

## ·综述·

## 分化型甲状腺癌术后<sup>131</sup>I治疗及诊断性显像前提高TSH水平的方案及其影响

王玥琪 黄蕊 李林

四川大学华西医院核医学科, 成都 610041

通信作者: 李林, Email: [lilinhuxi@sina.com](mailto:lilinhuxi@sina.com)

**【摘要】** 分化型甲状腺癌(DTC)术后<sup>131</sup>I治疗及诊断性显像前较高水平的促甲状腺激素(TSH)能增强<sup>131</sup>I疗效和提高显像灵敏度。提高TSH的方案主要包括甲状腺激素撤退(THW)及重组人TSH,但THW引起的急性甲状腺功能减退将导致血脂代谢异常、肾功能受损、心血管疾病和神经精神疾病,对患者的生活质量造成显著影响。笔者就目前应用于临床的两种提高TSH的方案及其对DTC患者临床和生活质量的影响进行综述。

**【关键词】** 碘放射性同位素; 促甲状腺素; 甲状腺功能减退症; 生活质量; 分化型甲状腺癌

**基金项目:** 四川大学华西医院学科卓越发展 1.3.5 工程项目(ZYGD18016)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.012)

### Methods for improving TSH level and their effect in postoperative patients with differentiated thyroid cancer

Wang Yueqi, Huang Rui, Li Lin

Department of Nuclear Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Li Lin, Email: [lilinhuxi@sina.com](mailto:lilinhuxi@sina.com)

**【Abstract】** A high level of thyroid stimulating hormone (TSH) is required to stimulate sufficient radioiodine uptake for diagnostic imaging or therapy. The current methods for improving TSH level include thyroid hormone withdrawal and recombinant human TSH. However, acute hypothyroidism caused by thyroid hormone withdrawal (THW) before radioactive iodine remnant ablation/treatment or diagnostic scanning significantly influences lipid metabolism, renal function, cardiovascular and neuropsychiatric diseases, and quality of life. This review aimed to summarize these methods and their effect on the clinical and quality of life in patients with differentiated thyroid cancer.

**【Key words】** Iodine radioisotopes; Thyrotropin; Hypothyroidism; Quality of life; Differentiated thyroid cancer

**Fund program:** 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence of West China Hospital of Sichuan University (ZYGD18016)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2020.01.012)

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占甲状腺癌的90%以上,包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)两种类型<sup>[1]</sup>。目前,DTC的发病率在全世界范围内迅速增长,但疾病相关病死率较低<sup>[2-3]</sup>。DTC的治疗方案

主要包括手术+<sup>131</sup>I治疗+TSH抑制治疗<sup>[4]</sup>。DTC起源于甲状腺滤泡上皮细胞,且仍然具有正常甲状腺组织的生物学特征,包括表达钠碘同向转运体、甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白等,以及具有摄取<sup>131</sup>I的能力<sup>[5]</sup>。<sup>131</sup>I治疗及诊断性显像前高水平TSH能直接刺激钠碘同向转运体的表达,增强残余甲状

腺及转移病灶的摄碘能力,从而提高<sup>131</sup>I疗效及显像灵敏度,同时也能提高甲状腺球蛋白检测的灵敏度<sup>[4,6]</sup>。

长期的甲状腺功能减退(简称甲减)会严重影响全身多脏器系统功能:加重神经精神疾病<sup>[7]</sup>及心血管疾病<sup>[8]</sup>,导致肾功能下降<sup>[9]</sup>,对脂质代谢产生负面影响<sup>[10]</sup>,增加动脉粥样硬化的风险<sup>[11]</sup>;同时降低机体各系统代谢水平,从而造成一系列典型的临床症状及体征<sup>[12]</sup>,包括疲乏、怕冷、食欲不振、体重增加、月经紊乱、皮肤干燥、四肢及颜面部水肿等。在<sup>131</sup>I治疗及诊断性显像前的甲状腺激素撤退(thyroid hormone withdrawal, THW)期间,患者均处于短期的医源性甲减状态,停药期间患者的生活质量也会受到一定的影响<sup>[13]</sup>,但是DTC患者的甲减症状能够在恢复服用左旋甲状腺素(L-thyroxine, L-T<sub>4</sub>)后得到纠正。由于结果的可逆性和THW方案的可变性,短期的甲减状态对机体的负面影响还有待进一步确认。

笔者将对甲状腺切除术后<sup>131</sup>I治疗及诊断性显像前提高TSH水平的方案及其对DTC患者<sup>131</sup>I清甲成功率、临床及生活质量的影响进行综述。

## 1 提高TSH水平的方案

目前提高TSH水平的方案主要有两种。(1)THW,主要包括两种方式:停药L-T<sub>4</sub>3~4周,或者对于停药L-T<sub>4</sub>4周以上的患者,可在最初的2~4周用T<sub>3</sub>(碘塞罗宁)替代,然后停止所有甲状腺激素治疗至少2周<sup>[4]</sup>。(2)肌内注射重组人促甲状腺激素(recombinant human thyroid stimulating hormone, rh-TSH),分别在<sup>131</sup>I治疗前24h和48h各注射1次。如果使用rh-TSH进行诊断扫描,则在最后一次rh-TSH注射后72h(诊断剂量<sup>131</sup>I给药后48h)显像。在诊断性显像和残余甲状腺清除治疗方面,THW与rh-TSH的效果相当<sup>[14-15]</sup>。同时,短期随访结果显示,THW辅助和rh-TSH辅助的清甲治疗患者的疾病复发率之间的差异没有统计学意义<sup>[16]</sup>。相对于THW,使用rh-TSH提高TSH水平的优势是避免了医源性甲减的发生<sup>[13]</sup>。此外,rh-TSH可减少各器官对<sup>131</sup>I的暴露,从而降低了并发症的发生率<sup>[15]</sup>。成本高是rh-TSH的主要缺点,以目前的价格来看其成本效益较低<sup>[17]</sup>。rh-TSH在我国尚未进行相关临床试验,未被国家食品药品监

督管理局批准应用于临床。

## 2 THW与rh-TSH对机体的影响

### 2.1 对心血管系统的影响

心肌细胞和血管内皮组织表达甲状腺激素受体,对循环的甲状腺激素水平的变化敏感,而甲状腺激素在维持心血管系统稳态方面具有重要作用。临床和实验数据显示,即使是甲状腺激素水平的微小变化,如亚临床甲减、亚临床甲状腺功能亢进以及低T<sub>3</sub>综合征,都会对心血管系统产生不利影响<sup>[18]</sup>。亚临床及明显的甲减均与心动过缓、轻度高血压、左心室收缩及舒张功能障碍、外周血管阻力增加和血管内皮功能受损有关<sup>[19]</sup>。

有研究通过与对照组的健康成年人对比,和(或)与甲状腺激素抑制治疗前后对比,评估了DTC患者在THW期间急性甲减对心血管系统的影响<sup>[20-22]</sup>。其中,Hoftijzer等<sup>[20]</sup>的一项探讨15例急性且明显甲减DTC患者心功能变化的研究结果显示,THW 28d后,左心室质量、室间隔厚度及左心室后壁厚度均较对照组增加,但都未达到左心室肥厚的诊断标准;同时E峰和A峰(二尖瓣早期和晚期血流)轻微下降,但对E/A值没有影响,由此可见急性甲减仅引起舒张功能的轻微变化。另外一项研究结果显示,经过4周的THW,甲减组患者的血压与正常对照组相比无明显差异,但心血管相关指标,如同型半胱氨酸水平明显高于正常对照组,C-反应蛋白平均水平均超过1.0mg/L;在血管硬化程度和左心室功能测量方面,甲减组患者的主动脉硬度显著升高,左心室舒张功能受损,心率也较正常对照组降低,但左心室大小及射血分数无明显差异<sup>[21]</sup>。An等<sup>[22]</sup>也同样得出了严重的甲减会引起心脏代谢参数的明显改变的结论。

据报道,使用rh-TSH可以避免一些心血管并发症的进展,包括充血性心力衰竭及冠状动脉疾病<sup>[23]</sup>。由于目前尚不明确与甲状腺疾病相关的心血管系统的变化是由甲状腺激素作用的改变引起的,还是TSH对内皮细胞直接作用的结果,故研究者们对有关rh-TSH应用后对于心血管系统的影响仍存在不同意见<sup>[24-26]</sup>。部分研究者认为rh-TSH本身可能诱导内皮功能的损害<sup>[24]</sup>,可能通过增强氧化应激促进血管内皮细胞和血小板的活化而促进动脉粥样硬化形成<sup>[25]</sup>;近期的研究结果显示,rh-TSH能

增加冠状动脉血流而可能发挥保护冠状动脉内皮的作用<sup>[26]</sup>。

综上所述,已报道的急性甲减期间心血管的不良反应包括心率降低、左心室舒张功能受损、心血管风险相关指标异常等。所以,有心血管疾病病史的患者在短期甲减期间存在病情加重的可能性,尤其是老年人。rh-TSH可较好地应用于心血管不良事件风险较高的患者的诊治流程,且短期用药是安全的,但应注意rh-TSH可能诱导血管内皮功能损害。

## 2.2 对血脂代谢的影响

甲减易增加动脉粥样硬化的风险<sup>[27]</sup>。除其他因素影响外,动脉粥样硬化与甲状腺激素缺乏引起的脂蛋白代谢紊乱有关。甲状腺激素通过调节许多参与脂质代谢的酶和受体来影响脂质的形成和分解。在甲减状态下,脂质形成和分解速率都有下降,肝脏低密度脂蛋白受体数量减少,肝脂肪酶、脂蛋白脂肪酶和胆固醇酯转移蛋白活性降低<sup>[10,28]</sup>,脂质代谢水平降低。

在 THW 导致的甲状腺功能明显减退状态下,总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、载脂蛋白 A-I 型、载脂蛋白 B 和载脂蛋白 E 水平显著升高,甘油三酯水平升高或无显著变化<sup>[22,28-29]</sup>。Beukhof 等<sup>[10]</sup>研究了<sup>131</sup>I 清甲治疗后的随访期间为测量刺激状态下 Tg 水平,DTC 患者使用 rh-TSH 后对血脂代谢方面的影响。该研究结果显示,注射 rh-TSH 后,患者的载脂蛋白 B、高密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯以及非高密度脂蛋白-胆固醇较注射前升高,但低密度脂蛋白-胆固醇及总胆固醇水平较注射前未见明显变化,经过多元回归分析后发现,与 rh-TSH 相关的体内脂质水平变化都是通过游离 T<sub>3</sub> 水平的下降来调节的。

THW 后的甲减状态下会出现血清脂质谱的紊乱。但脂质代谢的改变通常只是暂时的,通过 L-T<sub>4</sub> 使甲状腺功能恢复正常后是可以逆转的,而动脉粥样硬化和(或)心血管疾病患者则应避免。

## 2.3 对肾功能的影响

循环系统血流动力学的下降会对肾功能造成影响,尤其是肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。研究报道,严重甲减的患者会出现水电解质失衡、肾血流量减少及肾血浆流量减少等生理变化<sup>[30]</sup>。通过 L-T<sub>4</sub> 替代治疗,甲减患者 GFR 的下降和肌酐水平的升高是可逆的<sup>[31]</sup>。但 GFR 降低的潜

在机制尚未在甲减患者中得到充分解释。

甲状腺全切术后 DTC 患者在准备<sup>131</sup>I 治疗或诊断性显像前,正如在慢性甲减中所观察到的一样,急性医源性甲减也会导致肾功能的短暂受损,而 rh-TSH 的使用有助于维持肾功能。Coura-Filho 等<sup>[32]</sup>利用<sup>51</sup>Cr-乙二胺四乙酸对<sup>131</sup>I 治疗前的 GFR 进行检测以评价 THW 组和 rh-TSH 组患者的肾功能,结果显示 THW 组 GFR 降低了 18%~22%,而 rh-TSH 组 GFR 则保持稳定。Duranton 等<sup>[33]</sup>报道了医源性甲减时血清肌酐水平升高和 GFR 的可逆性损害,而注射 rh-TSH 的甲状腺功能正常的患者的肾功能增强。这两项前瞻性研究的患者例数较少,对肾功能的随访时间有限(少于 3 个月)。另外一项对 THW 组和 rh-TSH 组患者肾功能的长期影响的研究结果显示,THW 组 GFR 较基线水平下降了 24%,肾功能在 6 个月内恢复,长达 24 个月的随访期内肾功能仍保持稳定;而 rh-TSH 组 GFR 下降了 7%( $P > 0.05$ ),在长期随访中 GFR 维持在基线水平<sup>[9]</sup>。

在 THW 期间的短时间内 GFR 会降低,血清肌酐水平升高,对肾功能有一定的影响,恢复 L-T<sub>4</sub> 替代治疗后肾功能将重新恢复至正常水平。但对于肾功能不全的患者,考虑到上述肾功能的改变,在<sup>131</sup>I 治疗前 THW 期间应该定期检测肾功能,同时 rh-TSH 也是可供选择的方案。

## 2.4 对精神、认知功能、脑血流及脑葡萄糖代谢的影响

正常的甲状腺功能对维持大脑的正常功能非常重要,经临床调查和功能影像学研究证实,甲状腺功能明显减退与精神障碍和认知功能减退有关,但经治疗很大程度上是可逆的<sup>[7]</sup>。与慢性甲减类似,急性甲减同样可引起焦虑、抑郁等症状以及认知功能减退<sup>[34-36]</sup>。

影像学相关研究提供了客观证据,有研究证明甲减患者的大脑功能和结构发生了改变,如大脑与认知功能和情绪相关区域的葡萄糖代谢降低<sup>[35]</sup>、神经活动增加<sup>[36]</sup>、海马体积减小<sup>[37]</sup>等。Jeong 等<sup>[35]</sup>研究了 20 例<sup>131</sup>I 清甲治疗前采用 THW 或 rh-TSH 的 DTC 患者脑葡萄糖代谢的变化,结果显示,THW 组比 rh-TSH 组表现得更加焦虑和抑郁,脑代谢显像结果显示,THW 组的患者<sup>18</sup>F-FDG 摄取在双侧岛叶及其周围区域增加最为明显,同时顶枕叶葡萄

糖代谢降低,其中楔叶是葡萄糖代谢下降最显著的区域,楔叶及其周围区域<sup>18</sup>F-FDG摄取降低与TSH水平和抑郁症状加重有关。但作者并未进一步提出rh-TSH在改善DTC患者精神及认知障碍方面有更大优势的结论。

### 2.5 对生活质量的影晌

生活质量是生活各领域质量的总称,其是一个标准水平,包括个人或社会对美好生活的期望,涵盖了个人生活的情感、社交和身体健康等多个方面。在医疗卫生领域,健康相关生活质量包括身体、精神和社会的健康状况对日常生活的影响<sup>[38]</sup>。生活质量是癌症患者延长生存时间的一个重要考虑因素,近年来DTC患者的生活质量也越来越受到关注。

Rubic等<sup>[39]</sup>报道,DTC患者在<sup>131</sup>I治疗后或诊断性显像前停用甲状腺激素会导致生活质量的降低。该研究纳入了150例DTC患者,探讨了THW期间哪些因素对患者的生活质量影响最大。研究结果显示,最重要的因素主要是停用甲状腺激素后产生的甲减的相关症状,其中疲乏、怕冷、体重增加和失眠占比很高。

两项随机对照试验研究了<sup>131</sup>I清甲治疗前应用THW或rh-TSH对DTC患者生活质量的影响<sup>[13,40]</sup>。这两项研究得出了相同的结论,与停用甲状腺激素而造成甲减的患者的生活质量下降相比,接受rh-TSH治疗的甲状腺功能正常的患者的生活质量未明显降低,并且清甲成功率与甲减患者无明显差异。

综上,短期的甲减能导致DTC患者的生活质量受到影响,而rh-TSH的应用则可以使患者的生活质量得到较大的改善。符合rh-TSH应用范围且具备经济条件的患者可以选择rh-TSH作为THW的替代方案。

### 3 小结与展望

综上所述,到目前为止,主要有两种方法可以很好地用于DTC患者在<sup>131</sup>I治疗及诊断性显像前的准备阶段,其中一种是相对较长时间的内分泌性刺激(THW 3~4周),另一种是使用rh-TSH进行快速但昂贵的外源性刺激。这两种方法的效果均很好,并得到了多年临床经验的支持。但是THW引起的短暂且急性的甲减会导致多种临床症状,并对多脏器

系统有潜在影响,而目前rh-TSH仅推荐用于低中危DTC患者<sup>131</sup>I治疗前的准备阶段,对于伴有较高疾病相关病死率和高复发风险的DTC患者,应用rh-TSH还需要更多的数据支撑<sup>[4]</sup>,且rh-TSH尚未在我国临床中广泛应用,目前对其的认识还只停留在理论水平。临床上肯定会存在一些如老年、<sup>131</sup>I治疗前TSH未达到目标水平等情况的患者,需要给予<sup>131</sup>I治疗但又不能及时给予外源性rh-TSH治疗的患者。目前已有学者提出将THW时间缩短至2周同样也是能有效刺激TSH>30 mIU/L的方法,并且与DTC患者<sup>131</sup>I治疗后反应不完全之间的相关性无统计学意义<sup>[41]</sup>。因此,能够兼顾疗效、成本及不良反应的第三种方法应该被进一步研究。

**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** 王玥祺、黄蕤负责信息收集整理、综述的撰写及修改;李林负责综述的审阅。

### 参 考 文 献

- [1] Mazzaferri EL. An Overview of the Management of Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 1999, 9(5): 421-427. DOI: 10.1089/thy.1999.9.421.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Forman D, Ferlay J. The global and regional burden of cancer[M]//Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2014: 16-53.
- [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] Chung JK, Cheon GJ. Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: The First Targeted Therapy in Oncology[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014, 29(3): 233-239. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.3.233.
- [6] Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(7): 849-876. DOI: 10.1007/s40618-018-0884-2.
- [7] Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(5): 377-383. DOI: 10.1097/MED.000000000000089.

- [ 8 ] Kannan L, Shaw PA, Morley MP, et al. Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(12): e005266. DOI: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005266).
- [ 9 ] Cho YY, Kim SK, Jung JH, et al. Long-term outcomes of renal function after radioactive iodine therapy for thyroid cancer according to preparation method: thyroid hormone withdrawal vs. recombinant human thyrotropin[J]. *Endocrine*, 2019, 64(2): 293–298. DOI: [10.1007/s12020-018-1807-x](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1807-x).
- [10] Beukhof CM, Massolt ET, Visser TJ, et al. Effects of Thyrotropin on Peripheral Thyroid Hormone Metabolism and Serum Lipids[J]. *Thyroid*, 2018, 28(2): 168–174. DOI: [10.1089/thy.2017.0330](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0330).
- [11] Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, et al. Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study[J]. *Circ Res*, 2017, 121(12): 1392–1400. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.117.311603](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311603).
- [12] Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population[J/OL]. *Thyroid Res*, 2019, 12: 2[2019-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367787>. DOI: [10.1186/s13044-019-0063-3](https://doi.org/10.1186/s13044-019-0063-3).
- [13] Lee J, Yun MJ, Nam KH, et al. Quality of Life and Effectiveness Comparisons of Thyroxine Withdrawal, Triiodothyronine Withdrawal, and Recombinant Thyroid-Stimulating Hormone Administration for Low-Dose Radioiodine Remnant Ablation of Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. *Thyroid*, 2010, 20(2): 173–179. DOI: [10.1089/thy.2009.0187](https://doi.org/10.1089/thy.2009.0187).
- [14] Liepe K. Sensitivity of preparation with rhTSH or thyroid hormone withdrawal using <sup>131</sup>I-whole body scans to identify metastases of differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Surg*, 2015, 16: 107–112. DOI: [10.1016/j.ijso.2015.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.02.016).
- [15] Arpaia D, Ippolito S, Peirce C, et al. Importance of recombinant human thyrotropin as an adjuvant in the radioiodine treatment of thyroid cancer[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2017, 12(4): 261–267. DOI: [10.1080/17446651.2017.1338945](https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1338945).
- [16] Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b)[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(2): 167–172. DOI: [10.1590/2359-3997000247](https://doi.org/10.1590/2359-3997000247).
- [17] Borget I, Bonastre J, Catargi B, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2885–2892. DOI: [10.1200/JCO.2015.61.6722](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6722).
- [18] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 501–509. DOI: [10.1056/NEJM200102153440707](https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440707).
- [19] Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(1): 39–55. DOI: [10.1038/nrcardio.2016.174](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174).
- [20] Hofijzer HC, Bax JJ, Heemstra KA, et al. Short-term overt hypothyroidism induces discrete diastolic dysfunction in patients treated for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(3): 204–210. DOI: [10.1111/j.1365-2362.2009.02088.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02088.x).
- [21] Gazdag A, Nagy EV, Erdei A, et al. Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(2): 133–142. DOI: [10.1007/s40618-014-0143-0](https://doi.org/10.1007/s40618-014-0143-0).
- [22] An JH, Song KH, Kim DL, et al. Effects of thyroid hormone withdrawal on metabolic and cardiovascular parameters during radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 38–50. DOI: [10.1177/0300060516664242](https://doi.org/10.1177/0300060516664242).
- [23] Robbins RJ, Driedger A, Magner J. Recombinant Human Thyrotropin-Assisted Radioiodine Therapy for Patients with Metastatic Thyroid Cancer Who Could Not Elevate Endogenous Thyrotropin or Be Withdrawn from Thyroxine[J]. *Thyroid*, 2006, 16(11): 1121–1130. DOI: [10.1089/thy.2006.16.1121](https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.1121).
- [24] Dardano A, Monzani F. Recombinant human TSH acutely impairs endothelium-dependent vasodilation[J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(3): 367. DOI: [10.1530/EJE-07-0345](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0345).
- [25] Desideri G, Bocale R, Milardi D, et al. Enhanced proatherogenic inflammation after recombinant human TSH administration in patients monitored for thyroid cancer remnant[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(3): 429–433. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2008.03485.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03485.x).
- [26] Ippolito S, Ippolito R, Peirce C, et al. Recombinant Human Thyrotropin Improves Endothelial Coronary Flow Reserve in Thyroidectomized Patients with Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(11): 1528–1534. DOI: [10.1089/thy.2016.0082](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0082).
- [27] Saif A, Mousa S, Assem M, et al. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism [J/OL]. *Endocr Connect*, 2018, 7(10): 1075–1080[2019-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198186>. DOI: [10.1530/EC-18-0194](https://doi.org/10.1530/EC-18-0194).
- [28] Sigal GA, Tavoni TM, Silva BMO, et al. Effects of Short-Term Hypothyroidism on the Lipid Transfer to High-Density Lipoprotein and Other Parameters Related to Lipoprotein Metabolism in Patients Submitted to Thyroidectomy for Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2019, 29(1): 53–58. DOI: [10.1089/thy.2018.0190](https://doi.org/10.1089/thy.2018.0190).
- [29] Jung KY, Ahn HY, Han SK, et al. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(6): 1347–1353. DOI: [10.1016/j.jacl.2017.08.015](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.08.015).

- [30] Villabona C, Sahun M, Roca M, et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism[J]. *Am J Med Sci*, 1999, 318(4): 277-280. DOI: 10.1097/00000441-199910000-00007.
- [31] Bulur O, Dal K, Ertugrul DT, et al. Renal function improves with the treatment of hypothyroidism[J]. *Endocr Res*, 2017, 42(3): 246-251. DOI: 10.1080/07435800.2017.1293686.
- [32] Coura-Filho GB, Willegaignon J, Buchpiguel CA, et al. Effects of Thyroid Hormone Withdrawal and Recombinant Human Thyrotropin on Glomerular Filtration Rate During Radioiodine Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(12): 1291-1296. DOI: 10.1089/thy.2015.0173.
- [33] Duranton F, Lacoste A, Faurous P, et al. Exogenous thyrotropin improves renal function in euthyroid patients, while serum creatinine levels are increased in hypothyroidism[J]. *Clin Kidney J*, 2013, 6(5): 478-483. DOI: 10.1093/ckj/sfi092.
- [34] Smith CD, Grondin R, LeMaster W, et al. Reversible Cognitive, Motor, and Driving Impairments in Severe Hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 28-36. DOI: 10.1089/thy.2014.0371.
- [35] Jeong HS, Choi EK, Song IU, et al. Differences in Brain Glucose Metabolism During Preparation for <sup>131</sup>I Ablation in Thyroid Cancer Patients: Thyroid Hormone Withdrawal Versus Recombinant Human Thyrotropin[J]. *Thyroid*, 2017, 27(1): 23-28. DOI: 10.1089/thy.2016.0293.
- [36] Shin YW, Choi YM, Kim HS, et al. Diminished Quality of Life and Increased Brain Functional Connectivity in Patients with Hypothyroidism After Total Thyroidectomy[J]. *Thyroid*, 2016, 26(5): 641-649. DOI: 10.1089/thy.2015.0452.
- [37] Cooke GE, Mullally S, Correia N, et al. Hippocampal Volume Is Decreased in Adults with Hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2014, 24(3): 433-440. DOI: 10.1089/thy.2013.0058.
- [38] Bottomley A. The cancer patient and quality of life[J]. *Oncologist*, 2002, 7(2): 120-125. DOI: 10.1634/theoncologist.7-2-120.
- [39] Rubic M, Kuna SK, Tesic V, et al. The most common factors influencing on quality of life of thyroid cancer patients after thyroid hormone withdrawal[J]. *Psychiatr Danub*, 2014, 26(Suppl 3): S520-527.
- [40] Taieb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(1): 115-123. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03424.x.
- [41] Piccardo A, Puntoni M, Ferrarazzo G, et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients?[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(7): 1218-1223. DOI: 10.1007/s00259-018-3955-x.

(收稿日期: 2019-03-03)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于关键词的使用

1. 关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

2. 关键词尽量从美国国立医学图书馆的 Mesh 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。

3. 应特别注意首标关键词的选用, 该词应反映全文最主要的内容; 切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词), 必要时可作为关键词使用, 但排序应在最后。

本刊编辑部