

· 临床诊疗提示 ·

甲状腺功能亢进症患者中桥本甲状腺炎的比例及其生化和病理特征

何珂¹, 胡源^{1*}, 朱丽华^{1*}, 陆西宛¹, 毛晓明²

【摘要】 目的 观察临床上诊断为毒性弥漫性甲状腺肿 (GD) 的甲状腺功能亢进症 (甲亢) 患者术后病理中桥本甲状腺炎 (HT) 的比例, 评估甲亢患者中 HT 的比例及其生化、病理特征。**方法** 选取 2012—2014 年于南京市第一医院内分泌科及甲乳外科临床诊断为 GD 的甲亢患者 36 例, 甲状腺切除术后甲状腺组织常规送病理检查, 观察术后病理 GD、HT、GD + HT 的比例及其生化、病理特征。**结果** 36 例甲亢患者术后病理中, 26 例 (72.2%) 为 GD, 7 例 (19.5%) 为 HT, 3 例 (8.3%) 为 GD + HT。3 组患者性别、年龄、病程、促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组患者甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 GD + HT 组 TPOAb 水平高于 GD 组, HT 组和 GD + HT 组 TGAb 水平高于 GD 组 ($P < 0.05$)。**结论** HT 在甲亢患者中占一定比例, HT 和 GD + HT 可能是 GD 进展为 HT 的不同发展阶段。

【关键词】 格雷夫斯病; 桥本病; 甲状腺功能亢进症

【中图分类号】 R 581.1 R 392.6 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.02.019

何珂, 胡源, 朱丽华, 等. 甲状腺功能亢进症患者中桥本甲状腺炎的比例及其生化和病理特征 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (2): 214-218. [www.chinagp.net]

HE K, HU Y, ZHU L H, et al. The proportion, biochemical and pathological characteristics of hashimoto's thyroiditis in hyperthyroidism [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (2): 214-218.

The Proportion, Biochemical and Pathological Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis in Hyperthyroidism HE Ke¹, HU Yuan^{1*}, ZHU Li-hua^{1*}, LU Xi-wan¹, MAO Xiao-ming²

1. Department of Endocrinology, Wuxi Hospital of Chinese Medicine, Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214000, China

2. Department of Endocrinology, Nanjing First Hospital, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical Hospital, Nanjing 210001, China

* Corresponding author: HU Yuan, Attending physician; E-mail: 779591765@qq.com

ZHU Li-hua, Chief herb physician; E-mail: 815724766@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the proportion of histopathologically confirmed Hashimoto's thyroiditis (HT) in clinically diagnosed Graves' disease (GD) patients with hyperthyroidism, and evaluate the biochemical and pathological characteristics. **Methods** From 2012 to 2014, thirty-six patients with hyperthyroidism who were clinically diagnosed as GD in the Department of Endocrinology and Thyroid-breast Surgery at Nanjing First Hospital accepted thyroidectomy. The thyroid tissues accepted routinely pathological examination after the surgery. The proportions of GD, HT, and GD + HT were calculated and the biochemical and pathological features were analyzed. **Results** In all 36 patients with hyperthyroidism, 26 (72.2%) of them were GD confirmed by histopathology, 7 (19.5%) were HT, and 3 (8.3%) were GD + HT. There were no statistically significant differences in gender, age, course of disease, TSH, FT₃, FT₄ and TRAb level among the three groups ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in TPOAb and TGAb level among the three groups ($P < 0.05$). The TPOAb level in GD + HT group was higher than that in GD group, and TGAb level in HT group and GD + HT group were higher

1. 214000 江苏省无锡市中医医院 南京中医药大学无锡附属医院内分泌科

2. 210001 江苏省南京市第一医院 南京医科大学附属南京医院内分泌科

* 通信作者: 胡源, 主治医师; E-mail: 779591765@qq.com

朱丽华, 主任中医师; E-mail: 815724766@qq.com

than that in GD group ($P < 0.05$). **Conclusion** HT accounted for a certain proportion in hyperthyroidism. HT and GD + HT might be the different stages in the development from GD to HT.

【Key words】 Graves disease; Hashimoto disease; Hyperthyroidism

自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid diseases, AITD) 是一类器官特异性自身免疫性疾病, 其发生与遗传、免疫、环境等因素密切相关, 可以表现为典型的桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 和毒性弥漫性甲状腺肿 (Graves' disease, GD), 而在两者的疾病发展过程中均可以表现为甲状腺功能亢进症 (甲亢) 与弥漫性甲状腺肿大^[1-3]。在临床上, 有相当一部分患者, 表现出甲亢的临床症状、体征及生化特点, 然而, 甲状腺大部切除术后病理却提示为 HT, 而随着术后逐步甲状腺功能减退 (甲减) 的发生, 需要终生的甲状腺素替代治疗^[4-5]。尽管 HT 和 GD 有不同的临床表现和发病机制, 但其也有共同的致病因素。HT 和 GD 患者常在同一家庭中被发现^[6], 甚至可以共存于同一甲状腺组织中^[7-9]。HT 和 GD 还可以相互交替出现于同一患者, 患者可从 GD 起病, 逐步进展为 HT 或从 HT 进展为 GD。对 AITD 家庭的全基因组关联研究表明, 多个基因与 HT 或 GD 的发生相关, 并且存在共同基因^[10-11]。此外, 同卵双胞胎的相关报道中, 其中一个发展为 GD, 而另一个则为 HT^[12-14]。GD 患者最终结局为 HT 所致的甲减^[15-16], 而在少数报道中, HT 最终可以发展为 GD^[17-19]。本研究拟通过对临床上诊断为 GD 的甲亢患者术后病理观察 HT 的比例, 以评估在临床确诊的 GD 患者中 HT 的比例及其生化、病理特征, 对 HT 的诊断与治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2012—2014 年于南京市第一医院内分泌科及甲乳外科临床诊断为 GD 的甲亢患者 36 例, 其中男 6 例, 女 30 例; 年龄 18~68 岁, 平均年龄 (37.4 ± 13.6) 岁。GD 的诊断根据 2011 年美国甲状腺学会及美国内分泌医师学会共同制定的指南^[20], 具有典型的临床特征及实验室检查确诊。患者对抗甲状腺药物不敏感、药物过敏、甲亢复发, 或颈部肿大而被建议行甲状腺切除术。术后甲状腺组织常规送病理检查。排除结节性甲状腺肿及高功能甲状腺腺瘤患者。

1.2 方法 甲状腺病理切片以苏木素-伊红 (HE) 染色观察

淋巴细胞的浸润。GD 病理特征: 滤泡上皮增生呈高柱状, 有的呈乳头样增生, 并有小滤泡形成; 滤泡腔内胶质稀薄, 滤泡周边胶质出现许多大小不一的上皮细胞的吸收空泡; 间质血管丰富、充血, 淋巴组织增生。HT 的病理特征: 甲状腺实质组织广泛破坏、萎缩, 滤泡上皮常有嗜酸性变, 胞质内出现嗜酸性颗粒, 间质内有大量淋巴细胞及不等量的嗜酸粒细胞 (Hurthle 细胞) 浸润、淋巴小结形成、纤维组织增生。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 计数资料的分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生化特征 患者均具有甲状腺肿大及甲状腺毒症的症状, 如心悸手抖、怕热多汗、易饥多食以及体质量下降; 此外, 血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4) 水平上升、促甲状腺激素 (TSH) 水平下降, 促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 阳性, $^{99}Tc^m$ 弥漫性摄取增加, 支持 GD 的临床诊断。根据甲状腺切除术后病理将患者分为 GD 组、HT 组及 GD + HT 组, 分别为 26、7、3 例。3 组性别、年龄、病程、TSH、 FT_3 、 FT_4 、TRAb 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 组甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 GD + HT 组 TPOAb 水平高于 GD 组, HT 组和 GD + HT 组 TGAb 水平高于 GD 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 病理学特征 36 例入选的甲亢患者中, 26 例 (72.2%) 患者病理表现为甲状腺滤泡呈高柱状、乳头样增生, 滤泡周边出现吸收空泡, 提示 GD, 与术前的临床诊断一致。7 例 (19.5%) 患者术后甲状腺病理可见大量淋巴细胞浸润、淋巴小结形成, 提示 HT。而另有 3 例 (8.3%) 患者病理提示同时存在 GD 和 HT。

表 1 3 组患者一般情况及生化特征比较

Table 1 Comparison of general and biochemical characteristics among three groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (年)	TSH (mU/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TRAb (U/L)	TPOAb (U/ml)	TGAb (U/ml)
GD 组	26	6/20	35.8 ± 13.8	4.0 ± 3.2	0.024 ± 0.009	16 ± 9	41 ± 31	19 ± 17	338 ± 322	331 ± 308
HT 组	7	0/7	43.7 ± 14.3	7.3 ± 6.8	0.011 ± 0.006	19 ± 12	52 ± 36	25 ± 10	637 ± 436	653 ± 369^a
GD + HT 组	3	0/3	36.7 ± 8.0	7.3 ± 5.5	0.022 ± 0.015	18 ± 13	37 ± 27	40 ± 0	$1\ 000 \pm 0^a$	741 ± 448^a
$F(\chi^2)$ 值		2.769 ^b	0.942	1.743	0.359	0.346	0.377	0.872	5.495	3.839
P 值		0.250	0.400	0.191	0.701	0.71	0.689	0.448	0.012	0.036

注: 与 GD 组比较, ^a $P < 0.05$; ^b为 χ^2 值; GD = 毒性弥漫性甲状腺肿, HT = 桥本甲状腺炎, TSH = 促甲状腺激素, FT_3 = 游离三碘甲状腺原氨酸, FT_4 = 游离甲状腺素, TRAb = 促甲状腺素受体抗体, TPOAb = 甲状腺过氧化物酶抗体, TGAb = 甲状腺球蛋白抗体

甲状腺淋巴细胞浸润是 AITD 的病理学特征。尽管 HT 和 GD 的甲状腺组织均存在淋巴细胞组成的淋巴小结及生发中心，但其淋巴细胞浸润程度存在显著差异，HT 中淋巴细胞的数量及浸润范围更广。GD 患者中淋巴细胞聚集于腺体间质周围，其滤泡上皮增生呈高柱状，有的呈乳头样增生，并有小滤泡形成；滤泡腔内胶质稀薄，滤泡周边胶质出现许多大小不一的上皮细胞的吸收空泡（见图 1，本文图 1~3 彩图详见本刊

官网 www.chinagp.net 电子期刊相应文章附件）。但在 HT，甲状腺实质组织广泛破坏、萎缩。滤泡上皮常有嗜酸性变，胞质内出现嗜酸性颗粒，细胞核有一定异型性，但无核分裂象。间质内有大量淋巴细胞及不等量的 Hurthle 细胞浸润、淋巴小结形成，有时可出现多核巨细胞（见图 2）。此外，在同一甲状腺切片中看到 GD 和 HT 的并存，既有甲亢的甲状腺滤泡上皮增殖性改变，又有淋巴细胞浸润的病理改变（见图 3）。

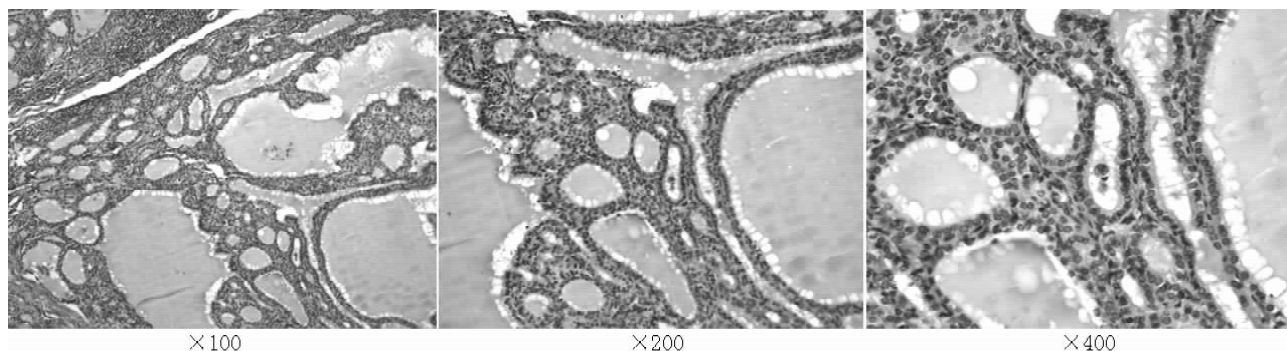


图 1 甲状腺术后病理：甲状腺滤泡细胞增生与吸收空泡提示 GD（HE 染色）

Figure 1 Thyroidectomy specimen showing hyperplasia of thyroid follicular cells and absorption vacuoles suggested GD

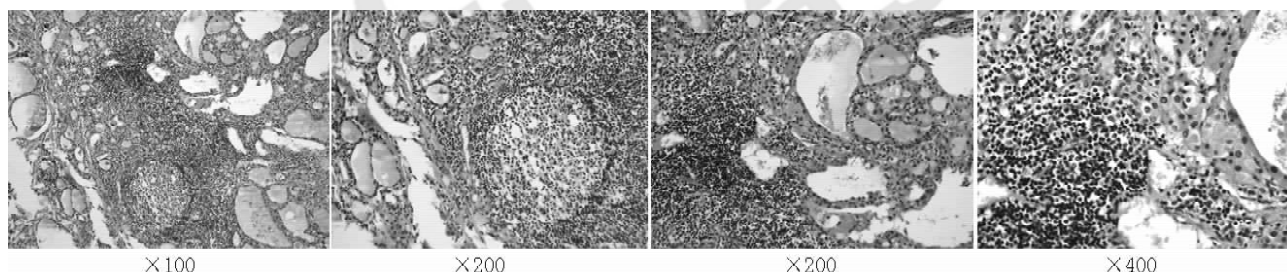
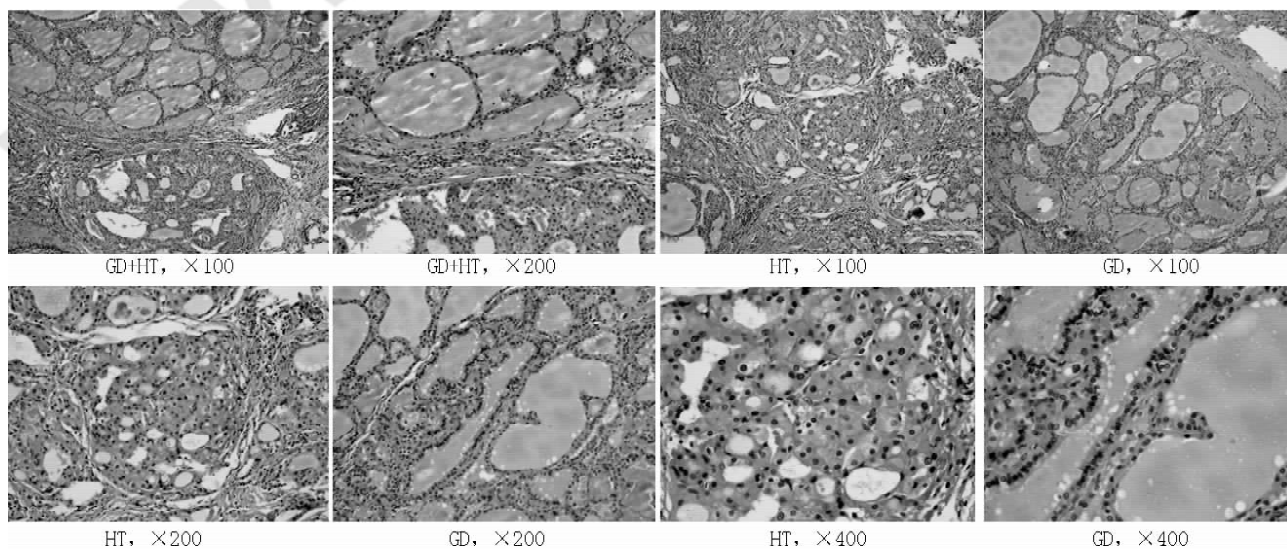


图 2 甲状腺术后病理：Hurthle 细胞，淋巴细胞浸润及淋巴小结提示 HT（HE 染色）

Figure 2 Thyroidectomy specimen showing Hurthle cells with abundance of lymphocytes and lymphoid follicles suggested HT



注：GD = 毒性弥漫性甲状腺肿，HT = 桥本甲状腺炎

图 3 甲状腺术后病理：GD 与 HT 共存（HE 染色）

Figure 3 Thyroidectomy specimen showing simultaneous occurrence of GD and HT

3 讨论

GD 和 HT 均是甲状腺特异性自身免疫性疾病,这两种截然不同的临床综合征具有共同的免疫病理机制。GD 和 HT 的临床表现通常分别为甲状腺毒症和甲减,但两者具备的共同特点是甲状腺淋巴细胞浸润和产生甲状腺自身抗体。GD 患者甲状腺中存在免疫效应细胞和甲状腺抗原特异性 T 细胞的减损, TSH 受体表达于各组织,产生对甲状腺抗原相关的自身抗体。GD 的产生是由于甲状腺上 TSH 受体被刺激,产生甲状腺刺激性抗体 (thyroid stimulating autoantibodies, TSAb) 所致。GD 体内的 TSAb 活化促甲状腺激素受体 (TSHR),从而刺激甲状腺滤泡上皮细胞的增生,促进甲状腺激素的产生与分泌,使甲状腺腺体增生与功能亢进^[21-23]。相反, HT 的发生与 TSH 刺激阻断抗体 (TSH stimulating blocking antibody, TBAb) 相关,其阻断 TSHR,间接抑制甲状腺,使甲状腺腺体萎缩。AITD 患者体内的甲状腺自身抗体在 TSAb 和 TBAb 间相互转化,相应其甲状腺功能也随之发生变化^[24-26]。在 GD 患者中,10 ~ 15 年的抗甲状腺药物或甲状腺次全切除术后,15% ~ 20% 患者会发生甲减,与逐步发展为 HT 密切相关^[27]。抗甲状腺药物治疗可以降低 TRAb 水平,而患者体内同时存在 TSAb 和 TBAb,下降的 TSAb 可以反馈性地使 TBAb 水平升高,最终导致 HT 的发生。TSAb、TBAb 是甲亢和甲减相互转化的潜在机制。

GD 与 HT 拥有共同的免疫学背景,是同类疾病的两个发展方向,部分 GD 最终会发生甲减, GD 患者甲状腺内同样有中度的淋巴细胞浸润及炎症反应,而 TPOAb 及 TGAb 水平均明显升高 (二者是 HT 的典型标志)。调节性 T 细胞在 GD 发病及与 HT 联系中起重要作用。研究发现,去除调节性 T 细胞可明显提高实验动物 GD 的发生率;在 GD 动物模型中,进一步去除调节性 T 细胞会使其向 HT 转化^[28]。免疫调节细胞在 GD 的发病及 GD 向 HT 的转化过程中起重要作用。GD 与 HT 的发病与转化有共同的免疫学机制。

HT 是甲状腺弥漫性肿大和甲减最常见的原因,是以血清甲状腺相关抗体水平升高为特征的自身免疫性疾病。HT 患者具有不同的临床特征,20% 最终发展为甲减^[29]。桥本甲亢常发生于 HT 的初期,占 HT 的不到 5%。桥本甲亢的发生一方面与甲状腺抗原抗体炎症反应导致的甲状腺滤泡细胞破坏相关,另一方面,TSAb 导致的自身免疫性炎症反应刺激甲状腺组织,共同促进甲状腺激素释放入血液中。然而, HT 的发生通常是短暂的、自限性的。随着甲状腺组织的持续破坏和 TBAb 的不断作用, HT 患者最终发展为甲减。

甲状腺腺体周围的炎症反应增加甲状腺切除术的难度,此外,甲状腺切除术会加重并加速 HT 患者甲减的发生^[30-31]。因此,甲状腺切除术不推荐用于 HT 患者,即便是桥本甲亢期的患者。一般来说, HT 患者手术适应证包括了恶性可疑、与疾病相关的持续症状,以及甲状腺体积不断肿大出现压迫症状。尽管相关研究提出了 HT 手术的指征,但由于报道的不同的 HT 结局和发病率,甲状腺切除手术治疗 HT 目前仍存在争议^[31]。

在病理学方面, HT 和 GD 共同特点是淋巴细胞的浸润。

甲状腺淋巴细胞的浸润是自身免疫性甲状腺疾病的病理标志。然而,淋巴细胞的浸润在数目和性质方面各不相同,反映了两种疾病不同的发病机制^[3,32]。GD 患者淋巴细胞浸润于腺体的基质中,而大量淋巴细胞浸润则是 HT 的病理特征。在 HT 中,浸润的淋巴细胞代替了甲状腺滤泡,甲状腺激素生成细胞的丢失从而导致甲减。损伤的甲状腺滤泡细胞以及甲状腺抗原抗体诱导的炎症反应的刺激,又激活了其他剩余的甲状腺滤泡细胞,使其功能代偿性的亢进,也因而导致了甲亢的发生^[33]。而 GD 患者的淋巴小结是完整的。TSAb 作用于甲状腺激素受体是甲亢的直接原因。在本研究中, HT 和 GD 的病理改变出现在同一甲状腺组织中,弥漫性的甲状腺滤泡增生伴随嗜酸性改变,淋巴细胞浸润与间质伴随淋巴小结的形成。HT 和 GD 具有共同的特征,其之间可以相互转化^[34]。在病理学上,有很多病理切片无法具体区分是 GD 还是 HT,或换句话说,其共存于同一甲状腺组织中。在很多病例中, GD 和 HT 是并存的,临床所看到的仅是 GD 到 HT 的进展或 HT 到 GD 的相互转化的过程之中。

在本研究中,3 组患者的一般情况及临床特征无差异。甲状腺功能及 TRAb 水平均是上升的,提示甲亢的存在。GD + HT 组 TPOAb 水平、HT 组及 GD + HT 组 TGAb 水平高于 GD 组,而 HT 组和 GD + HT 组之间 TPOAb、TGAb 水平无差异。GD + HT 组的甲状腺功能与甲状腺抗体水平均与 HT 组无差异,提示 HT 和 GD + HT 组的相似性。可以推测, HT 和 GD + HT 仅是 GD 进展为 HT 的不同发展阶段。此外,病理切片中, GD 与 HT 的共存也支持了这一假设。

综上所述, HT 和 GD + HT 可能是 GD 发展为 HT 的不同阶段。这一研究也对 AITD 的诊断与治疗提供了新思路。条件许可,甲状腺细针穿刺病理学检查对 AITD 诊断可以提供帮助,这也为后续的 AITD 相关基础研究提供新方向。

作者贡献:何珂、胡源进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责;陆西宛、毛晓明进行试验实施、评估、资料收集;朱丽华进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] TOMER Y. Mechanisms of autoimmune thyroid disease: from genetics to epigenetics [J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9 (1): 147-156.
- [2] HUBER A, MENCONI F, CORATHERS S, et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms [J]. Endocr Rev, 2008, 29 (6): 697-725.
- [3] HUTFLESS S, MATOS P, TALOR M V, et al. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (9): E1466-1471.
- [4] WORMER B A, MCHENRY C R. Hashimoto's thyroiditis: outcome of surgical resection for patients with thyromegaly and compressive symptoms [J]. Am J Surg, 2011, 201 (3): 416-419.
- [5] UMAR H, MUALLIMA N, ADAM J M, et al. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease [J]. Acta Med Indones, 2010, 42 (1): 31-35.

- [6] DESAI M P, KARANDIKAR S. Autoimmune thyroid disease in childhood; a study of children and their families [J]. Indian Pediatr, 1999, 36 (7): 659–668.
- [7] DONIACH D. Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity [J]. Clin Endocrinol Metab, 1975, 4 (2): 267–285.
- [8] SUTRADHAR S R, SIDDIQUI N I, RAHMAN S, et al. Combined occurrence of hyperthyroid Graves' and Hashimoto's thyroiditis [J]. Mymensingh Med J, 2006, 15 (1): 102–104.
- [9] MAJUMDER A, SANYAL D. A case of simultaneous occurrence of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16 (Suppl 2): S338–339.
- [10] TOMER Y, BAN Y, CONCEPCION E, et al. Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto disease: results of whole – genome screening in a data set of 102 multiplex families [J]. Am J Hum Genet, 2003, 73 (4): 736–747.
- [11] BAN Y, TOMER Y. The contribution of immune regulatory and thyroid specific genes to the etiology of Graves' and Hashimoto's diseases [J]. Autoimmunity, 2003, 36 (6/7): 367–379.
- [12] ILICKI A, MARCUS C, KARLSSON F A. Hyperthyroidism and hypothyroidism in monozygotic twins; detection of stimulating and blocking THS receptor antibodies using the FRTL5 – cell line [J]. J Endocrinol Invest, 1990, 13 (4): 327–331.
- [13] TANI J, YOSHIDA K, FUKAZAWA H, et al. Hyperthyroid Graves' disease and primary hypothyroidism caused by TSH receptor antibodies in monozygotic twins; case reports [J]. Endocr J, 1998, 45 (1): 117–121.
- [14] AUST G, KROHN K, MORGENTHALE N G, et al. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in monozygotic twins; case study as well as transcriptomic and immunohistological analysis of thyroid tissues [J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154 (1): 13–20.
- [15] WOOD L C, INGBAR S H. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents [J]. J Clin Invest, 1979, 64 (5): 1429–1436.
- [16] TAKASU N, YAMADA T, SATO A, et al. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease; studies of eight cases [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1990, 33 (6): 687–698.
- [17] LE BERRE J P, ROUSSEAU C, DUPUY O, et al. Unusual evolution of autoimmune hypothyroidism; occurrence of Graves' disease [J]. Rev Med Interne, 2004, 25 (11): 841–843.
- [18] OHYE H, NISHIHARA E, SASAKI I, et al. Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis [J]. Intern Med, 2006, 45 (6): 385–389.
- [19] KAMATH C, YOUNG S, KABELIS K, et al. Thyrotrophin receptor antibody characteristics in a woman with long – standing Hashimoto's who developed Graves' disease and pretibial myxoedema [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77 (3): 465–470.
- [20] BAHN R S, BURCH H B, COOPER D S, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists [J]. Endocr Pract, 2011, 17 (3): 456–520.
- [21] PONTO K A, KAHALY G J. Autoimmune thyrotoxicosis: diagnostic challenges [J]. Am J Med, 2012, 125 (9): S1.
- [22] HÉBRANT A, VAN STAVEREN W C, MAENHAUT C, et al. Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating TSHR mutations [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164 (1): 1–9.
- [23] MATTHEWS D C, SYED A A. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease [J]. Eur J Intern Med, 2011, 22 (3): 213–216.
- [24] MCLACHLAN S M, RAPOPORT B. Thyrotropin – blocking autoantibodies and thyroid – stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa [J]. Thyroid, 2013, 23 (1): 14–24.
- [25] EVANS M, SANDERS J, TAGAMI T, et al. Monoclonal autoantibodies to the TSH receptor, one with stimulating activity and one with blocking activity, obtained from the same blood sample [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73 (3): 404–412.
- [26] TAKASU N, MATSUSHITA M. Changes of TSH – stimulation blocking antibody (TSBAB) and thyroid stimulating antibody (TSAb) over 10 years in 34 TSBAb – positive patients with hypothyroidism and in 98 TSAb – positive Graves' patients with hyperthyroidism; reevaluation of TSBAb and TSAb in TSH – receptor – antibody (TRAb) – positive patients [J]. J Thyroid Res, 2012, 2012: 182176.
- [27] BHARGAV P R, SHEKHAR S. Surgical indications for Goiter with background Hashimoto's thyroiditis; institutional experience [J]. Indian J Surg, 2011, 73 (6): 414–418.
- [28] SAITOH O, NAGAYAMA Y. Regulation of Graves' hyperthyroidism with naturally occurring CD₄⁺ CD₂₅⁺ regulatory T cells in a mouse model [J]. Endocrinology, 2006, 147 (5): 2417–2422.
- [29] ZALETEL K. Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2007, 3 (2): 217–223.
- [30] MCMANUS C, LUO J, SIPPEL R, et al. Should patients with symptomatic Hashimoto's thyroiditis pursue surgery? [J]. J Surg Res, 2011, 170 (1): 52–55.
- [31] SHIH M L, LEE J A, HSIEH C B, et al. Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers [J]. Thyroid, 2008, 18 (7): 729–734.
- [32] ARMENGOL M P, JUAN M, LUCAS – MARTÍN A, et al. Thyroid autoimmune disease: demonstration of thyroid antigen – specific B cells and recombination – activating gene expression in chemokine – containing active intrathyroidal germinal centers [J]. Am J Pathol, 2001, 159 (3): 861–873.
- [33] CUNHA L L, FERREIRA R C, MARCELLO M A, et al. Clinical and pathological implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer [J]. J Thyroid Res, 2011, 2011: 387062.
- [34] ZEPPA P, BENINCASA G, LUCARIELLO A, et al. Association of different pathologic processes of the thyroid gland in fine needle aspiration samples [J]. Acta Cytol, 2011, 45 (3): 347–352.

(收稿日期: 2016–03–10; 修回日期: 2016–09–15)

(本文编辑: 贾萌萌)