

# 2011-2012 年甲状腺领域的研究进展

徐书杭 陈国芳 褚晓秋 刘超

**【提要】** 本文回顾了 2011 年 1 月以来国内外甲状腺疾病的进展,对甲状腺结节、甲状腺癌、甲状腺眼病的诊治以及近期颁布的甲状腺疾病方面的防治指南作了介绍。

**【关键词】** 甲状腺;进展

**Update in thyroidology: 2011-2012** XU Shu-hang, CHEN Guo-fang, CHU Xiao-qiu, LIU Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: LIU Chao, Email: liuchao@nfmcn.com

**【Summary】** The article reviewed the update to thyroidology from January 2011, introducing the recent progress in the diagnosis and treatment of thyroid nodules, thyroid cancers, and Graves ophthalmopathy. Meanwhile several guidelines related to thyroid diseases published during this period were also evaluated.

**【Key words】** Thyroid gland; Update

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29: 97-101)

尽管甲状腺疾病的严重程度较糖尿病仍有诸多不及,但由于此类疾病总体患病率更高,对部分人群如新生儿、儿童青少年和孕妇等影响较大,故一直备受重视。回顾过去 1 年,甲状腺领域的研究也已取得诸多进步。本文简述从 2011 年 1 月至今发表的该领域的新进展。

一、甲状腺细胞病理学 Bethesda 报告系统获得认可

甲状腺疾病细针吸取细胞学检查 (fine-needle aspiration biopsy, FNAB) 是目前认为鉴别甲状腺结节良恶性的最佳手段。经 FNAB 检查后,约 30% 的结节因无法明确良恶性而被归纳为“不确定”。直到 2007 年,不同的研究组对此类“不确定”的病理细胞学结果进行的描述仍不一致,如使用诸如“非典型”、“不确定”、“排除恶性”或“不能排除恶性”此类模棱两可的术语。由于缺乏统一的报告系统,甲状腺结节的临床评估和处理也仍不一致。2007 年 10 月,美国国家癌症研究所多学科专家在美国马里兰州 Bethesda 聚首,共同推出了新的病理报告系统——Bethesda 报告系统 (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, TBST),试图提供统一的术语和诊断体系。在该报告系统中,对于 FNAB 后的病理学结果,提供了 6 种分类,且每种分类都有不同的恶性风险与临

床处理<sup>[1]</sup>。2009 年, TBST 已成为美国甲状腺协会 (ATA) 对甲状腺结节诊治指南中的推荐报告系统。

研究显示, TBST 能减少寓意模糊的报告,提高甲状腺癌的阳性预测值,减少良性结节的手术比例,从而提高病理报告质量,且不影响 FNAB 结果的假阳性率和诊断准确性<sup>[2,3]</sup>。晚近, Bongiovanni 等<sup>[4]</sup>对过去 3 年此类的研究进行 meta 分析后发现, TBST 的诊断敏感度、特异度和准确度分别为 97.0%、50.7% 和 68.8%, 阳性和阴性预测值分别为 55.9% 和 96.3%, 且假阴性和假阳性较低 (3% 和 0.5%), 因此, TBST 是目前诊断准确度较高、可靠有效的报告系统。

值得注意的是, 该系统“良性”、“无法诊断或不满意”和“恶性”三个分类由于简洁明确和临床指导性较强, 已被广泛接受和运用, 而“意义不明确的细胞非典型性病变或意义不明确的滤泡性病”、“滤泡性肿瘤和可疑滤泡性肿瘤”和“可疑恶性”仍有较多争议<sup>[5]</sup>。目前, 甲状腺 TBST 在国内尚未广泛使用, 亦无此方面的系统研究和评估, 因此, 值得进一步关注。

二、甲状腺癌分子诊断已成趋势

TBST 的病理报告中各类诊断结果均存在一定的恶性风险, 即使报告为“良性”分类的结节, 仍存在 0% ~ 3% 不等的恶性风险, 而“无法诊断和标本不满意”则高达 5% ~ 15%。这对临床的诊治带来很大的困扰。分子诊断技术的进步, 为结节良恶性的鉴别与合理治疗提供了有力帮助。一些如 BRAF、RET、PAX8/PPAR $\gamma$  突变基因对于甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状癌 (follicular

thyroid carcinoma, FTC) 和甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 的诊断、预后乃至治疗方案均具有关键作用。

最新的研究显示,对 95 例怀疑 PTC 的患者进行 FNAB 后细胞学检查和 BRAF 突变检测,结果发现,74% 的 PTC 患者为 BRAF 阳性,联合 BRAF 检测后,PTC 的检出率可从仅有细胞学检查的 45% 提高至 82%<sup>[6]</sup>。既往的研究也表明,联合 BRAF、RET/PTC 和 PAX8/PPAR $\gamma$  对于 PTC 和 FTC 的诊断率可到 100%。故有学者认为,BRAF 基因突变和 RET/PTC 对 PTC 具有较好的特异性,如果细胞学检查不典型或难以确诊而 BRAF 突变阳性,几乎就可以确诊为 PTC<sup>[7]</sup>。晚近,Ferraz 等<sup>[8]</sup>回顾了此类研究,建议在诊治流程中加入 BRAF、RET/PTC 和 PAX8/PPAR $\gamma$  等分子标志物检测。结合最新的 TBST,有学者主张对该系统中仍存争议的三个分类进一步开展分子诊断研究,可有效减少诊断误差<sup>[9]</sup>。尽管存在诸如增加诊断费用,特异性有待提高,部分肿瘤仍缺乏特异性的标志物等不足,但分子诊断技术在甲状腺癌的诊断和治疗上必将扮演越来越重要的角色。

### 三、甲状腺癌的靶向治疗硕果累累

尽管大部分分化型甲状腺癌的预后良好,但少数手术或同位素治疗后复发、低分化癌和未分化癌的预后不佳,死亡率较高。与甲状腺癌相关的突变基因或异常活化的通路,不仅为分子诊断提供相应的标志物,更为癌症的靶向治疗提供靶点。涉及的主要靶向基因包括 BRAF、RAS 和 RET 的突变,促血管形成生长因子受体和钠碘转运体(NIS)等。近年来,一些针对上述突变靶向治疗的抗肿瘤药物问世,为预后不良的甲状腺癌治疗提供新的选择。

目前,已进入临床试验的药物较多,主要有 Sorafenib(BAY43-9006)、Axitinib、Sunitinib、Vandetanib 和 Imatinib (STI571) 等,其中 Vandetanib 和 Sorafenib 已进入 III 期临床试验<sup>[10]</sup>。在一项最新的 III 期临床试验中,331 例 MTC 患者被按 2:1 随机分为 Vandetanib 治疗组和安慰剂组,随访观察 2 年后发现,治疗组的客观缓解率、疾病控制率和生化反应都明显优于安慰剂组,客观有效率达到 43%,且所有患者皆能耐受,虽限于观察时间对患者死亡率的影响尚无结果,但研究者仍认为,Vandetanib 对于晚期 MTC 具有治疗效果<sup>[11]</sup>。基于目前的研究成果,FDA 已批准 vandetanib 用于治疗不适合手术治疗、肿瘤持续增大或引起症状的成人晚期(转移性)甲状腺髓样癌。在另一项研究中,鉴于 Sorafenib 在临床 II 期研究中疾病控制率可达到 59%~100%,近期研究者们设计了由多中心合作的双

盲、随机和安慰剂对照的 III 期 DECISION 研究,以观察 Sorafenib 是否可改善局部晚期或转移的、碘治疗不敏感的顽固性分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)的进展缓解率,目前本试验仍处于研究阶段<sup>[12]</sup>。总体而言,甲状腺癌的靶向治疗必将是甲状腺癌治疗的一个新的突破。

### 四、甲状腺结节的消融治疗渐受关注

传统的甲状腺结节处理方法主要包括随访、手术、甲状腺激素抑制、同位素和中医中药等。鉴于手术、甲状腺激素抑制治疗的诸多缺点,无水酒精介入治疗(percutaneous ethanol injection, PEI)和经皮热消融等非手术治疗被证实是目前甲状腺良性结节相对较为有效、不良反应较少的治疗方式。研究表明,PEI 对囊性结节临床效果令人满意,且其安全性较高,但对实性结节效果欠佳<sup>[13]</sup>。热消融主要包括高频消融(radiofrequency ablation, RFA)和激光消融(laser ablation, LA),目前已用于良性的实性结节、自主功能性腺瘤和复发的恶性肿瘤的非手术治疗<sup>[14]</sup>。

Ha 等<sup>[15]</sup>总结既往 RFA 研究后发现,RFA 治疗 1 个月后结节体积缩小 32.7%~58.2%,6 个月后可缩小 50.7%~84.8%,并改善症状和美容问题,还可有效改善自主高功能的甲状腺腺瘤患者的甲状腺功能。一项良性结节 RFA 治疗的前瞻性研究表明,绝大部分患者经单次 RFA 后结节体积即可明显缩小,故建议仅对大结节(体积大于 20 ml)或仍未达到临床效果者进行再次消融<sup>[16]</sup>。除了良性结节,RFA 和 LA 亦已用于手术风险较高、不愿接受手术治疗或复发的甲状腺癌患者。Papini 等<sup>[17]</sup>对 1 例手术风险较高的甲状腺乳头状微小癌(papillary thyroid microcarcinoma, MPTC)患者进行了 LA 治疗,术后进行随访,2 年后癌灶消失。韩国学者对 2003 至 2009 年在 13 个中心接受 RFA 治疗的 1 459 例患者进行随访,结果发现,3.3% 的患者出现了主要和次要并发症<sup>[18]</sup>。主要并发症分别为 15 例患者出现了声音改变,1 例臂丛神经损伤,3 例肿瘤破裂,1 例永久性甲减,其他微小并发症主要是水肿、皮肤灼伤和呕吐。庆幸的是,除了永久性甲减外,其他绝大部分都自行恢复。尽管热消融治疗目前仍存在一些不足,如激光光源设备费用昂贵,不利于广泛开展,适应症仍较局限,单次治疗效果不佳,但考虑到技术的进步提高和相对较高的安全性,热消融治疗值得进一步探索和应用。

### 五、甲状腺眼病治疗有了新认识

Graves 眼病(GO)是 Graves 病(GD)的重要症状和并发症,是内分泌科较为棘手的难题之一。传统观点认为,轻度 GO 可自行缓解,故给予人工泪液等对症

处理后随访观察即可。但研究发现,此类随访患者中 15% 眼部症状加重,65% 并无改善。因此,此类患者是否需要进一步处理值得关注。晚近,欧洲 GO 专家组 (EUGOGO) 对 159 例轻度 GO 患者分别给予亚硒酸钠和己酮可可碱治疗,6 个月后停药观察,结果发现,仅亚硒酸钠治疗组患者生活质量和眼部症状明显改善,病情进展者比例更低<sup>[19]</sup>。研究还证实,两组患者 GO 临床活动度评分 (CAS) 均降低,而亚硒酸钠治疗组显著低于对照组,且未发现任何不良事件。基于本研究,众多学者认为,对于轻度 GO 患者可予硒制剂改善早期症状,提高生活质量,延缓病情进展。

对于中重度活动性 GO 患者进行糖皮质激素治疗已成为共识,但对糖皮质激素的给药方式、疗程和剂量等仍存在一些争议。Zang 等<sup>[20]</sup>对既往此类研究进行 meta 分析后认为,对于此类患者,一线治疗方案疗程为 12 周的大剂量糖皮质激素脉冲治疗,治疗有效率可达到 80%,静脉给药较口服疗效更佳,不良反应更少。除已严重至威胁视力的情况外,单疗程中药物总剂量一般不超过 8 g,冲击间期及冲击后口服糖皮质激素并不增加治疗的有效率。考虑到静脉给药的不良反应主要与既往病史相关,故应慎重选择符合该治疗适应症的患者,排除如活动性肝炎、严重高血压和高血糖合并症,并在治疗后每月都进行随访。一份来自欧洲甲状腺协会 (ETA) 专家的问卷调查结果显示,大部分专家对于中重度活动性 GO 患者亦推荐首先行静脉激素冲击治疗,但由于可能存在致死性并发症,治疗时应在专家的监测下,治疗前后均应排查危险因素和并发症<sup>[21]</sup>。

#### 六、促甲状腺素受体阻断剂和激动剂治疗潜力无穷

促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 通过与其受体 (TSHR) 结合,进而发挥促进甲状腺滤泡细胞增殖、合成与分泌甲状腺激素的作用。由于 TSHR 在甲状腺疾病发病中发挥了重要的作用,故一些可调节 TSHR 功能的小分子物质 (阻断剂和激动剂) 可能因此具有潜在的临床意义。Neumann 等<sup>[22]</sup>选择小分子 TSHR 拮抗剂中常用的 NCGC00229600,对 GD 患者原代甲状腺细胞进行刺激,结果发现,基础和 TSH 刺激后的 cAMP 水平明显下降,并且显著下调 TPO 的表达。据此,研究者们认为,NCGC00229600 可有效地阻断 GD 患者体内甲状腺刺激性抗体 (TSABs) 与 TSHR 结合进而发挥作用。不久,该研究组对 GO 患者行眶内减压术后获得的纤维母细胞 (FIBs) 及其诱导分化而成的脂肪细胞 (ADIPs) 进行刺激发现,ADIPs 的 TSHR 水平较 FIBs 高 10 倍,但后者基础和刺

激后的 cAMPs 水平更高,NCGC00229600 可显著降低 TSH 刺激后的 cAMPs 水平<sup>[23]</sup>。van Koppen<sup>[24]</sup>和 van Zeijl 等<sup>[25]</sup>用另一种小分子 TSHR 阻断剂 Org 274179-0 进行上述研究时亦发现了类似现象。因此,TSHR 的阻断剂可能有助于减轻甚至抑制 GO 患者球后组织的增生,并减少突眼发生及延缓其进程。另外,研究表明,一些小分子的 TSHR 激动剂如 C2,可激活部分 TSH 无反应的胞外域突变型 TSHR,激活受体后信号通路<sup>[26]</sup>。这对一些特殊类型的亚临床甲状腺功能减退症很有意义,后者常因 TSHR 突变引起 TSH 抵抗,进而发生甲状腺功能减退,此类激动剂可能具有治疗作用。

#### 七、甲状腺干细胞和肿瘤干细胞研究崭露头角

长期以来,尽管许多学者推测甲状腺内存在干细胞 (stem cells, SCs),但直到 2006 年,才有研究者在人原代甲状腺细胞培养时证实干细胞标志物 Oct4 和内胚层标志物 GATA4、HNF4 $\alpha$  的阳性表达。次年,Lan 等通过流式分选技术筛选出甲状腺组织中处于未分化状态的边缘群细胞 (side population, SP),后者被证实富含甲状腺 SCs,可在特定条件下诱导向成熟甲状腺滤泡细胞分化。目前,此类甲状腺 SCs 的临床意义并不明确,有学者推测其可能参与甲状腺组织修复和肿瘤形成<sup>[27]</sup>。另外,有不少学者在甲状腺未分化癌 (ATC) 细胞株中分离出一类处于未分化状态、侵袭能力更强、可快速增殖的细胞,即肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs)。这类 CSCs 胞膜表达了多耐药蛋白家族的成员之一——三磷酸腺苷结合盒转运体 G2 (ATP-binding cassette transporter G2, ABCG2),后者参与阿霉素耐药,在耐药株中 CSCs 比例明显增加,抑制该耐药通道可明显减少 CSCs 比例。

晚近,Chen 等<sup>[28]</sup>研究发现,二甲双胍可通过抑制细胞周期、诱导凋亡等途径,有效地抑制 ATC 细胞的增殖。进一步研究表明,二甲双胍可拮抗胰岛素的促增殖作用,减少甲状腺 CSCs 的克隆形成率,与阿霉素有明显协同作用,有效降低阿霉素的耐药,在富含 CSCs 的耐药株中上述作用更加明显。因此,二甲双胍可能具有同时抗甲状腺肿瘤细胞及肿瘤干细胞的作用,对于合并糖尿病的患者意义显著,其对临床耐药、复发或转移的甲状腺癌的治疗作用值得进一步关注。另外,中国台湾学者对 ATC 细胞株中被认为具有 CSCs 特性的 CD133 阳性细胞进行微阵列生物信息学分析后发现,STAT3 信号通路对于维持 ATC-CD133+ 细胞的干细胞特性具有重要作用。该研究显示,STAT3 信号通路抑制剂葫芦素 I (cucurbitacin I) 可显著减弱 ATC-CD133 阳性细胞的干细胞特性,通过诱导

凋亡作用增强放射治疗和化学药物治疗对 ATC 的治疗作用,此后的体外研究也证实这一作用<sup>[29]</sup>。因此,甲状腺 CSs 和 CSCs 的鉴定和研究,将更有助于探讨甲状腺疾病的发病机制,并为甲状腺肿瘤尤其是恶性肿瘤寻找新的治疗策略。

#### 八、甲状腺疾病防治指南新贵层出

2011 年至今,一些甲状腺和内分泌等学会在既往指南的基础上,再次更新和推出甲状腺相关指南。2011 年,美国临床内分泌医师协会(AACE)和 ATA 制定了《甲状腺机能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症的诊治指南》<sup>[30]</sup>。同时,ATA 发表了《甲状腺疾病行碘放射治疗安全的临床推荐规范》<sup>[31]</sup>。进入 2012 年,ATA 又分别推出《甲状腺癌患者围手术期的多学科合作声明》<sup>[32]</sup>和《分化型甲状腺癌淋巴结清扫术解剖、名词定义和原理的共识》<sup>[33]</sup>。7 月,美国核医学学会制定了《关于碘 131 治疗的临床实践指南》<sup>[34]</sup>。8 月,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组发表了《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》。对于妊娠期甲状腺疾病,继 2007 年美国内分泌学会(ES)联合 ATA、欧洲甲状腺学会(ETA)、亚大地区甲状腺学会(AOTA)、拉丁美洲甲状腺学会(LTA)和 AACE 制定《妊娠和产后甲状腺功能异常的处理:内分泌学会临床实践指南》后,2011 年 ATA 再次独立颁布了该学会的《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和处理:美国甲状腺学会指南》<sup>[35]</sup>。而时隔未到 1 年,今年 8 月,AACE 再次更新了 2007 年版的妊娠甲状腺疾病指南<sup>[36]</sup>。同月,中华医学会内分泌学分会联合妇产科学分会共同制定了《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》<sup>[37,38]</sup>。稍后,中华医学会内分泌学分会、中华医学会外科学分会内分泌学组、中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会、中华医学会核医学分会又合作编写了《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》<sup>[39,40]</sup>。各类甲状腺指南的推出,无疑为临床内分泌医师诊治甲状腺疾病带来诸多益处。

#### 参 考 文 献

- [1] Bose S, Walts AE. Thyroid fine needle aspirate: a post-Bethesda update. *Adv Anat Pathol*, 2012, 19:160-169.
- [2] Ozluk Y, Pehlivan E, Gulluoglu MG, et al. The use of the Bethesda terminology in thyroid fine-needle aspiration results in a lower rate of surgery for nonmalignant nodules: a report from a reference center in Turkey. *Int J Surg Pathol*, 2011, 19:761-771.
- [3] Crowe A, Linder A, Hameed O, et al. The impact of implementation of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology on the quality of reporting, "risk" of malignancy, surgical rate, and rate of frozen sections requested for thyroid lesions. *Cancer Cytopathol*, 2011, 119:315-321.
- [4] Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*, 2012, 56:

- 333-339.
- [5] Wong LQ, Baloch ZW. Analysis of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and similar precursor thyroid cytopathology reporting schemes. *Adv Anat Pathol*, 2012, 19:313-319.
- [6] Marchetti I, Iervasi G, Mazzanti CM, et al. Detection of the BRAF (V600E) mutation in fine needle aspiration cytology of thyroid papillary microcarcinoma cells selected by manual macrodissection: an easy tool to improve the preoperative diagnosis. *Thyroid*, 2012, 22:292-298.
- [7] Hassell LA, Gillies EM, Dunn ST. Cytologic and molecular diagnosis of thyroid cancers: is it time for routine reflex testing? *Cancer Cytopathol*, 2012, 120:7-17.
- [8] Ferraz C, Eszlinger M, Paschke R. Current state and future perspective of molecular diagnosis of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:2016-2026.
- [9] Jameson JL. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. *N Engl J Med*, 2012, 367:765-767.
- [10] Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, et al. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*, 2012, 23:10-18.
- [11] Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*, 2012, 30:134-141.
- [12] Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer*, 2011, 11:349.
- [13] Schrut GC, Miasaki FY, Paz-Filho G, et al. Changes associated with percutaneous ethanol injection in the treatment of thyroid nodules. *Endocr Pathol*, 2011, 22:79-85.
- [14] Baek JH, Lee JH, Valcavi R, et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. *Korean J Radiol*, 2011, 12:525-540.
- [15] Ha EJ, Baek JH, Lee JH. The efficacy and complications of radiofrequency ablation of thyroid nodules. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011, 18:310-314.
- [16] Huh JY, Baek JH, Choi H, et al. Symptomatic benign thyroid nodules: efficacy of additional radiofrequency ablation treatment session-prospective randomized study. *Radiology*, 2012, 263:909-916.
- [17] Papini E, Guglielmi R, Gharib H, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid*, 2011, 21:917-920.
- [18] Baek JH, Lee JH, Sung JY, et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology*, 2012, 262:335-342.
- [19] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*, 2011, 364:1920-1931.
- [20] Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:320-332.
- [21] Marcocci C, Watt T, Altea MA, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166:247-253.
- [22] Neumann S, Eliseeva E, McCoy JG, et al. A new small-molecule antagonist inhibits Graves' disease antibody activation of the TSH receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:548-554.
- [23] Neumann S, Pope A, Geras-Raaka E, et al. A drug-like antagonist

- inhibits thyrotropin receptor-mediated stimulation of cAMP production in graves' orbital fibroblasts. *Thyroid*, 2012,22:839-843.
- [24] van Koppen CJ, de Gooyer ME, Karstens WJ, et al. Mechanism of action of a nanomolar potent, allosteric antagonist of the thyroid-stimulating hormone receptor. *Br J Pharmacol*, 2012,165:2314-2324.
- [25] van Zeijl CJ, van Koppen CJ, Surovtseva OV, et al. Complete inhibition of rhTSH-, Graves' disease IgG-, and M22-induced cAMP production in differentiated orbital fibroblasts by a low-molecular-weight TSHR antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97:E781-E785.
- [26] Allen MD, Neumann S, Gershengorn MC. Small-molecule thyrotropin receptor agonist activates naturally occurring thyrotropin-insensitive mutants and reveals their distinct cyclic adenosine monophosphate signal persistence. *Thyroid*, 2011,21:907-912.
- [27] Derwahl M. Linking stem cells to thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011,96:610-613.
- [28] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97:E510-E520.
- [29] Tseng LM, Huang PI, Chen YR, et al. Targeting signal transducer and activator of transcription 3 pathway by cucurbitacin I diminishes self-renewing and radiochemoresistant abilities in thyroid cancer-derived CD133+ cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012,341:410-423.
- [30] Bahn Chair 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. *Thyroid*, 2011,21:593-646.
- [31] Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2011,21:335-346.
- [32] Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid*, 2012,22:395-399.
- [33] Stack BC, Jr., Ferris RL, Goldenberg D, et al. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2012,22:501-508.
- [34] Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNM practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med*, 2012,
- [35] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011,21:1081-1125.
- [36] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97:2543-2565.
- [37] 滕卫平. 研究的升华,合作的结晶——《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》出版介绍. *中华内分泌代谢杂志*, 2012,28:351-353.
- [38] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南. *中华内分泌代谢杂志*, 2012,28:354-371.
- [39] 滕卫平. 四雄合作,共享硕果——写在《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》出版之际. *中华内分泌代谢杂志*, 2012,28:777-778.
- [40] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会内分泌学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南. *中华内分泌代谢杂志*, 2012,28:779-797.

(收稿日期:2012-10-15)

(本文编辑:朱铨达)

## 讣告

中国工程院院士、北京协和医院内分泌科史轶蘩教授因病医治无效于 2013 年 2 月 13 日 17 点 05 分在北京逝世,享年 85 岁。

史轶蘩教授是国内、外著名的临床内分泌学家,我国现代内分泌学的奠基人之一,中国内分泌代谢学界首位工程院院士。她曾担任北京协和医院内分泌科主任、卫生部内分泌重点实验室主任、中华医学会内分泌学分会第四、五届主任委员、中华内分泌代谢杂志第三、四届总编辑、第五届名誉总编辑和美国《Endocrinologist》编委等国内外重要职务。史轶蘩院士为中国的内分泌学事业发展贡献了毕生的精力,为推动中国的内分泌学走向世界作出了卓越的贡献。

她的逝世是北京协和医院的重大损失,更是中国内分泌学界的巨大损失。

我们沉痛哀悼并深切怀念史轶蘩教授,她永远活在我们的心中。

