

自主功能性甲状腺结节的诊断与¹³¹I治疗进展

Advances in diagnosis and ¹³¹I therapy of autonomously functioning thyroid nodule

Wang Bingpan, Lu Keyi

引用本文:

王秉攀, 陆克义. 自主功能性甲状腺结节的诊断与¹³¹I治疗进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(8): 509–514. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202211011-00327

Wang Bingpan, Lu Keyi. Advances in diagnosis and ¹³¹I therapy of autonomously functioning thyroid nodule[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(8): 509–514. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202211011-00327

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202211011-00327>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

自主功能性甲状腺结节的临床诊疗进展

Progress in the clinical diagnosis and treatment of autonomously functioning thyroid nodule

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(12): 780–785 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910002-00108>

Graves甲亢¹³¹I治疗后甲状腺功能的变化特点及其与治疗前抗体水平的关系

Characteristics of thyroid function change after ¹³¹I treatment of Graves hyperthyroidism and correlation with level of antibodies before treatment

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(1): 18–23 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003035-000015>

腰椎能谱CT评估Graves甲状腺功能亢进症患者¹³¹I治疗前后骨量变化的价值

Changes of bone mass in patients with Graves' hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy based on CT spectral imaging

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(6): 495–499, 506 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.004>

分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗后诊断性全身显像周围剂量当量率动态变化的研究

Study on the dynamic change in ambient dose equivalent rate in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving diagnostic whole-body scan after ¹³¹I therapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(4): 212–216 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201907038-00023>

甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌¹³¹I治疗效果的的关系研究

Studies on the relationship between thyroglobulin antibody and the therapeutic effect of ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 545–551 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007044-00094>

基层医院分化型甲状腺癌¹³¹I规范化诊疗的临床体会

Clinical experience of ¹³¹I standard diagnosis and treatment of differentiated thyroid carcinoma in basic hospital

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 432–436 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.009>

·综述·

自主功能性甲状腺结节的诊断与¹³¹I治疗进展

王秉攀 陆克义

山西医科大学第一医院核医学科, 太原 030001

通信作者: 陆克义, Email: lu-ky@163.com

【摘要】 自主功能性甲状腺结节(AFTN)是一种能引起甲状腺毒症等疾病, 结节可单发也可多发, 其中99%为良性, 多发生在甲状腺的2个侧叶, 峡部少见。AFTN的治疗方法有手术、¹³¹I治疗、抗甲状腺药物治疗、射频消融治疗等。其中¹³¹I治疗是一种治疗AFTN的有效方法。笔者结合国内外文献报道, 对AFTN的发病机制与诊断方法, 以及¹³¹I治疗的原理、临床应用与疗效等作一综述, 为AFTN的临床诊疗提供参考。

【关键词】 碘放射性同位素; 自主功能性甲状腺结节; 放射疗法; 甲状腺功能亢进症

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202211011-00327](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202211011-00327)

Advances in diagnosis and ¹³¹I therapy of autonomously functioning thyroid nodule

Wang Bingpan, Lu Keyi

Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Lu Keyi, Email: lu-ky@163.com

【Abstract】 Autonomously functioning thyroid nodule (AFTN) is a disease that can cause thyrotoxicosis. Nodules can be solitary or multiple, with 99% of them being benign and occurring mostly in the two lateral lobes of the thyroid gland. The isthmus is rare. The treatment methods for AFTN include surgery, ¹³¹I therapy, antithyroid drug, and radiofrequency ablation. ¹³¹I therapy is an effective treatment for AFTN. Based on domestic and foreign literature reports, the authors review the pathogenesis and diagnosis of AFTN, as well as the principle, clinical application and efficacy of ¹³¹I therapy, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment of AFTN.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Autonomously functioning thyroid nodule; Radiotherapy; Hyperthyroidism

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202211011-00327](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202211011-00327)

自主功能性甲状腺结节(autonomously functioning thyroid nodule, AFTN)发生于甲状腺腺体, 是一种能引起甲状腺毒症等疾病, 99%的AFTN为良性, 可单发也可多发^[1]。随着结节的增大, AFTN的自主功能逐渐变强, 患者可逐步表现为甲状腺功能正常、亚临床甲状腺功能亢进症(简称甲亢)(毒性结节前期)和临床甲亢(毒性结节期)。AFTN的诊断通常是依据患者的症状、体征, 结合实验室检查以及影像学检查来确定的。AFTN的治疗方法有手术、¹³¹I治疗、抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)治疗、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)治疗等, 治疗方法各有优劣。本文对AFTN的发病机制、诊断与¹³¹I治疗等综述如下。

1 AFTN的定义和发病机制

1913年, Plummer^[2]曾描述了与Graves病不同的第二

种甲亢, 其由甲状腺结节引起, 占甲亢病因的3%左右, 之后将此病命名为Plummer病。在Plummer病具有自主功能的结节中, 甲状腺滤泡细胞自主分泌甲状腺激素, 结节内成分与正常的甲状腺组织实质非常接近, 而结节外的正常甲状腺仍受垂体的功能调节。Plummer病的结节可以是单发或多发, 其中可自主分泌甲状腺激素并引起甲亢的单发结节又称甲状腺毒性腺瘤(toxic adenoma, TA)或自主性甲状腺高功能腺瘤, 引起甲亢的多发结节称为毒性多结节性甲状腺肿(toxic multinodular goiter, TMNG), 这些可自主分泌甲状腺激素的结节也称为AFTN, 由Goetsch^[3]在1918年首次描述。

AFTN的“自主性”指的是甲状腺细胞的功能活动不依赖TSH, 即结节不受TSH调节, 可自主分泌甲状腺激素进而引起甲亢。有研究者认为, 编码促甲状腺激素受体(thyroid-

stimulating hormone receptor, TSHR)和活化 G 蛋白的基因突变是 AFTN 自主分泌甲状腺激素的主要原因^[4]。AFTN 中的碘运输和碘转化率升高,可能与甲状腺过氧化物酶(TPO)和钠碘同向转运体的 mRNAs 表达增加有关,这也解释了放射性核素显像中“热”结节的碘摄取和代谢水平以及激素分泌水平升高的原因^[5]。局限于 TA 组织的功能获得性 TSHR 突变(体细胞突变)导致腺苷酸环化酶和细胞内环磷酸腺苷的积累,从而促进了甲状腺细胞的增殖;另外,功能获得性 TSHR 突变也是 TMNG 功能亢进结节形成的原因^[6]。体细胞 TSHR 突变的发生率在 TA 中高达 82%,在 TMNG 中高达 60%^[7]。碘缺乏是结节性甲状腺疾病流行病学中重要的危险因素,在 AFTN 的形成过程中也起着重要作用,长期缺碘将引起甲状腺细胞的过度增殖与基因复制率升高。由于在甲状腺激素合成过程中产生的过氧化氢与自由基可能会破坏基因组导致突变,使得甲状腺具有很高的自发突变率,在高复制率与高突变率的共同影响下,甲状腺细胞发生突变形成自主的甲状腺细胞团簇^[8-9]。

2 AFTN 的诊断

AFTN 的诊断通常是依据患者的症状、体征,结合实验室检查以及影像学检查来确定的。

2.1 症状与体征

AFTN 患者早期往往缺少明显的症状和体征,通常在体检时通过甲状腺触诊或甲状腺彩色多普勒超声(简称彩超)检查发现。随着病情的进展,结节较大或者其位置靠近气管、神经时可出现颈部压迫症状。AFTN 可自主产生甲状腺激素,过多的甲状腺激素释放入血液中可引起高代谢症候群^[10]。处于毒性结节前期的患者,其临床表现不典型,但长期处于该状态下会引发心血管疾病(如房颤、心动过速等)以及骨质疏松;处于毒性结节期的患者伴有甲亢症状,如心悸、胸闷、多汗、消瘦等,症状通常较原发性甲亢轻,部分老年患者症状不典型,表现为“淡漠型”甲亢,多数患者一般无“突眼征”。

2.2 实验室检查

甲状腺功能与血液循环中游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)及 TSH 的水平均密切相关,测定 FT_3 、 FT_4 及 TSH 水平能很好地反映甲状腺功能的状况,AFTN 患者的甲状腺功能可随着结节进展而发生变化,表现为甲状腺功能正常、亚临床甲亢与临床甲亢状态^[11]。目前,国内外甲状腺疾病诊疗指南均推荐所有甲状腺结节患者应检测血清 TSH 水平,TSH 水平降低,说明结节具有功能,应进一步判断游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)是否处于正常范围内,以诊断亚临床甲亢或临床甲亢。抗甲状腺抗体包括甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、

甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb),这些抗体是自身免疫性疾病的标志物,包括 Graves 病和自身免疫性甲状腺炎,其中 TRAb 是 Graves 病的直接致病原因,也是对 Graves 病与 AFTN 引起的甲亢进行鉴别的重要参考因素。抗甲状腺抗体的检测对甲状腺结节的常规检查来说不是必要的,在 TSH 水平升高时可检测甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),以明确是否合并自身免疫性甲状腺炎^[9-12]。

2.3 影像学检查

2.3.1 彩超检查

甲状腺彩超检查在评估甲状腺结节方面具有高度的灵敏度和准确性,可以根据结节性质、回声强弱、有无钙化、边界是否清晰、生长方式、病灶多少、有无区域淋巴结转移等来判断结节的良恶性^[13]。甲状腺彩超检查可明确 AFTN 的结节大小、数目和具体部位,并排除放射性核素显像中由于局部腺体增厚等原因造成的“热”结节。TA 在超声检查下多表现为单发结节、内部回声以实性为主、边界清楚且有明显的声晕和包膜。TA 呈高代谢状态,腺瘤内血管丰富,彩超下表现为局部血流信号丰富^[14]。而 TMNG 在超声检查下大多表现为多个不同回声结构、大小不等、边界大部分较为模糊且无明显声晕和包膜,功能性和非功能性甲状腺结节通常并存^[6],结节由扩张的滤泡集合而成,内部易出现退行性变化,形成局部纤维化、囊肿等,促使周围血液循环障碍,彩超下常表现为血流信号不足^[15]。

2.3.2 放射性核素显像

甲状腺放射性核素显像中,AFTN 表现为局部高摄取的“热”结节,其中 TA 表现为单个“热”结节,结节周围或对侧正常的甲状腺组织出现抑制现象而不显影或呈放射性稀疏区;TMNG 表现为多发“热”结节,结节周围受到抑制的甲状腺组织显影稀疏或缺损。有时,TMNG 在显像中会与 Graves 病伴结节性甲状腺肿难以区分,两者均可表现为显像剂摄取浓聚区与减淡区相间,需结合病史、实验室检查等来鉴别。与超声检查相比,放射性核素显像提供的是功能学信息而非形态学信息,有研究表明,将放射性核素显像纳入甲状腺结节超声分级有效减少了不必要的细胞学检查^[16]。欧美甲状腺协会指南均推荐甲状腺结节患者仅在 TSH 水平降低的情况下行甲状腺放射性核素显像,通过“热”结节来进一步确诊 AFTN^[11-17]。但指南并未对 TSH 水平正常或升高的患者推荐行甲状腺放射性核素显像,原因可能是 AFTN 的发病率较低且通常伴有 TSH 水平降低,因缺乏不同 TSH 水平的大规模前瞻性临床研究,指南推荐方案仍存有较大争议。在德国,对于 AFTN 长径>10 mm 者,无论 TSH 水平如何,均建议行甲状腺放射性核素显像^[16]。

2.4 组织和细胞学检查

细针穿刺活检是最为重要的组织和细胞学检查方法,是判断 AFTN 良恶性最为重要的依据。有功能的 AFTN 多数为良性,很少发生恶变,因此对于 AFTN,常规不推荐行该检查,只有在超声检查提示恶性的情况下才推荐行细针穿刺活检^[11]。恶性 AFTN 在临床上的发病率仅为 1%,其病理类型多为甲状腺乳头状癌^[18],且仅见于病例报道,缺乏大规模的临床数据^[19]。

3 AFTN 的¹³¹I 治疗

目前,手术和¹³¹I 治疗均是治疗 AFTN 的有效且成功率很高的方法,均被国际上多个医学学会指南推荐^[20-21]。国外对 TMNG 不同治疗方法的研究结果显示, TMNG 患者手术失败或需要再次手术的风险均<1%,但术后需进行甲状腺素片替代治疗的风险为 100%^[22]。当结节长径>4 cm,或出现压迫症状或体征(吞咽困难、声音嘶哑、饮水呛咳等)引起患者不适时,均为手术治疗的适应证^[23]。手术常会引起一些术后并发症,如呼吸困难、短暂或永久性喉返神经损伤(声音嘶哑)、喉上神经损伤(饮水呛咳、音调变低)、甲状旁腺误切和甲状腺危象等。¹³¹I 治疗后需重复治疗的风险约为 20%^[22],具有安全、简便的优点,得到了更多临床医师和患者的认可^[24]。ATD 治疗则主要用于手术前准备阶段,可控制甲亢症状,但不会使结节体积缩小且治疗后极易复发,长期使用 ATD 对患者的肝肾功能将造成较大的负担。RFA 治疗目前仍被视为一种试验性的治疗方法,被选择性地用于某些患者^[11]。有研究表明, RFA 治疗 AFTN 的疗效有较大的不确定性,且与结节体积和甲亢程度呈正相关^[25]。RFA 治疗仅可作为结节较大或甲亢程度较重的 AFTN 患者的替代治疗方法,如有手术或¹³¹I 治疗禁忌证或患者不愿意接受这 2 种治疗的情况下可考虑实施^[21]。

3.1 ¹³¹I 治疗原理

甲状腺滤泡细胞摄取¹³¹I 的过程与摄取碘离子(I⁻)相同,当 I⁻进入甲状腺滤泡细胞后,在甲状腺过氧化物酶(TPO)的作用下,与甲状腺球蛋白上的酪氨酸结合,形成碘化酪氨酸,再进一步合成甲状腺激素^[26]。甲状腺合成甲状腺激素时,其碘的摄取量及甲状腺激素的合成速度与甲状腺功能相关^[27]。

在正常情况下,甲状腺激素的合成受到垂体分泌的 TSH 水平的调节,也是刺激甲状腺组织摄取碘到滤泡细胞中所必需的。AFTN 以外的正常甲状腺组织功能因 AFTN 分泌的甲状腺激素抑制 TSH 的分泌而间接受到抑制,因此,¹³¹I 治疗时¹³¹I 更多地集中在 AFTN 中,结节摄碘功能更活跃,进而聚集更多的 β 射线,致使结节处于进行性放疗中,最终失去功能,达到破坏甲状腺结节的目的是,而结节

以外的正常甲状腺组织所受的影响很小^[28]。

3.2 ¹³¹I 治疗剂量

美国甲状腺协会指南指出,¹³¹I 治疗甲亢的目标是使患者甲亢病情得到控制,达到甲状腺功能正常或出现甲状腺功能减退症(简称甲减)。但更多的医生更希望以最低的甲减发生率来达到甲亢治愈的目的,即在使 AFTN 结节体积缩小的同时,患者达到最佳的甲亢缓解率及最低的甲减发生率。目前,国内外使用的¹³¹I 治疗剂量的选择方法主要包括固定剂量法和计算剂量法。固定剂量法根据结节大小、¹³¹I 摄取率等情况对¹³¹I 治疗剂量进行适当增减,一般当结节长径<3 cm 时,一次性给予 555~1 110 MBq(15~30 mCi);当结节长径>3 cm 时,给予 740~1 110 MBq(20~30 mCi)^[4];计算剂量法则通过估算结节质量、¹³¹I 摄取率和(或)有效半衰期计算出结节的吸收剂量,但由于结节的质量估算较为困难,且易受干扰,目前多采用固定剂量法。Kahraman 等^[29]通过超声估算结节质量,并对¹³¹I 治疗 TMNG 患者进行长期随访,结果显示计算剂量法的总体治愈率与固定剂量法相比,差异无统计学意义。Roque 等^[30]对 TMNG 患者的研究显示,采用 555 MBq 的固定剂量法方案的患者在甲亢治愈的同时,甲减发生率更低。Ronga 等^[31]对 1 402 例 AFTN 患者进行回顾性研究发现,结节长径<5 cm 的患者仅需单次接受 592 MBq 的固定治疗剂量即有良好的治愈效果,结节长径<3 cm 的患者接受 370 MBq 的固定治疗剂量即可,而对长径>5 cm 的结节也可使用¹³¹I 治疗,但需多次治疗并使用较高的治疗剂量(>592 MBq)。

在不影响结节治愈率和甲亢缓解率的前提下,为了降低永久性甲减的发生率,需探寻最优的固定治疗剂量,这仍需要大规模的临床研究来进一步优化个体化治疗方案。

3.3 ¹³¹I 治疗前准备

¹³¹I 进入人体后与 I⁻竞争性地进入甲状腺组织,治疗前需要采取低碘饮食至少 1~2 周,包括避免含碘造影剂及胺碘酮等含碘丰富的药剂的影响。低碘饮食消耗掉体内储存的碘,使钠碘同向转运体的表达水平升高,促进 AFTN 对¹³¹I 的摄取,从而增强了¹³¹I 的治疗作用^[32]。ATD 的药理机制是抑制甲状腺内过氧化物酶的活性,阻滞酪氨酸的耦联以及甲状腺内碘化物的氧化,从而阻碍 T₃、T₄ 的合成^[33]。有研究显示,使用 ATD 对¹³¹I 治疗患者进行预处理将导致甲减的发生风险升高,这可能是因为 ATD 使部分被甲亢状态抑制下的甲状腺功能得到恢复,并且 TSH 水平的升高使结节旁正常甲状腺组织对¹³¹I 的摄取增强,导致该部分甲状腺因¹³¹I 治疗引起的甲减的发生风险升高^[34]。

3.4 ¹³¹I 治疗适应证与禁忌证

经¹³¹I 治疗后,85%~100% 的伴或不伴甲亢的 AFTN 患者的甲状腺体积可减小约 40%,有自主功能的结节可明显

缩小,且甲状腺功能可恢复正常^[35],特别是对于高龄、有严重的并发症、有颈部手术史或颈部瘢痕的患者,¹³¹I治疗有其独特的优势^[22]。当母体摄入¹³¹I后,其通过胎盘或乳汁进入胎儿或婴儿体内,将会损伤其甲状腺或其他脏器,因此女性处于妊娠期或哺乳期是¹³¹I治疗的绝对禁忌证。当患者颈部出现压迫症状或体征、合并甲状腺癌或甲亢、甲状腺结节较大(质量>80 g)、碘摄取不足时不推荐行¹³¹I治疗^[22]。

3.5 ¹³¹I治疗疗效评价与预后

¹³¹I治疗后多数患者无不良反应,特别是当治疗剂量<1110 MBq时不良反应很少发生^[34];少数患者早期可出现不良反应,主要表现为乏力、食欲减退、恶心、唾液腺炎症等短暂性反应,一般在数天内即可消失,但出现喉头水肿和甲亢危象的情况也有个案报道^[36]。¹³¹I治疗AFTN伴甲亢患者的临床治愈目标是使甲状腺激素水平恢复正常或减低至非甲亢状态,当出现甲减时可服用外源性甲状腺激素替代治疗。有研究表明,TA的临床治愈率>90%,治疗后结节体积平均缩小约70%;TMNG的临床治愈率约>80%,治疗后结节体积平均缩小约30%,这可能与TMNG患者中结节通常对碘的摄取不均匀有关^[30,37-38]。¹³¹I治疗后,TA比TMNG患者有更高的甲减发生率,TMNG患者仍存在甲亢的概率比TA患者更高,治疗前患者有较高的TSH水平和较小的甲状腺体积均会使治疗后甲减的发生风险升高^[32]。¹³¹I治疗后绝大部分患者在3个月内达到治愈目标,治疗后5年甲减的发生率<50%,随着随访时间的延长,甲减的发生率也随之升高^[30,34,37-38]。永久性甲减的发生率随着年龄的增加而升高,并且与¹³¹I摄取率、ATD预处理呈正相关^[33]。

AFTN伴甲亢患者¹³¹I治疗的预后取决于治疗时自主性甲状腺组织的大小和TSH水平。TSH水平正常或升高均有助于碘被自主和非自主性的甲状腺组织吸收,从而破坏AFTN和正常甲状腺组织,但会使甲减的发生风险升高^[29]。少数AFTN伴甲亢患者治疗后可诱发自身免疫反应,产生较多的TRAb而加重甲亢。Dunkelmann等^[39]对1428例AFTN患者的回顾性研究结果显示,¹³¹I治疗后15例(1.05%)患者出现明显或可疑的辐射诱发的Graves病,其中10例出现TRAb水平升高。刘娜和刘雪辉^[40]报道了1例¹³¹I治疗甲状腺自主高功能腺瘤诱发Graves病,且TRAb水平升高的病例,再次给予小剂量¹³¹I治疗后,患者甲亢病情很快得到控制。此外,有极少数AFTN患者¹³¹I治疗后出现甲状腺炎^[41]。Nygaard等^[42]的研究结果显示,有13%出现甲减的TMNG患者¹³¹I治疗前均检测到TPOAb阳性,TPOAb阳性可能是¹³¹I治疗后引起永久性甲减风险升高的标志。

4 小结与展望

AFTN是引起甲亢的病因之一,其“自主性”主要与

TSHR和活化G蛋白的基因突变相关,未来可能有更多的相关突变基因被发现。AFTN可随着结节进展而逐渐出现甲亢症状,但其症状通常较Graves病轻,且不伴突眼征。AFTN伴亚临床甲亢虽症状不明显,但长期存在可能引发慢性心血管病等。甲状腺放射性核素显像是诊断其自主性功能的唯一方式。手术和¹³¹I治疗均为AFTN治疗的一线方法,ATD多于术前和暂时症状缓解时使用,存在禁忌证的情况下可考虑进行RFA治疗。彩超检查不仅可以显示AFTN的形态学特点,也能提供血流动力学检测信息。AFTN很少为恶性,仅见于个案报道中,因此不推荐对其行细针穿刺活检。与计算剂量法相比,固定剂量法更加简便适用,二者的治愈率也接近,但¹³¹I治疗后永久性甲减的发生可能是限制固定剂量法应用的主要因素,因此,探索最优的治疗剂量仍有重要意义。¹³¹I治疗前TRAb水平升高可能是诱导治疗后出现Graves病的高风险因素,TPOAb、年龄、ATD预处理均可使治疗后永久性甲减的发生风险升高。此外,对于甲状腺功能正常的AFTN患者是否需行¹³¹I治疗,以及伴甲亢的患者¹³¹I治疗剂量如何选择才能使患者获得最大收益,仍需更多的研究进行探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王秉攀负责文献的收集与检索、综述的撰写;陆克义负责命题的提出、综述的审阅

参 考 文 献

- [1] Cesareo R, Naciu AM, Iozzino M, et al. Nodule size as predictive factor of efficacy of radiofrequency ablation in treating autonomously functioning thyroid nodules[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(5): 617-623. DOI: 10.1080/02656736.2018.1430868.
- [2] Plummer HS. The clinical and pathologic relationships of hyperplastic and nonhyperplastic goiter[J]. *JAMA*, 1913, 61(9): 650-651. DOI: 10.1001/jama.1913.04350090018006.
- [3] Goetsch E. Newer methods in the diagnosis of thyroid disorders: pathological and clinical[J]. *NY State J Med*, 1918, 18: 259.
- [4] Floor SL, Trésallet C, Hébrant A, et al. microRNA expression in autonomous thyroid adenomas: correlation with mRNA regulation [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 411: 1-10. DOI: 10.1016/j.mce.2015.04.001.
- [5] Yan Z, Yangyanqiu W, Shuwen H, et al. Downregulation of Rap1GAP expression activates the TGF- β /Smad3 pathway to inhibit the expression of sodium/iodine transporter in papillary thyroid carcinoma cells[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6840642. DOI: 10.1155/2021/6840642.
- [6] Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, et al. The role of nuclear medicine in the clinical management of benign thyroid disorders,

- part 1: hyperthyroidism[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 304–312. DOI: 10.2967/jnumed.120.243170.
- [7] Iemura R, Kirino S, Sutani A, et al. Autonomously functioning thyroid nodule due to a somatic *TSHR* mutation[J]. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e15157. DOI: 10.1111/PED.15157.
- [8] Agretti P, De Marco G, Ferrarini E, et al. Gene expression profile in functioning and non-functioning nodules of autonomous multinodular goiter from an area of iodine deficiency: unexpected common characteristics between the two entities[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(2): 399–411. DOI: 10.1007/s40618-021-01660-y.
- [9] Krohn K, Führer D, Bayer Y, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(4): 504–524. DOI: 10.1210/er.2004-0005.
- [10] McDermott MT. Hyperthyroidism[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(7): ITC49–ITC64. DOI: 10.7326/AITC202004070.
- [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] 李晓曦. 实验室检查在甲状腺结节诊治中的合理选择与评价[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(6): 629–633. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.06.11.
- Li XX. Rational option and evaluation of laboratory tests for the diagnosis and management of thyroid nodules[J]. *Chin J Pract Surg*, 2015, 35(6): 629–633. DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.06.11.
- [13] 刘雪辉, 李洪均, 于泓煦, 等. ¹³¹I 治疗自主功能性甲状腺结节临床分析[J]. *重庆医学*, 2021, 50(1): 109–112, 117. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.025.
- Liu XH, Li HJ, Yu HX, et al. Clinical analysis of ¹³¹I treatment for autonomously functioning thyroid nodules[J]. *Chongqing Med*, 2021, 50(1): 109–112, 117. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.025.
- [14] 余林英. 彩色多普勒超声鉴别诊断结节性甲状腺肿与甲状腺腺瘤临床价值[J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(11): 84–86, 124. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2022.11.025.
- Yu LY. Clinical value of color Doppler ultrasound differential diagnosis of nodular goiter and thyroid adenoma[J]. *Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med*, 2022, 22(11): 84–86, 124. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2022.11.025.
- [15] Alexander LF, Patel NJ, Caserta MP, et al. Thyroid ultrasound: diffuse and nodular disease[J]. *Radiol Clin North Am*, 2020, 58(6): 1041–1057. DOI: 10.1016/j.rcl.2020.07.003.
- [16] Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(12): 2514–2525. DOI: 10.1007/s00259-019-04472-8.
- [17] Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management[J]. *Med J Aust*, 2018, 209(2): 92–98. DOI: 10.5694/mja17.01204.
- [18] Azevedo MF, Casulari LA. Hyperfunctioning thyroid cancer: a five-year follow-up[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(1): 78–80. DOI: 10.1590/s0004-27302010000100013.
- [19] 刘雪辉, 高志民. 自主功能性甲状腺结节的临床诊疗进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(12): 780–785. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201910002-00108.
- Liu XH, Gao ZM. Progress in the clinical diagnosis and treatment of autonomously functioning thyroid nodule[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(12): 780–785. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201910002-00108.
- [20] Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(Suppl 1): S1–60. DOI: 10.4158/EP161208.GL.
- [21] Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, et al. 2020 European Thyroid Association clinical practice guideline for the use of image-guided ablation in benign thyroid nodules[J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9(4): 172–185. DOI: 10.1159/000508484.
- [22] Vija Racaru L, Grunenwald S, Hindie E, et al. Management of adenomas and toxic multinodular goiters with Iodine 131[J]. *Méd Nucl*, 2020, 44(4): 272–276. DOI: 10.1016/j.mednuc.2020.09.001.
- [23] Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(Suppl 2): S150–160. DOI: 10.1017/s0022215116000578.
- [24] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. *Thyroid*, 2011, 21(6): 593–646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.
- [25] Papini E, Pacella CM, Solbiati LA, et al. Minimally-invasive treatments for benign thyroid nodules: a Delphi-based consensus statement from the Italian minimally-invasive treatments of the thyroid (MITT) group[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 376–382. DOI: 10.1080/02656736.2019.1575482.
- [26] Matos LPL, Penha RCC, Cardoso-Weide LC, et al. Regulation of thyroid sodium-iodide symporter in different stages of goiter: possible involvement of reactive oxygen species[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(4): 326–334. DOI: 10.1111/1440-1681.12887.
- [27] Vigone MC, Peroni E, Di Frenna M, et al. "Block-and-replace" treatment in Graves' disease: experience in a cohort of pediatric patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(5): 595–600. DOI: 10.1007/s40618-019-01144-0.

- [28] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 542–550. DOI: 10.1056/NEJMct1007101.
- [29] Kahraman D, Keller C, Schneider C, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy[J]. *Clin Endocrinol*, 2012, 76(2): 297–303. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04204.x.
- [30] Roque C, Santos FS, Pilli T, et al. Long-term effects of radioiodine in toxic multinodular goiter: thyroid volume, function, and autoimmunity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7): e2464–e2470. DOI: 10.1210/clinem/dgaa214.
- [31] Ronga G, Filesi M, D'Apollonio R, et al. Autonomous functioning thyroid nodules and ¹³¹I in diagnosis and therapy after 50 years of experience: *what is still open to debate?*[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(5): 349–353. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318286bbda.
- [32] Dekker BL, Links MH, Kobold ACM, et al. Low iodine diet of four days is sufficient preparation for ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 107(2): e604–e611. DOI: 10.1210/clinem/dgab691.
- [33] Manna D, Roy G, Mugesh G. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action[J]. *Acc Chem Res*, 2013, 46(11): 2706–2715. DOI: 10.1021/ar4001229.
- [34] Demir BK, Karakilic E, Saygili ES, et al. Predictors of hypothyroidism following empirical dose radioiodine in toxic thyroid nodules: real-life experience[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(8): 749–753. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.05.001.
- [35] Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome[J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(6): 920–980. DOI: 10.1210/er.2012-1030.
- [36] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism[J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 906–918. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- [37] Alvi AM, Azmat U, Shafiq W, et al. Efficacy of radioiodine therapy in patients with primary hyperthyroidism: an institutional review from Pakistan[J/OL]. *Cureus*, 2022, 14(5): e24992[2022-11-17]. <https://www.cureus.com/articles/94830-efficacy-of-radioiodine-therapy-in-patients-with-primary-hyperthyroidism-an-institutional-review-from-pakistan#!>. DOI: 10.7759/CUREUS.24992.
- [38] Tarantini B, Ciulli C, Di Cairano G, et al. Effectiveness of radioiodine (¹³¹I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism[J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(7): 594–598. DOI: 10.1007/bf03344157.
- [39] Dunkelmann S, Wolf R, Koch A, et al. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(10): 1428–1434. DOI: 10.1007/s00259-004-1519-8.
- [40] 刘娜, 刘雪辉. ¹³¹I 治疗甲状腺自主高功能腺瘤诱发格雷夫斯病一例[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(9): 548–549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.010.
- Liu N, Liu XH. Graves disease after ¹³¹I therapy in a case of autonomously functioning thyroid adenoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(9): 548–549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.010.
- [41] 李冰, 刘虔, 丁小军, 等. 甲状腺结节的现代诊疗进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(19): 3783–3789. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.047.
- Li B, Liu Q, Ding XJ, et al. Progress in the diagnosis and treatment of thyroid nodules[J]. *Prog Mod Biomed*, 2017, 17(19): 3783–3789. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.19.047.
- [42] Nygaard B, Faber J, Veje A, et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ¹³¹I therapy [J]. *Thyroid*, 1999, 9(5): 477–481. DOI: 10.1089/thy.1999.9.477.

(收稿日期: 2022-11-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源交待;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体质量;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证;(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度要求、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。

医学实验动物分为四级:一级为普通动物(CV);二级为清洁动物(CL);三级为无特殊病原体动物(SPF);四级为无菌动物(GF)或悉生动物(GN)。省部级及以上课题、研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

本刊编辑部