

· 标准与讨论 ·

中国甲状腺疾病诊治指南

——甲状腺疾病的实验室及辅助检查

中华医学会内分泌学分会 《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组

甲状腺疾病是内分泌系统的常见疾病。实施甲状腺疾病的规范化诊治是国际临床内分泌学界的普遍趋势,也是我国临床内分泌学界多年的愿望。它对于规范和提高我国甲状腺疾病的临床诊治水平,保障国人的甲状腺健康具有重要意义。2005 年 10 月,中华医学会内分泌学分会开始撰写《中国甲状腺疾病诊治指南》(第一版)(简称《指南》),组成了由 17 位内分泌学专家,2 位核医学专家参加的编写组。《指南》包括甲状腺疾病的实验室及辅助检查、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、碘缺乏病、甲状腺炎、甲状腺结节和甲状腺良恶性肿瘤 6 个部分。《指南》遵循实用性、公认性、先进性、时效性的原则,面向市级医院以上的内分泌科医生和内科医生,吸收欧美国家近年来出版的甲状腺疾病指南和权威教科书、循证医学文献的精华,结合我国该领域的进展,既适应临床工作的需求,又反映本领域的最新进展和客观评价。遗憾的是本《指南》缺乏国内循证医学形式的临床研究资料的支持。此为《指南》的第一版,我们将适时更新《指南》的版本。

德国默克公司中国总部对《指南》的撰写提供了有力的经费支持,并且与地方内分泌学分会一起组织和赞助《指南》在全国各地的宣讲解读工作,在此我们表示衷心的感谢。

一、血清甲状腺激素测定

甲状腺素(T_4)全部由甲状腺分泌,而三碘甲腺原氨酸(T_3)仅有 20% 直接来自甲状腺,其余 80% 在外周组织中由 T_4 经脱碘代谢转化而来。 T_3 是甲状腺激素在组织实现生物作用的活性形式。

正常情况下,循环中 T_4 约 99.98% 与特异的血浆蛋白相结合,包括甲状腺素结合球蛋白(TBG,占 60%~75%)、甲状腺素结合前白蛋白(TBPA,占 15%~30%)以及白蛋白(ALB,占 10%)。循环中 T_4 仅有 0.02% 为游离状态(FT_4);循环中 T_3 的 99.7% 特异性与 TBG 结合,约 0.3% 为游离状态(FT_3)。结合型甲状腺激素是激素的贮存和运输形式;游离型甲状腺激素则是甲状腺激素的活性部分,直接反映甲状腺的功能状态,不受血清 TBG 浓度变化的影响。结合型与游离型之和为总 T_4 (TT_4)、总 T_3 (TT_3)。

正常成人血清 TT_4 水平为 64~154 nmol/L(5~12 μ g/dl), TT_3 为 1.2~2.9 nmol/L(80~190 ng/dl),不同实验室及试剂盒略有差异。目前多采用竞争免疫测定法,趋势为非核素标记(标记物为酶、荧光或化学发光物质)替代放射性核素标记。

正常成人血清 FT_4 为 9~25 pmol/L(0.7~1.9 ng/dl), FT_3 为 2.1~5.4 pmol/L(0.14~0.35 ng/dl),不同方法及实验室测定结果差异较大。将游离型激素与结合型激素进行物理分离(半透膜等渗透析、超滤、柱层析等)后行高敏感免疫测定被认为是本测定的金标准,但技术复杂,测定成本昂贵,不能在临床普遍使用。目前大多数临床实验室测定 FT_4 和 FT_3 所采用的方法并非直接测定游离激素,其测定结果在

某种程度上仍受 TBG 浓度的影响,所以称之为“游离激素估计值(free hormone estimate)”。

血清 TT_4 、 TT_3 测定是反映甲状腺功能状态最佳指标,它们在甲状腺功能亢进症(甲亢)时增高,甲状腺功能减退症(甲减)时降低。一般而言,二者呈平行变化;但是在甲亢时,血清 TT_3 增高常较 TT_4 增高出现更早,对轻型甲亢、早期甲亢及甲亢治疗后复发的诊断更为敏感。 T_3 型甲亢的诊断主要依赖于血清 TT_3 测定, TT_4 可以不增高。 T_4 型甲亢诊断主要依赖于 TT_4 , TT_3 可不增高。而在甲减时,通常 TT_4 降低更明显,早期 TT_3 水平可以正常;而且,许多严重的全身性疾病可有 TT_3 降低(甲状腺功能正常的病态综合征, euthyroid sick syndrome, ESS)。因此 TT_4 在甲减诊断中起关键作用。如上所述,凡是能引起血清 TBG 水平变化的因素均可影响 TT_4 、 TT_3 的测定结果,尤其对 TT_4 的影响较大,如妊娠、病毒性肝炎、遗传性 TBG 增多症和某些药物(雌激素、口服避孕药、他莫昔芬等)可使 TBG 增高而导致 TT_4 和 TT_3 测定结果假性增高;低蛋白血症、遗传性 TBG 缺乏症和多种药物(雄激素、糖皮质激素、生长激素等)则可降低 TBG,使 TT_4 和 TT_3 测定结果出现假性降低。有上述情况时应测定游离甲状腺激素。

理论上讲,血清 FT_4 和 FT_3 测定不受 TBG 浓度变化影响,较 TT_4 、 TT_3 测定有更好的敏感性和特异性;但因血中 FT_4 、 FT_3 含量甚微,测定方法学上许多问题尚待解决,测定结果的稳定性不如 TT_4 、 TT_3 。此外,目前临床应用的任何一种检测方法都尚不能直接测定真正的游离激素。血清 TBG 明显异常、家族性异常白蛋白血症、内源性 T_4 抗体及某些非

甲状腺疾病(如肾衰竭)均可影响 FT_4 测定。药物影响也应予注意,如胺碘酮、肝素等可使血清 FT_4 增高;苯妥英钠、利福平等可加速 T_4 在肝脏代谢,使 FT_4 降低。所以, TT_4 、 TT_3 的测定仍然是判断甲状腺功能的主要指标。

二、血清促甲状腺素(TSH)测定

血清 TSH 测定方法已经经历了 4 个阶段的改进。第一代 TSH 测定,主要采用放射免疫测定(RIA)技术,灵敏度较差(1~2 mIU/L),下限值为 0 mIU/L,可以诊断原发性甲减,但无法诊断甲亢。第二代 TSH 测定以免疫放射分析(IRMA)为代表,敏感性和特异性明显提高,灵敏度达 0.1~0.2 mIU/L,称为敏感 TSH(sensitive TSH, sTSH)测定,其正常值范围为 0.3~4.5 mIU/L,该方法已经能够诊断甲亢。第三代 TSH 测定以免疫化学发光法(ICMA)为代表,灵敏度为 0.01~0.02 mIU/L;第四代 TSH 测定以时间分辨免疫荧光法(TRIFA)为代表,灵敏度可达 0.001 mIU/L。第三、四代 TSH 测定方法称为超敏感 TSH(ultrasensitive TSH, uTSH)测定。目前我国大多数实验室使用的是第二代和第三代 TSH 测定方法。建议选择第三代以上的测定方法。

TSH 的正常值参考范围为 0.3~5.0 mIU/L。转换为对数后呈正态分布。近年来发现,如果严格筛选的甲状腺功能正常志愿者,TSH 正常值参考范围在 0.4~2.5 mIU/L,故许多专家建议将血清 TSH 上限降低到 2.5 mIU/L,但是内分泌学界尚未对这个观点达成共识。我国学者通过大样本、前瞻性研究发现,1.0~1.9 mIU/L 是 TSH 的最安全范围。随访这个范围内的人群 5 年,发生甲亢和甲减的几率较这个范围之外的人群显著降低。

各实验室应当制定本室的 TSH 正常值参考范围。美国临床生物化学学会(NACB)建议,正常值应来源于 120 例经严格筛选的正常人。正常人的标准是①甲状腺自身抗体[甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)]阴性;②无甲状腺疾病的个人史和家族史;③未触及甲状腺肿;④未服用除雌激素外的药物。国内学者还发现当地的碘营养状态也影响正常人的 TSH 水平。

TSH 测定的临床应用:①诊断甲亢和甲减:sTSH 是首选指标。②诊断亚临床甲状腺功能异常(亚临床甲亢和亚临床甲减)。③监测原发性甲减左甲状腺素(L- T_4)替代治疗:TSH 目标值设定为 0.2~2.0 mIU/L;老年人适当提高,建议为 0.5~3.0 mIU/L。④监测分化型甲状腺癌(DTC)L- T_4 抑制治疗:抑制肿瘤复发的 TSH 目标值,低危患者为 0.1~0.5 mIU/L,高危患者 <0.1 mIU/L(低、高危患者定义见本指南甲状腺癌章节)。⑤对 ESS,建议采用较宽的 TSH 参考范围(0.02~10 mIU/L),并联合应用 FT_4 / TT_4 测定;这些患者 TSH 水平在疾病的急性期通常暂时低于正常,恢复期反跳至轻度增高值;TSH 轻度增高(<20 mIU/L)通常不影响预后,可于出院后 2~3 个月复查评价。⑥中枢性(包括垂体性和下丘脑性)甲减的诊断:原发性甲减当 FT_4 低于正常时,血清 TSH 值应大于 10 mIU/L。若此时 TSH 正常或轻度增高,应疑似中枢性甲减(见本指南甲减章节)。⑦不适当 TSH 分泌

综合征(垂体 TSH 瘤和甲状腺激素抵抗综合征)的诊断:甲状腺激素水平增高而 TSH 正常或增高的患者需考虑本病,但首先要排除 TBG 异常和测定技术问题。

三、甲状腺自身抗体测定

临床常用的是 TPOAb、TgAb 和 TSH 受体抗体(TRAb)。近年来甲状腺自身抗体测定方法的敏感性、特异性和稳定性均显著提高,但各实验室的方法差异较大,建议采用英国医学研究委员会(MRC)提供的国际参考试剂标准化,以实现各实验室抗体测定结果的可比较性。

1. TPOAb:TPOAb 是以前的甲状腺微粒体抗体(TMAb)的主要成分,是一组针对不同抗原决定簇的多克隆抗体,以 IgG 型为主。主要用于诊断自身免疫性甲状腺疾病。TPOAb 对于甲状腺细胞具有细胞毒性作用,引起甲状腺功能低下。目前测定 TPOAb 多应用高度纯化的天然或重组的人甲状腺过氧化物酶(TPO)作为抗原,采用 RIA、ELISA、ICMA 等方法进行测定,敏感性和特异性都明显提高。传统的不敏感的、半定量的 TMAb 测定已被淘汰。TPOAb 测定的阳性切点值(cut-off value)变化很大,由于各实验室使用的方法不同、试剂盒检测的敏感性和特异性不同而有差异。

NACB 建议,甲状腺抗体的正常值范围应从 120 例正常人确定。正常人标准:①男性;②年龄 <30 岁;③血清 TSH 水平 0.5~2.0 mIU/L;④无甲状腺肿大;⑤无甲状腺疾病的个人史或家族史;⑥无非甲状腺的自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、1 型糖尿病等)。

TPOAb 测定的临床应用:①诊断自身免疫性甲状腺疾病,如自身免疫性甲状腺炎,Graves 病等;②TPOAb 阳性是 $IFN\alpha$ 、IL-2 或锂治疗期间出现甲减的危险因素;③TPOAb 阳性是胺碘酮治疗期间出现甲状腺功能异常的危险因素;④TPOAb 阳性是 Down 综合征患者出现甲减的危险因素;⑤TPOAb 阳性是妊娠期间甲状腺功能异常或产后甲状腺炎的危险因素;⑥TPOAb 阳性是流产和体外受精失败的危险因素。

2. TgAb:TgAb 是一组针对甲状腺球蛋白(Tg)不同抗原决定簇的多克隆抗体,以 IgG 型为主,也有 IgA 和 IgM 型抗体。一般认为 TgAb 对甲状腺无损伤作用。TgAb 测定方法经历与 TPOAb 相似的改进,敏感性显著增高。

TgAb 测定的临床应用:①自身免疫性甲状腺疾病的诊断:其意义与 TPOAb 基本相同,抗体滴度变化也具有一致性;②DTC:血清 TgAb 测定主要作为血清 Tg 测定的辅助检查,因为血清中存在低水平的 TgAb 可以干扰 Tg 测定,视采用的 Tg 测定方法,可引起 Tg 水平假性增高或降低。因此, Tg 测定时要同时测定 TgAb。

3. TRAb:TRAb 包括 3 个类别:①TSH 受体抗体(狭义 TRAb);也称为 TSH 结合抑制免疫球蛋白(TSH binding inhibitory immunoglobulin, TBII);TRAb 阳性提示存在针对 TSH 受体的自身抗体,但是不能说明该抗体具有什么功能,Graves 病患者存在 TRAb 一般视为甲状腺刺激抗体(thyroid stimulating antibodies, TSAb)。②TSAb:是 TRAb 的一个类

型,具有刺激 TSH 受体、引起甲亢的功能,是 Graves 病的致病性抗体。③ 甲状腺刺激阻断抗体 (thyroid stimulating blocking antibodies, TSBAb): 也是 TRAb 的一个类型,具有占据 TSH 受体、阻断 TSH 与受体结合而引起甲减的功能,是部分自身免疫甲状腺炎发生甲减的致病性抗体。个别自身免疫性甲状腺疾病患者可以有 TSAb 和 TSBAb 交替出现的现象,临床表现甲亢与甲减的交替变化。

测定 TRAb 采用放射受体分析法,为目前大多数临床实验室常规检测的项目;测定 TSAb 和 TSBAb 则采用生物分析法,通常仅用于研究工作。目前 TRAb 检测方法的敏感性、特异性均不够理想,对预测 Graves 病缓解的敏感性和特异性均不高。

TRAb 测定的临床应用:①初发 Graves 病 60%~90% 阳性,“甲状腺功能正常的 Graves 眼病”可以阳性。②对预测抗甲状腺药物治疗后甲亢复发有一定意义,抗体阳性者预测复发的特异性和敏感性约为 50%,但抗体阴性的预测意义不大。③对于有 Graves 病或病史的妊娠妇女,有助于预测胎儿或新生儿甲亢发生的可能性,因为该抗体可以通过胎盘,刺激胎儿的甲状腺产生过量甲状腺激素。

四、Tg 测定

Tg 由甲状腺滤泡上皮细胞分泌,是甲状腺激素合成和储存的载体。血清 Tg 水平升高与以下 3 个因素有关:甲状腺肿;甲状腺组织炎症和损伤;TSH、人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 或 TRAb 对甲状腺刺激。甲状腺组织体积、TSH 水平与血清 Tg 浓度的关系见表 1。

表 1 甲状腺组织体积、TSH 水平与血清 Tg 浓度的关系

甲状腺体积	TSH(mIU/L)	Tg(μg/L)
正常	0.4~4.0	3~40
	<0.1	1.5~20
单叶切除术后	<0.1	<10
近全切除术后	<0.1	<2

血清 Tg 测定的临床应用:(1)非肿瘤性疾病:血清 Tg 测定可用于:①评估甲状腺炎的活动性,炎症活动期血清 Tg 水平增高。②诊断口服外源甲状腺激素所致的甲状腺毒症,其特征为血清 Tg 不增高。(2)DTC:血清 Tg 主要作为 DTC 的肿瘤标志物,监测其复发具有很高的敏感性和特异性。但前提是 TgAb 阴性,因为 TgAb 干扰 Tg 的测定结果。DTC 患者中约 2/3 在手术前有 Tg 水平升高,但由于许多甲状腺良性疾病时均可有 Tg 水平升高,故不能作为 DTC 的诊断指标。

DTC 患者接受甲状腺近全部切除和¹³¹I 治疗后,血清 Tg 应当不能测到。如果在随访中 Tg 增高,说明原肿瘤治疗不彻底或者复发。手术后有 3 种情况说明肿瘤切除不彻底或肿瘤复发:①在基础状态下可测到 Tg,或原为阴性变成阳性。②停用甲状腺激素抑制治疗 3~4 周(内源性 TSH 增高),Tg 增高达 2 μg/L 以上。③外源性 TSH 刺激后,Tg 增高达 2 μg/L 以上,即注射重组人 TSH(rhTSH, thyrogen)后测定血清 Tg,认为优于测定基础 Tg。在后两种情况下均要求

TSH > 30 mIU/L。

五、降钙素(calcitonin)测定

甲状腺滤泡旁细胞(C 细胞)是循环成熟降钙素的主要来源。甲状腺髓样癌(MTC)是甲状腺滤泡旁细胞的恶性肿瘤,约占甲状腺癌的 5%。C 细胞增生可以是 MTC 微小癌的早期组织学发现。降钙素是 MTC 最重要的肿瘤标志物,并与肿瘤大小呈阳性相关。RET 原癌基因突变与本病有关,也是本病的标志物。降钙素测定的敏感性和特异性尚待改进,其结果随不同方法而异。目前建议采用双位点免疫测定(two-site immunometric assay),可特异性测定成熟降钙素。

正常基础血清降钙素值应低于 10 ng/L。激发试验可协助早期诊断 C 细胞异常,通常用于①当基础降钙素仅轻度增高(<100 ng/L)时,手术前证实 MTC 的诊断;②在 RET 重排突变体阳性携带者发现 C 细胞病;③手术前监测 RET 阳性儿童;④手术后监测肿瘤复发;⑤无法进行遗传学检查时,可采用五肽胃泌素激发试验或钙激发试验。

血清降钙素测定的临床应用:主要用作 MTC 的肿瘤标志物,诊断 MTC 及进行 MTC 术后随访监测。如果基础及激发后降钙素水平均测不出,才能排除存在残留肿瘤组织或复发的可能性。鉴于多发性内分泌腺瘤病(MEN)II 型 90% 以上合并 MTC,而且是死亡的主要原因,故主张对所有嗜铬细胞瘤患者常规监测血清降钙素,以排除 MTC 和 MEN II 型的可能性。

MTC 以外疾病也可引起降钙素水平增高,包括①小细胞肺癌、支气管和肠道类癌及所有神经内分泌肿瘤;②良性 C 细胞增生,见于自身免疫性甲状腺疾病(桥本甲状腺炎或 Graves 病)及 DTC;③其他疾病:肾病(严重肾功能不全)、高胃酸血症、高钙血症、急性肺炎、局部或全身性脓毒症等。

六、尿碘测定

碘是甲状腺合成甲状腺激素的主要原料之一。碘主要储存在甲状腺池和细胞外液池,两池的储量相对恒定。甲状腺内以甲状腺激素和碘化酪氨酸形式储存的有机碘高达 8~10 mg;细胞外液池碘离子总量为 150 μg。碘代谢始终保持动态平衡:①甲状腺每天从细胞外液碘池摄取碘离子 120 μg,其中 60 μg 用于合成甲状腺激素,其余 60 μg 返回细胞外液碘池;②每天甲状腺释放 60 μg 激素碘,经脱碘酶作用在外周组织脱碘,60 μg 碘返回细胞外液池。鉴于上述碘代谢特点,摄入的过量碘都经肾脏排出,所以测定尿碘水平可评估机体碘摄入量。

尿碘的测定采用铷铯催化分光光度测定方法(国标 WS/T 107-1999)。温度对测定结果影响很大,铷铯催化反应温度应在 20~35℃ 之间的一个稳定的温度环境下(室温或控温)进行,要求温度波动不超过 0.3℃。由于该方法中使用的氯酸对环境的污染比较大,目前该标准正在进行修订,以过硫酸铵取代氯酸。尿样的收集可采用空腹单次尿样或全天 24 h 尿样,后者需要添加适当防腐剂。一般地说,晨起空腹单次尿样可以代替 24 h 尿样。尿样采集后严密封口,室温可保存 2 周,4℃ 可保存 2 个月,-20℃ 可保存 4 个月。

居民的碘营养状态通常用尿碘中位数(MUI, $\mu\text{g/L}$)表示。国际上规定采用学龄儿童的尿碘反映地区的碘营养状态。

七、促甲状腺激素释放激素(TRH)刺激试验

原理:基于下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈调节机制。以前该试验主要用于不典型甲亢的诊断。随着TSH测定方法灵敏度的增高,这个作用已经被sTSH所取代。目前主要用于中枢性甲减病变位置(下丘脑或垂体)的确定。

试验方法:TRH 200~400 μg (一般500 μg 可达到最大刺激作用)5 min内静脉注入。分别在注射前和注射后15、30、60、120 min采血测定TSH。正常情况下,血清TSH在注射后20~30 min达到高峰,即10~30 mIU/L,平均增加12 mIU/L。2~3 h返回至基线水平。结果:①甲亢时,TSH无分泌,呈现一条低平曲线;②原发性甲减时,因为基值较高,呈现一条高平曲线;③中枢性甲减时有两种情况:下丘脑性甲减,TSH分泌曲线呈现高峰延缓出现(出现在注射后的60~90 min),并持续高分泌状态至120 min;垂体性甲减,TSH反应迟钝,呈现一条低平曲线(增高小于2倍或者增加 ≤ 4.0 mIU/L);④垂体TSH肿瘤时,TSH分泌不增加。

糖皮质激素、多巴胺、左旋多巴、生长抑素同类物、抗甲状腺药物、甲状腺激素等药物对本试验结果有影响,需要停药1个月。副作用轻微,1/3受试者有轻度恶心、颜面潮红、尿急等,多在2 min内消失。

八、甲状腺细针穿刺和细胞学检查(FNAC)

FNAC是一种简单、易行、准确性高的检查方法。主要用于甲状腺结节的鉴别诊断,分辨良、恶性病变;此外,它诊断慢性淋巴细胞性甲状腺炎和亚急性甲状腺炎也有很高特异性。

FNAC的关键在于穿刺取材和阅片。检查前须停用阿司匹林和其他影响凝血的药物数天。一般采用22~25号针头,10~20 ml注射器。穿刺时应尽可能避免损伤。建议在结节的的不同部位进针两次以减少取样误差。抽出囊液时,要记录量、颜色、是否存在血液以及抽吸后是否还有包块;若抽吸后还有残留包块,需要再次穿刺以确保在实质性部分取样。抽吸后要局部加压10~15 min。送检时应附带临床资料,包括结节的大小、位置、质地等。FNAC涂片的质量要求:在2个不同的涂片上,至少含6组以上质量好的滤泡细胞群,每群至少有10~20个细胞。

FNAC结果:①良性病变(占70%);②恶性病变(占5%~10%);③疑似恶性病变;④因为标本取材不满意而不能诊断(占检查结果的5%~15%)。常由于操作者经验不足、抽吸物太少、肿物太小或存在囊性病变,需重复操作,最好在超声检查指导下进行。超声检查指导下FNAC的指征:触诊不满意的小结节;对囊性和实体性的混合性结节,为确保在实质性部分取样。

FNAC的并发症:少数患者出现局部疼痛或出血、感染等;个别患者穿刺时可能误入气管或血管,发现后及时把细针拔出,压迫数分钟即可;也有发生暂时性喉返神经麻痹和晕厥的报道。FNAC前需向患者说明检查意义、注意事项、

可能发生的并发症等,征得患者同意并签署知情同意书。

九、甲状腺超声检查

随着高分辨率超声显像技术的应用,B超检查在甲状腺疾病中的作用逐渐受到重视。B超可以测量甲状腺的体积、组织的回声。特别对于发现结节和确定结节的性质有很大帮助。B超可以发现一些临床不易触摸到的小结节,确定结节的数量、大小和分布,并鉴别甲状腺结节的物理性状,例如是实体性或囊性,有无完整包膜等。实体性结节有微小钙化、低回声和丰富血管,则可能为恶性结节。在甲状腺癌患者手术前和术后复查,B超检查颈淋巴结有无肿大极为重要。此外,眼球后超声检查可早期发现眼外肌肥大、协助诊断Graves眼病和观察其病程发展。

十、甲状腺核素检查

1. 甲状腺摄 ^{131}I 功能试验:空腹口服 ^{131}I 经胃肠吸收后随血液进入甲状腺,迅速被甲状腺滤泡上皮细胞摄取,摄取量和速度与甲状腺的功能密切相关,可利用间接测定不同时间的甲状腺摄 ^{131}I 率来评价甲状腺的功能状态。据此绘制出摄 ^{131}I 曲线。

患者在检查前需停食含碘丰富的食物(如海带、紫菜等)2~4周,停用含碘药物2~8周,停用影响甲状腺功能的药物(如抗甲状腺药、 L-T_4 、甲状腺片等)2~4周。

检查时成人患者空腹口服 ^{131}I 溶液或胶囊74~370 kBq(2~10 μCi),服后继续禁食1 h;于口服 ^{131}I 溶液或胶囊后6、24 h测定甲状腺部位放射性计数,有效半衰期测定时可加测48、72 h等,按以下公式计算摄 ^{131}I 率;与标准源比较并绘制摄 ^{131}I 率曲线(各实验室应制定各自正常参考值);妊娠、哺乳期妇女禁忌。

$$\text{甲状腺摄}^{131}\text{I率}(\%) = \frac{\text{甲状腺部位计数} - \text{本底}}{\text{标准源计数} - \text{本底}} \times 100\%$$

摄 ^{131}I 率高峰在24 h出现,食盐加碘以前正常参考值:24 h吸 ^{131}I 率为25%~50%,食盐加碘以后全国各地吸 ^{131}I 率均有不同程度下降,其下降幅度不同地区差异较大,应参考当地实验室测定值。

甲亢时甲状腺摄 ^{131}I 能力增强、高峰提前。近年来因为第三代TSH测定技术的普及,该检查已不作为甲亢诊断的首选指标。本检查的适用范围包括:①计算 ^{131}I 治疗甲亢时需要的活度;②鉴别甲亢和破坏性甲状腺毒症(如亚急性甲状腺炎、产后甲状腺炎等)所致的高甲状腺激素血症。亚急性甲状腺炎因甲状腺滤泡遭受炎性破坏而出现甲状腺摄 ^{131}I 能力明显减低,同时有 FT_3 、 TT_3 、 FT_4 、 TT_4 升高以及TSH减低,呈现摄 ^{131}I 能力与血清甲状腺激素水平分离现象;③非毒性甲状腺肿与Graves病鉴别,前者甲状腺摄 ^{131}I 率因缺碘也可升高,但高峰不前移,后者高峰提前。

2. 甲状腺核素静态显像:甲状腺可以摄取和浓聚 $^{99}\text{Tc}^{100}\text{O}_4$ 或放射性碘(^{131}I 或 ^{123}I);前者仅显示甲状腺的摄取能力,后者可反映甲状腺对放射性碘摄取和有机化能力;通过显像可显示甲状腺位置、大小、形态及放射性分布状况。

检查前停进高碘食物、必要时停用甲状腺激素及抗甲状腺药。 $^{99}\text{Tc}^{100}\text{O}_4$ 常规用量74~185 MBq(2~5 mCi)静脉注射

30 min 后显像; ^{131}I 常规用量 1.85 ~ 3.7 MBq 即 0.05 ~ 0.1 mCi (寻找甲状腺癌转移灶 74 ~ 148 MBq 即 2 ~ 4 mCi) 口服 24 h 后显像; ^{123}I 常规用量 7.4 ~ 14.8 MBq 即 0.2 ~ 0.4 mCi 口服 3 ~ 24 h 后显像; 儿童甲状腺显像宜用 $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$, 以减少甲状腺所受辐射量。妊娠、哺乳期妇女禁用 ^{131}I 显像, 慎用 $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ 显像。

正常甲状腺图像: 甲状腺双叶呈蝴蝶状, 叶内放射性分布均匀, 双叶上极因甲状腺组织较薄, 放射性分布略有些稀疏, 峡部一般不显像或其浓集程度明显低于双侧甲状腺叶, 偶尔可见到锥状叶。

鉴别甲状腺结节功能。根据结节摄取核素能力的不同可分为热结节、温结节和冷结节。“热结节”是结节组织摄取核素的能力高于周围正常甲状腺组织, 在结节部位出现放射性浓集, 常见于自主功能性甲状腺结节(或腺瘤)。其显像特点甲状腺失去正常形态, 在甲状腺解剖部位见到一个放射性浓集区(一般为圆形或类圆形), 对侧叶未见显像或显像模糊。临床上可以有甲亢表现, 也可以没有甲亢表现, 因此, 需要与甲状腺一叶缺如相鉴别。可以注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}$ -甲氧基异丁基异脲(MIBI) 后再行甲状腺显像, 如对侧甲状腺显像清晰, 则可确诊为自主功能性腺瘤。“温结节”是结节组织摄取核素的能力与周围正常甲状腺组织相近, 使得结节的放射性分布与周围正常甲状腺组织无明显差异。其显像特点双侧叶内核素分布均匀, 未见到明显的核素分布稀疏区或浓集区。“温结节”常见于甲状腺腺瘤; 也可见于甲状腺癌, 多为分化好的甲状腺癌。“冷结节”是由于结节部位对核素的摄取能力低于周围正常甲状腺组织, 因此该部位出现核素分布稀疏区或缺损区。显像特点为甲状腺肿大, 形态不完整, 其中一叶内可见单一核素分布稀疏区或缺损区, 对侧叶核素分布均匀。“冷结节”是甲状腺腺瘤较常见的显像类型, 还见于囊性变、出血、钙化、甲状腺囊肿、结节性甲状腺肿、甲状腺炎、甲状腺癌等。在冷结节中, 甲状腺癌约占 5% ~ 10%。常规甲状腺显像颈部淋巴结不显像。

异位甲状腺组织诊断。异位甲状腺多因胚胎发育异常, 在正常甲状腺解剖位置未见清晰的甲状腺显像而在其他部位显示团块样影像, 为异位甲状腺。异位甲状腺多见于舌根部、舌骨下和胸骨后, 偶尔出现在心包内、卵巢, 或在颈部的一侧, 但罕见。判断颈部肿物与甲状腺的关系, 颈部肿物如舌骨囊肿等, 术前需要与甲状腺组织进行鉴别。颈部肿物一般不显像, 而甲状腺在正常解剖位置显像清晰。肿物在甲状腺影像之外, 一般认为该肿物与甲状腺无关。手术以后甲状腺形态发生明显改变, 纤维组织增生, 触诊往往不满意, 甲状腺显像可以显示出有功能的甲状腺组织, 了解剩余的甲状腺组织及形态。

由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4$ 显像受含碘食物的影响相对较少, 患者可立即进行甲状腺显像, 目前常用于亚急性甲状腺炎显像, 其特点: 在甲状腺解剖部位未见清晰的形态正常的甲状腺显像, 甲状腺两叶均不显像或甲状腺轮廓不清晰, 仅有部分甲状腺组织显像, 且摄取核素能力低。部分患者的病变主要集

中在一叶, 极少数患者的炎症局限在一叶的局部。

甲状腺缺如或发育不良的诊断。在甲状腺解剖位置及其他部位均未见甲状腺显像(除外食物或药物干扰因素), 多见于甲状腺缺如。如可见甲状腺显像, 但放射性核素稀疏, 形态不完整, 多见于甲状腺发育不良。

估算甲状腺重量。公式为: 甲状腺重量(g) = 正面投影面积(cm^2) × 左右叶平均高度(cm) × k。k 为常数, 介于 0.23 ~ 0.32 之间, 根据各单位特定仪器条件制定。

3. 甲状腺亲肿瘤核素显像: 在甲状腺静态显像显示肿瘤部位为核素分布稀疏区或缺损区, 可再注射亲肿瘤显像剂。如这个区域出现核素填充现象时, 视为亲肿瘤显像阳性, 提示该肿瘤恶性病变的可能性较大。不同类别的亲肿瘤显像剂阳性提示不同类别的甲状腺癌, ^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 显像阳性提示 DTC, 其特异性为 80% ~ 90%, 少部分良性结节也可以显像阳性; $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}$ -二巯基丁二酸(DMSA) 显像阳性提示甲状腺髓样癌, 其灵敏度 > 80%, 特异性 100%; $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}$ -奥曲肽和 ^{131}I -间位碘代卞胍(MIBG) 可用于甲状腺髓样癌诊断。

肿瘤病灶部位核素分布明显高于健侧部位者为阳性, 少许或无放射性分布者为阴性, 靶/本底(T/N)值 > 1.3 以上, 考虑恶性病变; 低于 1.3 者多为良性。

十一、甲状腺正电子发射断层显像(PET)

^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F FDG)为葡萄糖的类似物, ^{18}F 可发出正电子, 是葡萄糖代谢的示踪剂。血液中的 ^{18}F FDG 也经细胞膜上葡萄糖转运体(GLUT) 进入细胞, 在细胞内通过己糖激酶的作用生成 6-磷酸脱氧葡萄糖(DG-6-P)。后者不被细胞内的酶进一步代谢, 因此在细胞内堆积, 其数量与病灶细胞对葡萄糖摄取和利用能力相一致, 恶性肿瘤的这种能力异常增高, 因此 ^{18}F FDG 可作为示踪剂进行 PET 显像, 通过观察 ^{18}F FDG-6-P 在细胞内浓集的多少, 判断肿瘤的良好、恶性质。

受检者至少禁食 6 h, 血糖控制在正常范围, 注射 ^{18}F FDG 后应安静休息, 避免大量说话。静脉注射 ^{18}F FDG 370 MBq(10 mCi) 后 1 h 进行 PET, 必要时于 2.5 h 做延时显像。

^{131}I 全身显像可以评价是否存在完整的钠碘转运泵, 对高分化、低度恶性的肿瘤诊断阳性率较高, 而 ^{18}F FDG PET 对低分化、高度恶性的肿瘤敏感性高, 因此, ^{18}F FDG PET 不能完全取代 ^{131}I 全身显像。部分甲状腺良性病变可以浓集 ^{18}F FDG, 特别是甲状腺腺瘤, 可以表现很高的 ^{18}F FDG 摄取, 标准摄取值(SUV 值) 达到 3.0 ~ 6.0 以上(通常 SUV = 2.5 作为良、恶性病变的诊断界限, SUV > 3.0 通常考虑为恶性病变)。延时显像有助于鉴别诊断。部分 Graves 甲亢和桥本甲状腺炎患者其甲状腺 ^{18}F FDG 摄取弥漫性增加。甲状腺 ^{18}F FDG PET 的假阴性主要见于生长慢、分化好的病灶或过小的原发或转移灶。一般不主张常规使用 ^{18}F FDG PET 诊断原发甲状腺癌, 尤其是分化好的甲状腺滤泡癌和甲状腺乳头状癌, 但对于未分化癌、髓样癌, ^{18}F FDG PET 检查有意义。

^{18}F FDG PET 在甲状腺癌术后复发和转移灶的检测可作为 ^{131}I 全身显像的补充, 适用于①血清 Tg 水平升高但 ^{131}I 全

身显像阴性而疑有甲状腺癌复发和远处转移癌灶者。②甲状腺髓样癌术后血清降钙素水平升高患者转移病灶的探测。③¹³¹I 全身显像已发现肿瘤复发或转移,¹⁸FDG PET 有可能发现更多的转移病灶。总之,¹⁸FDG PET 显像不是诊断甲状腺癌和转移病灶的第一线方法,但对探测甲状腺癌的微小转移病灶有优势,并有助于治疗方案的确定。

十二、CT 和 MRI

甲状腺 CT 和 MRI 可清晰显示甲状腺和甲状腺与周围组织器官的关系,对甲状腺结节的鉴别诊断有较高价值。当怀疑甲状腺癌时,CT 和 MRI 能了解病变的范围、对气管的侵犯程度以及有无淋巴结转移等;还可了解胸腔内甲状腺情况,区别甲状腺和非甲状腺来源的纵隔肿瘤。眼眶 CT 和 MRI 检查可清晰显示 Graves 眼病患者球后组织,尤其是眼外肌肿胀情况。对非对称性突眼(单侧突眼)有助于排除眶后肿瘤。

主要参考文献

[1] The National Academy of Clinical Biochemistry (NACB).

Laboratory Medicine Practice Guidelines; laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 2003, 13: 3-126.

- [2] The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2006, 16:109-141.
- [3] Teng WP, Shan ZY, Teng XC, et al. Effect of iodine intake on thyroid disease in China. *N Engl J Med*, 2006, 354:2783-2793.
- [4] Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA*, 1995, 273:808-812.
- [5] 邢家骧. 131I 治疗甲状腺功能亢进//邢家骧. 131I 治疗甲状腺疾病. 北京:人民卫生出版社, 2002:152-196.
- [6] 中华医学会核医学分会. 甲状腺疾病的 131I 治疗//中华医学会. 临床技术操作规范·核医学分册. 北京:人民军医出版社, 2004:175-177.

(收稿日期:2007-06-08)

(本文编辑:侯鉴君)

· 病例报告 ·

再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿症 转为急性白血病并发 Sweet 综合征一例

孙鹏 李改英 颜晓燕 林凤茹

患者女,46 岁。因面色苍白乏力 1 个月,低热 5 d 于 2005 年 9 月 9 日入院。入院体检:贫血貌,余未见异常。血象 WBC $1.6 \times 10^9/L$, Hb 65 g/L, RBC $1.93 \times 10^{12}/L$, 网织红细胞(Ret)0.165, PLT $60 \times 10^9/L$ 。骨髓象有核细胞增生减低,粒系以成熟粒细胞为主,红系以中晚幼红细胞常见,成熟红细胞大小不一。淋巴细胞相对增多。巨核细胞未找到,血小板少见。骨髓病理:骨髓增生极度减低,脂肪细胞增生,造血细胞少。少见粒、红细胞、淋巴细胞、浆细胞,未见巨核细胞。未见含铁血黄素沉着,铁染色(+)。流式细胞术(FCM):中性粒细胞 CD₅₅ 98.59%, CD₅₉ 85.82%, 红细胞 CD₅₅ 99.50%, CD₅₉ 98.53%。诊断:再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿症(AA-PNH)。给予对症治疗后患者 9 月 19 日病情好转出院。

患者后因食欲减退 10 d,腹泻 1 d 于 10 月 28 日再次住院。血象 WBC $1.7 \times 10^9/L$, Hb 56 g/L, PLT $18 \times 10^9/L$ 。口服田可、十一酸睾酮、复方皂矾丸,并予细胞因子及血制品及积极抗感染治疗,4 d 后腹泻好转,但体温持续 38.5℃ 左右,反复做血培养均为阴性。并出现双手掌大小鱼际、指腹处略高于皮肤痛性结节。11 月 18 日再次骨髓穿刺示:有核

细胞增生活跃,粒系增生,原始粒占非红系 0.237,该细胞大小不一,形态不规则,核染色质细致,核仁清晰 1~2 个,细胞质丰富,深蓝色,可见 Auer 小体,早幼粒细胞增多,成熟红细胞大小不一,巨核细胞 3 只,血小板少见。FCM 支持急性髓系白血病(AML-M₂)诊断。患者诊断为 AA-PNH,2 个月后又转变为 AML-M₂。考虑患者一般情况差,积极支持治疗同时应用 AD 方案(Ara-c 100 mg, 1~13 d, DNR 20 mg, 1~6 d)化疗一疗程,达骨髓抑制。在此期间再次出现颜面及四肢两侧皮肤痛性结节,伴发热、关节痛、结膜炎。考虑为 Sweet 综合征,给予激素治疗后症状及痛性结节消失,进一步明确了 Sweet 综合征的诊断。于 12 月 28 日复查骨髓达部分缓解,病情平稳,患者及家属要求出院。

讨论 该患者骨髓细胞形态学及骨髓病理支持 AA, FCM 示中性粒细胞 CD₅₉ 明显减低,故 AA-PNH 综合征诊断明确。2 个月后又转化为 AML-M₂, 反复出现皮疹,并伴发热、关节痛、结膜炎,考虑为 Sweet 综合征。该综合征为 AML 副肿瘤综合征性皮肤损害,与白血病细胞浸润无关,可为白血病首发表现。该患者一般情况很差未行皮肤活检,但有典型的临床症状且激素治疗有效。Sweet 综合征治疗应首选泼尼松,数小时内症状可缓解,数日内皮损好转,在 4~6 周逐步减量至停药,可减少复发。

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院血液内科
通信作者:林凤茹, Email: linfrsjz@yahoo.com

(收稿日期:2006-11-15)

(本文编辑:李敬东)