[J]. *Diagn Cytopathol*, 2016, 44(12):964-968. doi: 10.1002/dc.23554.
- [35] Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated without Radioactive Iodine[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7):2692-2700. doi: 10.1210/jc.2015-4290.
- [36] Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(2):401-421. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.010.
- [37] Rosario PW, Mourao GF, Siman TL, et al. Serum Thyroglobulin Measured With a Second-Generation Assay in Patients Undergoing Total Thyroidectomy Without Radioiodine Remnant Ablation: A Prospective Study[J]. *Thyroid*, 2015, 25(7):769-775. doi: 10.1089/thy.2014.0496.
- [38] 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.
- [39] Giovannella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Head Neck*, 2010, 32(5):568-571. doi: 10.1002/hed.21214.
- [40] Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and 131I whole-body scanning[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(9):1473-1480.
- [41] Koziolek M, Sieradzka A, Osowicz-Korolonek L, et al. From the diagnostic investigations of goiter to the diagnosis of lung cancer—case study [J]. *Thyroid research*, 2014, 7(1):1. doi: 10.1186/1756-6614-7-1.
- [42] Feng X, Sheng L. Gastric adenocarcinoma with thyroid metastasis: A case study and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5):1653-1655.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 单凤玲, 陆汉魁. 甲状腺球蛋白实验研究进展与临床应用[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(5):648-654. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.018

Cite this article as: Shan FL, Lu HK. Experiment research progress and clinical application of thyroglobulin[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(5):648-654. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.05.018

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满 3 个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2 年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部