

单中心45例甲状腺毒性结节患者临床特征的分析

刘秋娥, 姜汝洁, 俞姝羽, 尤洁, 王芳*

青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月21日

摘要

目的: 探讨甲状腺毒性结节患者的临床特征, 为临床医生及早识别该病提供依据。方法: 回顾性分析2013年7月至2023年7月就诊于青岛大学附属医院经甲状腺静态扫描确诊的甲状腺毒性结节患者的临床资料。结果: 10年间, 确诊为甲状腺毒性结节的患者共45例, 平均年龄57岁, 女性患者34例(75.56%), 27例(60.00%)患者在就诊时存在甲状腺毒症的症状。15例(55.55%)患者存在TRAb的升高。TRAb阴性组结节检出率为95.65%, 其中17例为囊实性结节; TRAb阳性组6例患者为实性结节。12例患者进行碘131治疗, 13例患者接受手术治疗。结论: 甲状腺毒性结节多发于老年女性, 大部分患者就诊时存在甲状腺毒症症状。TRAb阳性不能排除甲状腺毒性结节, TRAb阳性且结节性质为实性时, 可能合并毒性结节。RAI治疗及手术治疗是根治甲状腺毒性结节的有效手段。

关键词

甲状腺功能亢进, 甲状腺毒性结节, 放射性碘治疗

Analysis of the Clinical Characteristics of 45 Patients with Toxic Goiter in a Single Center

Qiu'e Liu, Rujie Jiang, Shuyu Yu, Jie You, Fang Wang*

Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 14th, 2025; published: Mar. 21st, 2025

Abstract

Objective: To explore the clinical characteristics of patients with toxic goiter and provide a basis for clinicians to identify the disease early. **Methods:** The clinical data of patients with toxic goiter diagnosed

*通讯作者。

文章引用: 刘秋娥, 姜汝洁, 俞姝羽, 尤洁, 王芳. 单中心 45 例甲状腺毒性结节患者临床特征的分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2091-2098. DOI: 10.12677/acm.2025.153841

by static thyroid scan who attended The Affiliated Hospital of Qingdao University from July 2013 to July 2023 were retrospectively analyzed. Results: During the 10 years, a total of 45 patients had confirmed toxic goiter, with a mean age of 57 years, 34 (75.56%) were female patients and 27 (60.00%) patients had symptoms of thyrotoxicosis at presentation. TRAb was elevated in 15 patients (55.55%). The detection rate of nodules in the TRAb negative group was 95.65%, of which 17 patients were cystic solid nodules; 6 patients in the TRAb positive group were solid nodules. 12 patients were treated with iodine-131 and 13 patients underwent surgery. Conclusion: Toxic goiter is more common in elderly women, and most patients have thyrotoxicosis symptoms. Positive TRAb cannot exclude toxic goiter. When TRAb is positive and the nodules are solid, toxic nodules may be combined. RAI treatment and surgical treatment are the effective means for the radical treatment of toxic goiter.

Keywords

Hyperthyroidism, Toxic Goiter, Radioiodine Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺毒性结节也称普卢默病,可分为甲状腺毒性腺瘤和毒性多结节性甲状腺肿,是除 Graves 病外引起甲状腺功能亢进的主要原因。甲状腺功能亢进在全球的发病率为 0.2~1.3%,其中由毒性结节引起的甲状腺功能亢进占 16% [1];在碘缺乏地区,其在甲状腺功能亢进病例中所占比例高达 50% [2]。甲状腺毒性结节好发于老年女性,临床特征表现为甲状腺毒症合并单发或多发的甲状腺结节。其发病机制为甲状腺体细胞的突变,大部分患者存在促甲状腺激素受体(TSHR)基因的激活突变,少数患者还存在 TSHR 下游的 Gs α 蛋白的功能获得性突变[3]。由于毒性结节的自主性,抗甲状腺药物治疗通常难以缓解,其治疗多会选择放射性碘治疗或者手术治疗。

本研究收集于我院就诊且经甲状腺放射性核素扫描确诊的 45 例甲状腺毒性结节患者的临床资料,对其临床表现、实验室检查、影像学资料以及治疗方式进行阐述,以加强临床医生对该病的认识。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2013 年 7 月至 2023 年 7 月青岛大学附属医院内分泌科及核医学科确诊的 45 例甲状腺毒性结节患者的临床资料。纳入标准:静脉注射高锝酸盐后 30 分钟行甲状腺静态显像,结节部位放射性分布浓聚,其余部分放射性分布明显稀疏。

2.2. 方法

收集患者的人口学特征、临床资料、实验室检查结果(促甲状腺激素、血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素、甲状腺过氧化物酶抗体、促甲状腺激素受体抗体和甲状腺球蛋白抗体、血常规、谷丙转氨酶、谷草转氨酶)以及甲状腺超声结果、治疗方案等各项信息。

2.3. 统计方法

应用 IBM SPSS 26.0 统计学软件数据分析,计数资料采用例数百分比(%)表示,计量资料用均数 \pm 标

准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间的计量资料比较采用独立样本 t 检验分析, 计数资料比较采用非参数秩和检验。

3. 结果

3.1. 一般资料

本研究共纳入患者 45 例, 男性 11 例(24.4%), 女性 34 例(75.56%); 患者初诊年龄在 16~85 岁, 平均(56.7 ± 16.2)岁; BMI 在 16.4~40.0 kg/m², 平均(23.4 ± 4.4) kg/m²。在进行就诊原因统计时, 有 15 例患者为查体时或在结节复查中发现, 27 例患者在就诊时存在甲状腺毒症的症状, 另外有 3 例患者因合并亚急性甲状腺炎就诊(其中 1 例患者出现甲状腺毒症症状)。45 例患者中, 5 例患者有吸烟史(11.1%), 5 例患者有甲状腺疾病家族史(11.1%)。

3.2. 临床症状

我们统计了 27 例甲状腺毒症患者就诊时的临床表现(表 1)。可以发现, 最常出现的临床症状为心慌, 其次为手抖舌颤、怕热多汗、乏力以及胃肠道症状、体重下降; 而情绪改变、睡眠紊乱则较少出现。有 11 例患者出现体重下降, 体重下降多在 2~5 kg, 平均(3.6 ± 1.3) kg。

Table 1. Clinical symptoms of the 27 patients with thyrotoxicosis

表 1. 27 例甲状腺毒症患者的临床症状

	心慌	手抖舌颤	怕热多汗	乏力	胃肠道症状	体重下降	焦虑易怒	睡眠紊乱	眼部不适
病例数	18	15	13	12	12	11	9	6	5
比例(%)	64.29	53.57	46.43	42.86	42.86	39.29	32.14	21.43	17.86

3.3. 实验室检查结果

患者的实验室检查结果(表 2)显示, 5 例患者甲状腺功能正常, 1 例患者为亚临床甲状腺功能亢进, 39 例(86.67%)患者提示甲状腺功能亢进。其中有 15 例患者伴随 TRAb 的升高, 平均值为(8.84 ± 12.14) IU/mL。

Table 2. Laboratory tests and ultrasound results of the 45 patients

表 2. 45 例患者的实验室检验及超声结果

检验项目	均数
TSH (0.27~4.20, uIU/mL)	0.11 ± 0.28
FT4 (12~22, pmol/L)	39.47 ± 28.63
FT3 (3.10~6.80, pmol/L)	13.00 ± 9.21
TPOAb (0~34, IU/mL)	67.49 ± 135.44
TgAb (0~115, IU/mL)	208.91 ± 681.86
TRAb (0~1.22, IU/mL)	4.00 ± 8.46
WBC (3.5~9.5, 10 ⁹ /L)	6.14 ± 1.61
NE (1.8~6.3, 10 ⁹ /L)	3.57 ± 1.55
ALT (9~50, U/L)	27.35 ± 32.35
AST (15~40, U/L)	20.79 ± 13.78

注: TSH: 促甲状腺激素; FT3: 血清游离三碘甲状腺原氨酸; FT4: 血清游离甲状腺素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体; WBC: 白细胞; NE: 中性粒细胞; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶。

3.4. 甲状腺超声结果

45 例患者经甲状腺静态扫描确诊, 6 例患者为毒性多结节性甲状腺肿, 其余 39 例患者为高功能自主腺瘤。所有患者的甲状腺超声回声均欠均匀, 37 例患者超声中探及结节(表 3), 其中多发结节患者 25 例(67.57%), 单发结节 12 例(32.43%), 结节性质多为囊实性或实性, 结节大小为(3.63 ± 1.98) cm; 另外 8 例患者超声中并未探及结节。

Table 3. Characteristics of thyroid ultrasound of the patients

表 3. 患者的甲状腺超声特点

结节		结节性质			结节大小(cm)
单发结节	多发结节	囊实性	实性	其他	
12 (32.43%)	25 (67.65%)	21 (58.33%)	10 (27.78%)	5 (13.89%)	3.63 ± 1.98

3.5. 有症状和无症状患者甲状腺功能及甲状腺超声特点比较

为了观察甲状腺毒症症状和甲状腺功能、甲状腺超声的关系, 我们将 45 例患者根据就诊原因分为有症状和无症状两组(表 4), 结果显示, 有症状组患者 TSH 更低, FT4 和 FT3 水平更高, 而两组患者在超声方面的表现似乎没有统计学的差异。

Table 4. Comparison of thyroid function and characteristics of thyroid ultrasound in the two groups

表 4. 两组患者甲状腺功能及甲状腺超声特点比较

	TSH	FT4	FT3	超声结节	单发结节(例)	囊实性(例)	实性(例)	结节大小(cm)
有症状组	0.05 ± 0.20	47.69 ± 33.48	16.04 ± 10.65	20/27	7/20	10/19	5/19	3.32 ± 1.91
无症状组	0.20 ± 0.37	27.16 ± 11.85	8.46 ± 3.10	17/18	6/17	11/17	5/17	3.97 ± 2.05
P 值/Z 值	0.003	0.006	0.00	0.083	0.721	0.469	0.838	0.961

3.6. TRAb 阳性组和阴性组甲状腺功能和超声特点比较

我们的研究中, 38 例患者检测 TRAb, 其中有 15 例患者伴随 TRAb 的升高, 将 TRAb 阳性组与 TRAb 阴性组进行对比分析(表 5), 我们发现 TRAb 阳性组患者 TSH 检测时更低, 而两组患者在 FT4 和 FT3 水平无统计学差异。在超声方面, TRAb 阴性组患者结节的检出率更高, 高达 95.65%; TRAb 阴性组结节性质多为囊实性, 而 TRAb 阳性组实性结节更多见; 但是两组患者在结节大小方面无差异。

Table 5. Comparison of thyroid function and ultrasound characteristics between the TRAb positive and negative groups

表 5. TRAb 阳性组和阴性组甲状腺功能和超声特点比较

TRAb	TSH	FT4	FT3	超声结节	结节大小(cm)	单发结节	囊实性(例)	实性(例)	
TRAb (+)	8.84 ± 12.14	0.012 ± 0.021	54.64 ± 36.52	17.46 ± 11.85	8/15	1.20 ± 0.77	4/8	1/15	6/15
TRAb (-)	0.84 ± 0.43	0.102 ± 0.265	34.98 ± 22.19	11.51 ± 7.30	22/23	4.13 ± 1.68	6/22	17/22	2/22
P 值/Z 值	0.001	0.009	0.115	0.088	0.002	0.065	0.251	0.002	<0.001

3.7. 治疗方式

在治疗方式上, 4 例患者未接受任何治疗, 后期失访。11 例患者选用甲巯咪唑治疗, 药物的最大剂量在 10~50 mg/d, 平均为(16.54 ± 11.07) mg, 另外有 1 例患者接受丙硫氧嘧啶治疗, 初始剂量为 150 mg。

12 例患者接受碘 131 治疗, 碘剂量平均值为 (15.50 ± 7.56) mCi。其中 10 例患者在进行碘 131 治疗前曾接受药物治疗, 药物疗程在数天到数年不等。其中 2 例患者进行 2 次碘 131 治疗。

13 例接受手术治疗, 术前甲状腺双侧叶全切术 8 例, 甲状腺右叶 + 峡部切除术 3 例, 甲状腺左侧叶 + 峡部切除术 1 例, 甲状腺左叶切除术 1 例; 其中 6 例患者合并甲状腺癌, 病理报告为甲状腺乳头状癌。其中有 2 例甲状腺双侧叶切除的患者病理报告左右叶均为乳头状癌, 术后接受碘 131 治疗。

2 例患者选择甲状腺射频消融。

3.8. 预后及结局

接受药物治疗的患者中, 有 5 例患者随访, 随访时间平均 (9.20 ± 4.97) 月, 3 例患者甲状腺功能恢复正常, MMI 维持剂量为 (5.83 ± 3.81) mg; 其中有 2 例患者后期出现甲状腺功能减退, 并口服优甲乐治疗。进行碘 131 和手术治疗的患者均在我院进行随访(表 6), 接受碘 131 治疗的患者 10 例在后期随访中发生甲状腺功能减退, 其使用优甲乐最大剂量为 (68.75 ± 70.03) 微克; 手术组中 9 例患者术前曾使用药物控制甲亢, 术前有 4 例患者甲状腺功能处于甲状腺功能减退, 术后患者均口服优甲乐治疗, 5 例患者术后出现甲减, 平均时间为 (2.67 ± 1.21) 月。由于手术组患者中 6 例合并甲状腺乳头状癌, 我们无法将 MMI 组及手术组的后期随访情况进行对比。

Table 6. Follow-up of iodine-131 and surgically treated patients

表 6. 碘 131 和手术治疗患者的随访情况

	随访		甲状腺功能恢复时间(月)			甲状腺功能减退			
	人数(例)	时间(月)	TSH	FT4	FT3	人数(例)	时间(月)	使用优甲乐人数(例)	优甲乐剂量(微克)
碘 131 组	12	19.92 ± 14.96	4.18 ± 2.89	2.92 ± 1.98	2.83 ± 2.04	10	1.40 ± 1.89	10	68.75 ± 70.03
手术组	13	28.83 ± 28.00	5.07 ± 3.40	2.69 ± 1.60	2.61 ± 1.66	9	2.67 ± 1.21	12	86.44 ± 26.74

4. 讨论

甲状腺毒性结节, 多继发于结节性甲状腺肿, 长期的生理性或病理性的慢性刺激导致肿大的结节失去自主性, 无毒性甲状腺结节就会转变为毒性甲状腺结节。这一转变的时间通常需要数十年之久, 有研究显示, 从结节性甲状腺肿发病到自主甲状腺结节诊断的平均时间为 (20 ± 15) 年[4]。促甲状腺激素与甲状腺细胞表面的受体结合, 通过 G 蛋白激活腺苷酸环化酶和 cAMP 级联反应, 促进甲状腺滤泡上皮的生长和分化功能[5]。无毒性结节转变为毒性结节的过程中, TSHR 基因和 Gsa 基因的体细胞激活突变发挥主要作用[3], 突变导致甲状腺细胞失去 TSH 的调控, 不断克隆增生, 进而发展为毒性结节。研究发现, 在毒性结节中, TSHR 基因的功能获得性突变频率在 8%~86%, Gsa 基因的突变频率在 3%~38%, 并且这两种突变在毒性腺瘤中更容易观察到[3]。另外的因素, 如碘缺乏、吸烟、年龄、性别等也起到一定的作用[6]。本研究中, 我们观察到 11.1% 的患者具有吸烟史和甲状腺疾病家族史。

甲状腺毒性结节在老年女性中更为常见, 本组女性占 75.56%, 平均年龄在 57 岁。其甲状腺毒症症状的出现频率依次为: 心慌、怕热多汗、胃肠功能紊乱、体重下降。研究发现, Graves 病甲亢的严重程度比毒性结节患者更为明显[7][8], 国外有报道毒性腺瘤伴扩张性心肌病和窦房 Wenckebach 传导[7]。另外, 年龄似乎是影响甲状腺毒症临床表现的主要因素: 老年患者甲亢症状比年轻患者少, 但老年患者的心律失常和房颤发病率高于年轻人[8]。

甲状腺毒性结节发展病程缓慢, 随着结节的增大, 甲状腺激素分泌增多, 据统计, 结节直径每增加 1

cm, 甲状腺毒症发生率增加 9% [7], 因而大部分患者在初次就诊时表现为亚临床甲状腺功能亢进[4]; 而在本研究中, 我们进行甲状腺功能检测时发现, 86.67%患者表现为甲状腺功能亢进, 少部分患者表现为亚临床甲亢。一般认为, 当结节的直径大于 3.0 cm 时才会出现甲状腺功能亢进的症状。本研究中, 大部分患者超声结果可探及明显结节, 结节的平均直径大于 3.0 cm, 且结节性质多为囊实性、低回声。但是, 我们进一步将有症状组和无症状组患者的超声表现进行对比, 发现两者并没有统计学差异, 这可能与纳入研究的病例数较少有关。

甲状腺毒性结节的诊断依赖于甲状腺静态显像, 其特征性表现为: 有功能的结节呈“热”结节, 周围和对侧甲状腺组织受抑制或者不显像, 不同于 Graves 病患者的甲状腺弥漫性肿大。本研究所有患者静态扫描均表现出单发或多发“热结节”。甲状腺功能检查结果与疾病阶段有关[7]: 早期, 血清甲状腺激素浓度正常, 可表现为 TSH 的临界抑制, 甲状腺扫描并不能探及明显的“热结节”, 此时结合超声检查可确诊; 中期, TSH 明显被抑制, 甲状腺扫描在结节中有放射性同位素的定位, 此时甲状腺激素升高不明显, 偶尔有 FT4 的升高; 后期, 结节不断增长, 甲亢的症状明显, 常伴随 FT4、FT3 的明显升高。TRAb 是 Graves 病的致病性抗体, 其检测的敏感性和特异性高达 95%, 有助于区分 Graves 病和毒性结节。而在我们的研究中, 甲状腺毒性结节患者也存在 TRAb 的升高, 阳性率高达 39.47%, 表明这些患者并不能除外合并 Graves 病, 同时也说明 TRAb 阳性并不能完全排除甲状腺毒性结节。将 TRAb 阳性组和 TRAb 阴性组进行对比发现, TRAb 阴性组患者结节的检出率更高, 结节性质多为囊实性, 而 TRAb 阳性组患者大多为实性结节。

目前, 放射性碘(RAI)是治疗甲状腺毒性结节的首选方法。以往认为, RAI 治疗后甲状腺功能减退症的发生率在 0%~30% [4] [9]。最近的研究结果发现, 甲减的发生率更高, 在 73%~88.6% [10] [11]。本研究中, 12 例接受碘 131 治疗的患者, 有 10 例(83.33%)患者碘 131 后发生甲状腺功能减退并需要接受优甲乐的治疗。有研究表明, 这些发展为甲状腺功能减退的患者, 存在以下共同特征: TSH 较高[9]、诊断年龄年轻[10]、甲状腺肿大较小[9] [10]、单结节性甲状腺肿占比高[10]。然而, 由于研究中人数的缺乏, 我们并没有归纳出这些特征。

手术治疗是根治自发性结节的有效方法, 手术方式包括甲状腺近全/全切和甲状腺次全切。关于手术方式的选择, 目前存在争议。甲状腺近全/全切, 有效避免了病情复发和再次手术的风险, 但术后并发症的风险增加, 术后需要采用甲状腺激素治疗。而行甲状腺次全切的患者手术期间喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退的风险降低, 但有可能出现甲状腺毒症症状不缓解且容易复发。Müller 等认为, 应该采用甲状腺近全/全切术, 以避免复发后再手术的风险[12]。在对次全切除组和近全/全切除组两种术式的讨论中发现, 前组患者术后复发率为 20.8%, 与国内报道的复发率(10%~30%)相同, 选择甲状腺次全/全切术的患者术后无甲状腺结节和(或)甲状腺功能亢进复发[13]。在我们的研究中, 13 例患者接受手术治疗, 但是有 6 例患者术前可疑甲状腺肿物, 术后病理为甲状腺乳头状癌, 说明这些患者并非因毒性结节而进行手术治疗。在后期随访中, 8 例甲状腺全切的患者中 5 例患者出现甲状腺功能减退, 甲减的发生率为 62.50%。5 例行甲状腺次全切的患者, 3 例出现甲减, 其发生率为 60.00%。

当以上两种方式均存在禁忌时, 长期药物治疗也可以作为一种选择, 通常首选甲巯咪唑(MMI), 初始治疗为低至中等剂量 10~20 mg, 后期维持甲状腺功能正常所需的剂量为 5~7.5 mg [14]。近年来, 已有多项研究证明了长期低剂量 MMI 的安全性及有效性, 与 RAI 治疗相比, 长期低剂量 MMI 治疗, 能使患者从甲亢的状态转变为甲状腺功能正常, 并且心血管事件及死亡率更低[14] [15]。

过去的研究认为, 原发性甲亢很少并发甲状腺癌, 近几年两者合并的发病率呈上升趋势, 一项对原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的分析发现, 两者合并的发病率为 5.62% [16]; 同样一项荟萃分析发现, 甲状腺毒性腺瘤和毒性多结节性甲状腺肿患者中甲状腺癌的发病率分别为 5.9%和 4.8% [17]。当超

声发现孤立的低回声结节、钙化灶，放射性核素扫描提示合并冷结节时，要警惕甲状腺癌的发生。当合并甲状腺癌时，手术是最有效的方法，需按照甲状腺癌的治疗原则进行治疗[16]。本组研究中，6例患者合并甲状腺癌，发病率为13.33%。

随着射频消融治疗的普及，其也成为治疗甲状腺毒性结节的一种治疗方式。甲状腺射频消融多用于年轻个体和毒性结节较小的患者，适应症为拒绝碘131和手术治疗，需要快速恢复甲状腺功能而不能耐受停用甲状腺药物进行碘131的患者[18]，其优点为微创且保留了甲状腺的功能。

甲状腺毒性结节是原发性甲状腺功能亢进的第二大病因，但是诊断率较低，本研究通过对45例毒性结节患者的临床特征及实验室检查进行分析，再次阐述了甲状腺毒性结节的发病特征，并发现TRAb阳性并不能排除甲状腺毒性结节，TRAb阳性但结节性质为实性结节时，建议进行甲状腺静态显像，以除外合并甲状腺毒性结节的可能。通过本研究，以期能提高临床医师对该病的认识，为提早识别该病提供依据。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Wiersinga, W.M., Poppe, K.G. and Effraimidis, G. (2023) Hyperthyroidism: Aetiology, Pathogenesis, Diagnosis, Management, Complications, and Prognosis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **11**, 282-298. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00005-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00005-0)
- [2] Chaker, L., Cooper, D.S., Walsh, J.P. and Peeters, R.P. (2024) Hyperthyroidism. *The Lancet*, **403**, 768-780. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02016-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02016-0)
- [3] Sancak, S., Jaeschke, H., Eren, F., Ozlem, T., Guellueoglu, B., Sen, L.S., et al. (2011) High Prevalence of TSHR/Gsa Mutation-Negative Clonal Hot Thyroid Nodules (HNs) in a Turkish Cohort. *Hormone and Metabolic Research*, **43**, 562-568. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280829>
- [4] Moroto, D., Torquato-Vieira, I.C.O., Fiorin, L.B., Camacho, C.P., Castiglioni, M.L.V., Maciel, R.M.B., et al. (2024) Long-Term Follow-Up of Patients with Autonomous Thyroid Nodules Treated with Radioiodine. *Clinical Nuclear Medicine*, **49**, 529-535. <https://doi.org/10.1097/rlu.00000000000005189>
- [5] Vassart, G. and Dumont, J.E. (1992) The Thyrotropin Receptor and the Regulation of Thyrocyte Function and Growth. *Endocrine Reviews*, **13**, 596-611. <https://doi.org/10.1210/edrv-13-3-596>
- [6] Krohn, K., Führer, D., Bayer, Y., Eszlinger, M., Brauer, V., Neumann, S., et al. (2004) Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocrine Reviews*, **26**, 504-524. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0005>
- [7] 吕健, 栾梅香. 毒性甲状腺腺瘤 21 例临床分析[J]. 新疆医科大学学报, 2000(1): 26-28.
- [8] Goichot, B., Caron, P., Landron, F. and Bouée, S. (2015) Clinical Presentation of Hyperthyroidism in a Large Representative Sample of Outpatients in France: Relationships with Age, Aetiology and Hormonal Parameters. *Clinical Endocrinology*, **84**, 445-451. <https://doi.org/10.1111/cen.12816>
- [9] Demir, B.K., Karakilic, E., Saygili, E.S., Araci, N. and Ozdemir, S. (2022) Predictors of Hypothyroidism Following Empirical Dose Radioiodine in Toxic Thyroid Nodules: Real-Life Experience. *Endocrine Practice*, **28**, 749-753. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.05.001>
- [10] Sjölin, G., Watt, T., Byström, K., Calissendorff, J., Cramon, P.K., Nyström, H.F., et al. (2022) Long Term Outcome after Toxic Nodular Goitre. *Thyroid Research*, **15**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s13044-022-00138-0>
- [11] Kahraman, D., Keller, C., Schneider, C., Eschner, W., Sudbrock, F., Schmidt, M., et al. (2012) Development of Hypothyroidism during Long-Term Follow-Up of Patients with Toxic Nodular Goitre after Radioiodine Therapy. *Clinical Endocrinology*, **76**, 297-303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04204.x>
- [12] Robens, E., Spelsberg, F., Kabus, S., et al. (2001) Indications, Risks, and Acceptance of Total Thyroidectomy for Multinodular Benign Goiter. *Surgery Today*, **31**, 958-962. <https://doi.org/10.1007/s005950170002>
- [13] 张大闯, 李龙, 王凤军, 等. 毒性多结节性甲状腺肿的手术术式探讨[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(31): 6069-6072.
- [14] Azizi, F., Takyar, M., Madreseh, E. and Amouzegar, A. (2019) Treatment of Toxic Multinodular Goiter: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment. *Thyroid*, **29**, 625-630. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0397>

- [15] Azizi, F., Saadat, N., Takyar, M.A., Abdi, H., Mehran, L. and Amouzegar, A. (2022) Efficacy and Safety of Long-Term Methimazole versus Radioactive Iodine in the Treatment of Toxic Multinodular Goiter. *Endocrinology and Metabolism*, **37**, 861-869. <https://doi.org/10.3803/enm.2022.1476>
- [16] 李洲成, 向元楚, 钟荣国, 石斌. 原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌分析[J]. 邵阳学院学报(自然科学版), 2019, 16(1): 71-74.
- [17] Negro, R., Valcavi, R. and Toulis, K.A. (2013) Incidental Thyroid Cancer in Toxic and Nontoxic Goiter: Is TSH Associated with Malignancy Rate? Results of a Meta-Analysis. *Endocrine Practice*, **19**, 212-218. <https://doi.org/10.4158/ep12234.or>
- [18] Barbaro, D., Orsini, P., Lapi, P., Pasquini, C., Tuco, A., Righini, A., *et al.* (2007) Percutaneous Laser Ablation in the Treatment of Toxic and Pretoxic Nodular Goiter. *Endocrine Practice*, **13**, 30-36. <https://doi.org/10.4158/ep.13.1.30>