· 临床研究 ·

重组人促甲状腺激素用于低中危分化型甲状腺癌患者的术后评估：Ⅰ期临床研究报告

林岩松[1] 杨辉[2] 李小毅[3] 武力卿[4] 张滨[5] 张迎强[1] 陈恺[2]
慕转转[1] 贾建敏[2] 牛娜[1] 孙迪[1] 张鑫[1] 贺宝霞[6]
[1]中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室，北京 100730；[2]郑州大学附属肿瘤医院核医学科，郑州 450003；[3]中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院基本外科，北京 100730；[4]苏州泽璟生物制药股份有限公司临床研究部，苏州 215300；[5]苏州泽璟生物制药股份有限公司生物研发部，苏州 215300；[6]郑州大学附属肿瘤医院Ⅰ期临床研究中心，郑州 450003
通信作者：林岩松，Email：linyansong1968@163.com

【摘要】 目的 评价我国自主研发的重组人促甲状腺激素（rhTSH）在辅助分化型甲状腺癌（DTC）患者^{131}I 治疗前后动态评估中的作用。**方法** 该Ⅰ期研究采用剂量递增设计，纳入 2019 年 5 月至 2020 年 11 月就诊于北京协和医院及郑州大学附属肿瘤医院的 24 例 DTC 患者（男 5 例、女 19 例，中位年龄 41 岁），根据国产 rhTSH（简称 rhTSH）使用方法分为 4 个剂量组［0.9 mg×1 d（A 组），0.9 mg×2 d（B 组），1.8 mg×1 d（C 组），1.8 mg×2 d（D 组）］，每组 6 例。每例患者接受 2 个阶段自身对照研究，依次为 rhTSH 阶段及停用甲状腺激素（THW）阶段。评估 rhTSH 的安全性、耐受性、患者生活质量［甲状腺功能减退症（简称甲减）症状体征积分、简式心境状态量表（POMS）］、药效学［促甲状腺激素（TSH）及甲状腺球蛋白（Tg）水平、诊断性全身显像（Dx-WBS）］及药代动力学（达峰时间、峰浓度）特征。采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验进行统计分析。**结果** 4 个剂量组均未观察到剂量限制性毒性事件、严重不良事件或≥3 级的不良事件。rhTSH 阶段的生活质量相关评分明显优于 THW 阶段：甲减症状体征积分［−53.00（−53.00，−53.00）与−39.50（−47.00，−23.00）分；S = 119.50，P < 0.001］；简式 POMS 评分［（91.92±12.06）与（99.67±19.13）分；t = 0.95，P = 0.025］。rhTSH 末次给药后 24 h 血清 TSH 水平从基线的 0.04（0.02，0.11）mU/L 升至 150.00（105.20，173.31）mU/L；随着 rhTSH 剂量增加，各组 TSH 呈增高趋势。在 THW 阶段，患者需经中位时间 23 d 的 THW 方达 TSH≥30 mU/L 水平，THW 阶段 TSH 水平为 73.51（57.22，106.22）mU/L；Tg 在 rhTSH 给药后从基线［0.10（0.10，0.41）μg/L］逐渐升高，48 h 达峰值［0.85（0.12，3.01）μg/L］，THW 阶段 Tg 水平为 0.88（0.15，8.04）μg/L；2 个阶段诊断性全身显像结果一致率为 95.8%（23/24）。**结论** 在辅助 DTC 术后评估中，国产 rhTSH 对患者显示出较好的安全性，患者生活质量较好；其可有效升高患者 TSH 水平，并快速刺激 Tg 分泌及残余甲状腺摄碘。

【关键词】 甲状腺肿瘤；促甲状腺素 α；促甲状腺素；甲状腺球蛋白；放射性核素显像
临床试验注册：ClinicalTrials.gov，NCT04137185
DOI：10.3760/cma.j.cn321828-20201211-00442

Recombinant human thyroid-stimulating hormone for post-operative assessment in patients with low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer: results of phase Ⅰ study

Lin Yansong[1], Yang Hui[2], Li Xiaoyi[3], Wu Liqing[4], Zhang Bin[5], Zhang Yingqiang[1], Chen Kai[2], Mu Zhuanzhuan[1], Jia Jianmin[2], Niu Na[1], Sun Di[1], Zhang Xin[1], He Baoxia[6]
[1]Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; [2]Department of Nuclear Medicine, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; [3]Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; [4]Department of Clinical Research, Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co., Ltd., Suzhou 215300, China; [5]Department of Biological Research and Development, Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co., Ltd., Suzhou

215300, China; [6]*Phase 1 Clinical Research Center, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China*
Corresponding author: *Lin Yansong*, *Email*: *linyansong1968@163.com*

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy by using domestic recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) before or after ^{131}I therapy. **Methods** From May 2019 to November 2020, a total of 24 patients with DTC (5 males, 19 females, median age 41 years) in Peking Union Medical College Hospital and Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University were enrolled into the open-label, dose escalation phase Ⅰ study. All patients were divided into 4 domestic rhTSH dose groups: 0.9 mg×1 d (group A), 0.9 mg×2 d (group B), 1.8 mg×1 d (group C), 1.8 mg×2 d (group D) in succession, with 6 patients in each group. Each patient underwent rhTSH phase and thyroid hormone withdrawal (THW) phase. The end point included safety, tolerability, the quality of life (hypothyroidism symptom and sign score (Billewicz score), profile of mood states (POMS)), effectiveness (thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroglobulin (Tg) levels, diagnostic whole-body scan (Dx-WBS)) and pharmacokinetic characteristics (peak time, peak concentration) of rhTSH. Paired *t* test and Wilcoxon signed rank test were used for statistical analysis. **Results** There were no dose-limiting toxicities, serious adverse events, or no grade ≥3 adverse events reported. The quality of life in rhTSH phase was significantly better than those in THW phase, including the lower Billewicz score (−53.00(−53.00,−53.00) *vs* −39.50(−47.00,−23.00); $S=119.50$, $P<0.001$) and the lower POMS score (91.92±12.06 *vs* 99.67±19.13; $t=0.95$, $P=0.025$). Serum TSH level was increased from 0.04(0.02,0.11) mU/L (baseline) to 150.00(105.20,173.31) mU/L 24 h after the last rhTSH administration, which was increased along with the elevation of rhTSH doses. In the THW phase, patients' TSH levels were≥30 mU/L after 23 d (median) of THW, with the median of 73.51(57.22,106.22) mU/L. Median Tg level of baseline was 0.10(0.10, 0.41) μg/L, which reached a peak of 0.85(0.12,3.01) μg/L at 48 h after rhTSH administration. The peak Tg level in the THW phase was 0.88(0.15,8.04) μg/L. The Dx-WBS consistency rate between rhTSH and THW phase was 95.8%(23/24). **Conclusion** rhTSH is a safe and effective method to stimulate the serum Tg level and radioiodine uptake in patients undergoing post-operation or post-^{131}I assessment for DTC, as well as maintain a higher quality of life in comparison to THW phase.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Thyrotropin alfa; Thyrotropin; Thyroglobulin; Radionuclide imaging
Trial Registration: ClinicalTrials.gov, NCT04137185
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201211-00442

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占甲状腺癌的 90%以上[1]。其治疗手段主要包括甲状腺切除术、术后选择性^{131}I 治疗和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)抑制治疗等。在完成初始手术或^{131}I 治疗后需行动态疗效评估,以评估复发风险及预后,指导后续治疗及随访策略[2-4]。^{131}I 诊断性全身显像(diagnostic whole-body scan, Dx-WBS)和血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是动态评估的重要组成部分,评估前应升高 TSH 水平至 30 mU/L 以上[2-4],以促进甲状腺细胞对^{131}I 的摄取及 Tg 的分泌。升高 TSH 水平的方法有 2 种:一是停用甲状腺激素(thyroid hormone withdrawal, THW)对 TSH 的抑制治疗,通过负反馈使内源性 TSH 水平升高;二是通过注射重组人 TSH(recombinant human TSH, rhTSH)进行外源性辅助。

使用外源性 rhTSH 可以在维持甲状腺功能正常的状态下达到准确评估及随访目的,避免患者因 THW 引发甲状腺功能减退症(简称甲减)等不适及其并发症[5-7]。Thyrogen(Genezyme)已在国外上市 20 余年,但目前在我国尚没有 rhTSH 类产品获批,国内 DTC 患者治疗后评估及随访时仍需要忍受 THW 导致的甲减反应的不适及并发症。因此,我国亟待 rhTSH 在 DTC 诊治体系中的应用。本研究旨在评估国产 rhTSH 的安全性、耐受性、有效性及药代动力学特征,以期缩短国内外 DTC 的诊疗差距,并优化我国患者围诊治期的生活质量。

资料与方法

1.研究对象。该前瞻性研究为多中心、开放、单臂、自身对照的Ⅰ期剂量递增研究,经中国医学科学院北京协和医院及郑州大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(审查号:2018L03276, 2019108),患者入组前均签署知情同意书。共纳入 2019 年 5 月至 2020 年 11 月于北京协和医院及郑州大学附属肿瘤医院行清除残留甲状腺组织(简称清甲)或清甲后复查的 DTC 患者 24 例,男 5 例、女 19 例,中位年龄 41 岁,范围 20~63 岁;均为甲状腺乳头状癌;病程 4.94(1.22,54.90)个月。

入选标准:年龄 18~75 岁,性别不限;经病理学诊断为 DTC,包括甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌;经甲状腺全切或近全切除术;入组前血清 TSH≤0.5 mU/L。排除标准:因脑垂体疾病或其他疾病不适合行 THW 者;不适合行^{131}I 诊断或治疗者;任何显著的临床或实验室异常;患有高血压且经药物治疗

无法下降到以下范围[收缩压<140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),舒张压<90 mmHg]者;用药前 4 周内静脉使用过任何水溶性放射对比剂者;用药前 3 个月内进行过鞘内碘造影或胆囊碘造影者;用药前 4 周内服用或食用过影响碘摄取或代谢的药物或食物者。

2.研究药物。rhTSH 为苏州泽璟生物制药股份有限公司产品,以下称"国产 rhTSH",规格 1.1 mg/支,储存条件:2~8 ℃保存。

3.患者分组及研究实施。采用剂量递增设计,起始剂量为0.9 mg×1 d(A 组),剂量递增方案为0.9 mg×2 d(B 组)、1.8 mg×1 d(C 组)、1.8 mg×2 d(D 组),每组 6 例。患者经筛选合格后按顺序进入相应剂量组,每例患者只能参加 1 个剂量组的研究。

每例患者均接受 2 个阶段自身对比研究,依次为 rhTSH 阶段及 THW 阶段(图 1)。在 rhTSH 阶段,患者维持甲状腺激素替代治疗,按分配剂量接受国产 rhTSH 肌内注射,在末次国产 rhTSH 给药后(D1)给予示踪剂量的^{131}I(111~185 MBq)口服,D1~D3 行 TSH、Tg、Tg 抗体(Tg antibody, TgAb)血清学检测及^{131}I Dx-WBS 影像学检查(D3);在 THW 阶段,患者 THW 替代治疗至少 2 周,待血清 TSH≥30 mU/L 后行上述血清学及影像学监测。

4.研究终点。(1)评估安全性和耐受性。观察国产 rhTSH 的安全性和耐受性,采用常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)v4.03 进行评估,探索剂量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT)和最大耐受剂量(maximum-tolerated dose, MTD)。

(2)评价生活质量。按照国际标准 Billewicz 量表进行甲减症状体征积分评分(分值范围:-53~72),分值越高,越提示甲减状态[8-9];采用简式心境状态量表(profile of mood states, POMS)进行生活质量评分(分值范围:56~216),分值越高,越提示消极情绪状态[10]。

(3)评价药效学。分析 rhTSH 阶段与 THW 阶段患者 TSH 及 Tg 水平、Dx-WBS 显示摄碘的一致性。Tg、TgAb 采用中心实验室检测(采用电化学发光法,检测仪器:瑞士 Roche Cobas e601),TgAb 以 115 kU/L 为正常值上限。

(4)评价药代动力学参数。计算达峰时间、峰浓度、消除半衰期等。

5.统计学处理。采用 SAS 9.4 行统计学分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1,Q_3)$ 表示。定性资料采用频数和百分比表示。根据正态分布检验(Shapiro-Wilk 检验法)结果,采用 Wilcoxon 符号秩检验对 rhTSH 阶段和 THW 阶段的甲减症状体征积分、Tg 水平进行比较;采用配对 t 检验对 rhTSH 阶段和 THW 阶段 POMS 评分进行比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1.安全性结果。24 例患者在剂量递增阶段均未观察到剂量限制性毒性事件;药物相关治疗期间,7 例(29.2%,7/24)患者报告 8 次不良事件,均为 1 级;未观察到≥3 级的不良事件;未观察到严重不良事件;各剂量组不良事件发生情况见表 1。

2.生活质量评分。(1)甲减症状体征积分。24 例患者的基线症状体征积分为-53.00(-53.00,-52.00)分,rhTSH 阶段为-53.00(-53.00,-53.00)分,差异无统计学意义($S=0.00$, $P=1.000$);THW 阶段为-39.50(-47.00,-23.00)分,明显高于基线水平及 rhTSH 阶段水平($S=122.00$, $P<0.001$; $S=119.50$, $P<0.001$);表明 rhTSH 阶段的患者生活质量优于 THW 阶段。

甲减症状或体征阳性多出现于THW阶段,主

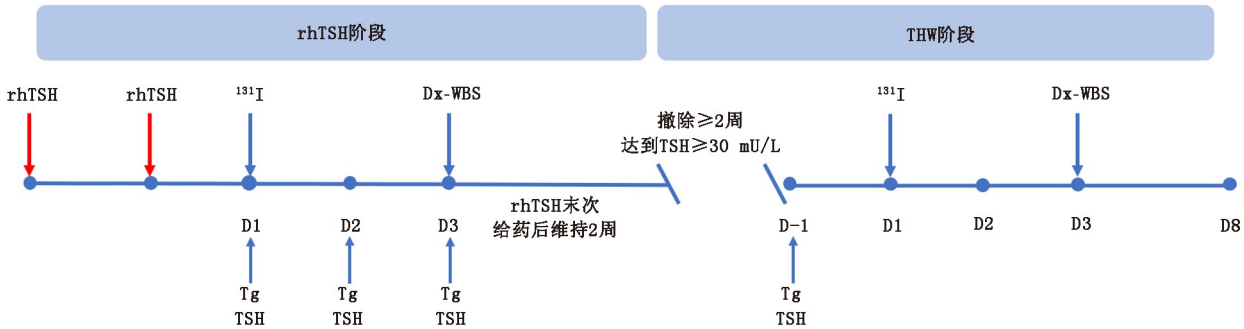

图 1　重组人促甲状腺激素(rhTSH)阶段及停用甲状腺激素(THW)阶段设计流程图。rhTSH 给药按不同剂量组分别为 1 d 方案或 2 d 方案;依据目前临床诊疗常规,THW 阶段取^{131}I 给药前 1 d(D-1)促甲状腺激素(TSH)和甲状腺球蛋白(Tg)水平测定结果;Dx-WBS 为诊断性全身显像

表 1　4 组分化型甲状腺癌患者试验期间治疗药物相关不良事件情况

组别	例数	给药剂量	头痛（例）	胃肠系统疾病（例）		发热感（例）	多汗（例）
				腹痛	恶心		
A 组	6	0.9 mg×1 d	3	0	0	0	0
B 组	6	0.9 mg×2 d	0	0	1	1[a]	1[a]
C 组	6	1.8 mg×1 d	1	1	0	0	0
D 组	6	1.8 mg×2 d	0	0	0	0	0
合计	24		4	1	1	1	1

注：神经系统疾病中，仅报告了头痛；全身性疾病及给药部位反应中，仅报告了发热感；皮肤及皮下组织类疾病中，仅报告了多汗；[a]1 例既有发热感，又有多汗

要包括眼睑肿（14 例）、体质量增加（13 例）、畏寒（11 例）等，余不良反应发生均在 5 例以下。在 rhTSH 阶段，患者无明显甲减相关症状或体征。

（2）简式 POMS 评分。24 例患者的基线评分为（90.29±14.04）分，rhTSH 阶段为（91.92±12.06）分，两者比较差异无统计学意义（$t=0.94$，$P=0.485$）；THW 阶段为（99.67±19.13）分，明显高于基线阶段及 rhTSH 阶段（$t=0.97$，$P=0.015$；$t=0.95$，$P=0.025$），表明 rhTSH 阶段的患者心境状态明显优于 THW 阶段。

3.药效学结果。（1）TSH 水平的变化（图 2）。在 rhTSH 末次给药 24 h，血清 TSH 水平从基线 0.04（0.02，0.11）mU/L 升高至 150.00（105.20，173.31）mU/L，提示国产 rhTSH 用药后可使患者 TSH 快速达到 30 mU/L 以上，2 周后恢复至近基线水平。各剂量组间随着剂量升高，TSH 水平呈升高趋势。

在 THW 阶段，甲状腺激素替代治疗撤除开始至 TSH≥30 mU/L 的中位时间为 23 d，THW 阶段服用 ^{131}I 前 1 d（D−1）测得的 TSH 水平为 73.51（57.22，106.22）mU/L。

（2）Tg 水平的变化。所有患者 TgAb 均阴性。基线 Tg 水平为 0.10（0.10，0.41）μg/L。在 rhTSH 阶段，Tg 的达峰时间在末次给药后的 48 h（D2），Tg 水平为 0.85（0.12，3.01）μg/L；在 THW 阶段，Tg 水平为 0.88（0.15，8.04）μg/L，后者高于前者（$S=70.50$，$P=0.001$）。

以 Tg≥1 μg/L 作为界值，评价 rhTSH 阶段与 THW 阶段对 Tg 水平检测的一致性；23 例（95.8%，23/24）患者前后 2 个阶段结果一致，仅 B 组 1 例（4.2%，1/24）在 rhTSH 阶段 Tg≥1 μg/L，而在 THW 阶段 Tg<1 μg/L。

（3）Dx-WBS 结果。24 例患者中，18 例 Dx-WBS 示颈部残余甲状腺组织（简称残甲）存在不同程度的放射性碘摄取，余 6 例清甲后复查示甲状腺已完全清除。对比每例患者 rhTSH 阶段与 THW 阶段的 Dx-WBS 结果，按有无残甲摄碘分为有/无残甲，23 例（95.8%，23/24）患者 2 个阶段结果一致，A 组 1 例（4.2%，1/24）在 rhTSH 阶段显示残甲，THW 阶段无残甲。

4.药代动力学结果。24 例患者均行药物代谢动力学血样采集。国产 rhTSH 各剂量组给药后达

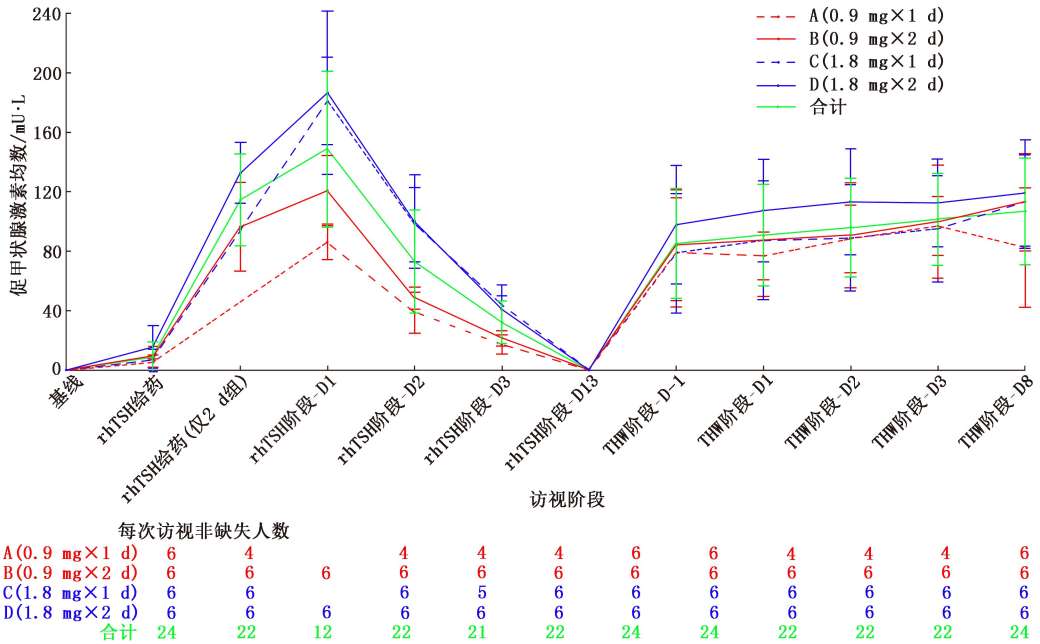

图 2　促甲状腺激素（TSH）定量检测结果的时间变化曲线。重组人 TSH（rhTSH）阶段 D1 指末次 rhTSH 给药后的第 1 天，即服用 ^{131}I 当日；停用甲状腺激素（THW）阶段 D−1 指服用 ^{131}I 前 1 d，D1 指服用 ^{131}I 当日

血药浓度峰值的中位时间分别为 11.95 h(A 组)、8.00 h(B 组)、12.02 h(C 组)和 9.85 h(D 组);各剂量组从体内呈线性消除,消除半衰期约为 20 h;A、B、C 组在首次给药后 96 h 在血浆中完全消除,D 组在 120 h 达完全消除。

讨 论

传统 THW 方式通常需要停用左甲状腺素钠片 2~4 周,此方法会导致患者出现甲减的不适反应,包括记忆力下降、寒冷耐受不良、体质量增加、抑郁或兴奋、精神和身体反应迟钝等,生活质量严重下降[11],并可能造成对多个器官系统(如心血管系统)的不良影响,引发围^{131}I 治疗期的风险,尤其不适于存在基础疾病者或老年患者[12]。同时,部分 DTC 患者即使 THW 2~4 周,TSH 仍不能升高至 30 mU/L 及以上。

rhTSH 与人体内源性 TSH 氨基酸序列和糖基化位点完全一致,可与在甲状腺细胞和 DTC 细胞表面表达的 TSH 受体(TSH receptor, TSHR)蛋白结合,刺激碘的摄取和有机化,以及刺激 Tg 的合成和释放。因此,rhTSH 的应用可避免上述 THW 方式的潜在风险,在维持甲状腺功能正常的状态下达到升高 TSH 水平的目的。Thyrogen 是首个上市的 rhTSH,自 1998 年获美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市以来,已被 60 多个国家批准用于 DTC 的辅助诊断和辅助治疗。研究表明,在 Thyrogen 以 0.9 mg×2 d 给药后,血清 TSH 水平可迅速升高[6-7];患者在 rhTSH 和 THW 2 个阶段全身显像结果一致率近 90%[7];Tg 在 Thyrogen 末次给药后 72 h 达峰值[7];与 THW 相比,Thyrogen 用药后在 Billewicz 量表、POMS、36 条简明健康状况调查表(Medical Outcomes Study of Short-Form 36, SF-36)的评分中均显示出显著优越性[6-7,13];同时,Thyrogen 也显示了较好的安全性,发生率≥5%的不良反应仅有恶心和头痛[5]。上述研究提示,DTC 患者在应用 Thyrogen 的情况下全身显像和 Tg 检测的结果与应用 THW 的检测结果高度一致,还能避免 THW 引起的甲减反应[6-7]。

2015 年美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)指南将 Thyrogen 推荐为术后或^{131}I 治疗后随访中辅助升高 TSH 的手段,并用于辅助中低危人群的清甲或辅助治疗;尤其适用于伴明显合并症不适合 THW 或 THW 不能使内源性 TSH 升高者。值得注意的是,其在伴有残余或转移病灶的 DTC 患者的^{131}I 治疗中,尚无明确推荐[4]。本研究纳入了评估后具有清甲指征或进行^{131}I 清甲后复查的 DTC 患者,研究结果示在该人群中,国产 rhTSH 显示出良好的安全性与耐受性,患者不良反应仅有头痛、腹痛、恶心、发热感、多汗,均为 1 级;与 Thyrogen 的不良反应谱及安全性数据相近[5-7,14]。同时,本研究患者使用国产 rhTSH 的生活质量及心境状态均优于 THW 方式,为其在辅助^{131}I 评估及治疗中的应用提供了生活质量及心境状态的良好数据支持。

在药效学方面,在同组患者的前后对比中,与 THW 需中位 23 d 方能达到 TSH≥30 mU/L 相比,国产 rhTSH 可使患者在末次给药后 24 h 即达峰值,为 150.00(105.20,173.31) mU/L,明显高于 THW 阶段,并在 72 h 内维持 TSH 升高,发挥其刺激 Tg 水平及残甲摄碘的作用。其对应的达峰时间及维持水平与 Thyrogen 的研究数据接近,Thyrogen 刺激后 TSH 达峰时间为末次给药后 24 h,可维持 TSH 水平≥25 mU/L 近 4 d[6-7]。在 rhTSH 给药后 2 d,患者中位 Tg 水平达峰值[0.85(0.12,3.01) μg/L],其对 Tg 水平的刺激增高方式,2 个阶段高度一致。值得注意的是,rhTSH 阶段的 Tg 刺激升高水平不及 THW 阶段,这与 Thyrogen 既往研究结果(Tg 在 THW 阶段至少为 rhTSH 阶段的 2 倍)一致[14]。推测在 THW 阶段,内源性 TSH 的缓慢升高过程有助于对甲状腺滤泡细胞持续的刺激及 Tg 的分泌;rhTSH 阶段 Dx-WBS 示踪剂量的^{131}I 可能造成对滤泡细胞破坏,使 Tg 一过性漏出较多,这也可能是导致后续 THW 阶段 Tg 较高的因素之一。本研究中,2 个阶段 Dx-WBS 检查结果显示出高度的一致性,95.8%的患者在 2 个阶段结果一致,与 Thyrogen 既往研究结果相符[6-7]。

综上所述,国产 rhTSH 用于 DTC 术后辅助诊断显示出较好的安全性,在药效方面,可迅速达到较高的 TSH 水平,在 Tg 检测和 Dx-WBS 显像中显示出与 THW 较高的一致性,且 rhTSH 阶段患者具有更好的生活质量,提示使用国产 rhTSH 作为辅助诊断是 THW 的有效替代方式。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 林岩松:总体设计、研究指导、论文撰写;杨辉、李小毅:研究实施、研究指导;武力卿、张迎强、陈恺、慕转转、贾建敏、牛娜、孙迪、张鑫:研究实施、论文撰写、统计分析;贺宝霞、张滨:研究实施、患者管理

参 考 文 献

[1] Sherman SI. Thyroid carcinoma[J]. Lancet, 2003, 361(9356): 501-511. DOI:10.1016/s0140-6736(03)12488-9.

[2] 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^{131}I 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.
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 therapy of differentiated thyroid carcinoma[J]. China Oncology, 2016, 26(1): 1-12. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.001.

[3] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会,中国研究型医院学会分子诊断专业委员会甲状腺癌学组,医促会甲状腺疾病专业委员会核医学组,等.分化型甲状腺癌术后^{131}I 治疗前评估专家共识[J].中国癌症杂志, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011.
Thyroid Cancer Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Carcinoma Group in Molecular Diagnosis Committee of Chinese Research Hospital Association, Nuclear Medicine Group in Thyroid Diseases Committee of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, et al. Consensus on postoperative evaluation before ^{131}I therapy in differentiated thyroid carcinoma[J]. China Oncology, 2019, 29(10): 832-840. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011.

[4] 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.

[5] Food and Drug Administration. THYROGEN® (thyrotropin alfa) for injection, for intramuscular use. FDA label, 2020.3[EB/OL]. [2020-11-11]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020898s063s065lbl.pdf.

[6] Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma[J]. N Engl J Med, 1997, 337(13): 888-896. DOI:10.1056/NEJM199709253371304.

[7] Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(11): 3877-3885. DOI:10.1210/jcem.84.11.6094.

[8] 徐新民,陈家伦,金小华,等.甲状腺功能减退症诊断指数的临床意义[J].上海医学, 1993, 16(8): 488-489.
Xu XM, Chen JL, Jin XH, et al. Clinical value of diagnostic index for hypothyroidism[J]. Shanghai Med J, 1993, 16(8): 488-489.

[9] Tang C, Thang SP, Zaheer S, et al. Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in an Asian population[J]. Endocrine, 2020, 69(1): 126-132. DOI:10.1007/s12020-020-02238-z.

[10] 祝蓓里. POMS 量表及简式中国常模简介[J].天津体育学院学报, 1995, 10(1): 35-37.
Zhu BL. Brief introduction of POMS scale and its model for China[J]. J Tianjin Institute Physic Edu, 1995, 10(1): 35-37.

[11] Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy[J]. Thyroid, 1997, 7(4): 613-619. DOI:10.1089/thy.1997.7.613.

[12] Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(1): 13-19. DOI:10.1530/eje.1.02310.

[13] Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 926-932. DOI:10.1210/jc.2005-1651.

[14] Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase Ⅰ/Ⅱ study)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(1): 188-196. DOI:10.1210/jcem.78.1.8288703.

(收稿日期:2020-12-11)