

• 血管介入 Vascular intervention •

甲状腺动脉栓塞治疗 Graves 病的免疫功能变化与病理改变的关系

田 民, 赵 卫, 沈 进, 杨慧英, 李 红, 陆桂君, 余永忠, 易根发,
向述天, 李莉媛

【摘要】 目的 观察 Graves 病(GD)栓塞前及栓塞后 3 年组织病理动态变化,了解栓塞后疗效的病理基础。**方法** 38 例 GD 患者行甲状腺动脉栓塞治疗,于术前、术后 7 d、6 个月、3 年分别测血清 TT3、TT4、FT3、FT4、rT3、TSH、抗甲状腺球蛋白(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、TSH 受体抗体(TRAb)等指标,行甲状腺彩色超声检查。23 例行甲状腺穿刺活检。**结果** 栓塞后 7 d 病理变化主要表现为急性缺血坏死。栓塞后 6 个月表现为缺血后的纤维组织增生和慢性炎症破坏为主。栓塞后 3 年主要表现为明显的间质纤维组织增生、淋巴细胞浸润和滤泡萎缩。栓塞术后 3 年组甲状腺刺激抗体(TGAb)、TPOAb 较栓塞术前高,差异有统计学意义($P < 0.05$), FT3、FT4、TRAb 栓塞治疗后 6 个月和 3 年均较栓塞术前低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。栓塞后 3 年甲状腺损伤持续存在可能是造成 TGAb、TPOAb 栓塞术后 3 年组较栓塞术前、栓塞术后 6 个月组轻度升高的原因。栓塞术后 3 年组甲状腺刺激及抗体(TSAb)较栓塞术前、栓塞术后 7 d、栓塞术后 6 个月低,呈持续下降。栓塞后甲状腺腺体组织逐渐减少,淋巴细胞浸润也逐步减轻,这应该是栓塞后 3 年 TRAb 和甲状腺素均较术前明显下降的主要原因。**结论** ①栓塞后动态病理变化提示病情中长期缓解的病理学基础是甲状腺组织减少,增生缓解。②栓塞后机体免疫功能有一定改善,其栓塞后机体免疫功能好转与病理改变相符。③甲状腺动脉栓塞使甲状腺腺体组织减少,甲状腺素分泌减少,免疫紊乱改善,对 GD 具有综合治疗作用。

【关键词】 Graves 病;治疗;介入性;病理学;免疫;

中图分类号:R581.1 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2007)-08-0527-05

The relation between the change of pathology and the metergasis of immunity after thyroid arterial embolization in treating hyperthyroidism caused by Graves' disease TIAN Min, ZHAO Wei, SHEN Jin, YANG Hui-ying, LI Hong, LU Gui-jun, YU Yong-zhong, YI Geng-fa, XIANG Shu-tian, LI Li-yuan.
Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650031, China

【Abstract】 Objective To study the relation between change of thyroid tissues and thyroid auto-antibody after thyroid arterial embolization in the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease with observation on changes of histopathology and thyroid auto-antibody in 3 years after thyroid arterial embolization, and to understand the foundation of the therapeutic action after arterial embolization. **Methods** 1. Thirty-eight patients with Graves' disease treated by transcatheter arterial embolization had been tested serum TT3, TT4, FT3, FT4, rT3, TSH, TGAb, TPOAb, TRAb and followed up with color Doppler ultrasound respectively at different periods (before arterial embolization and 7 day, 6 month, 3 year after arterial embolization). 2. 23 patients underwent needle aspiration biopsy of the thyroid gland. **Results** Volume of thyroid gland instantly dwindled in size after thyroid arterial embolization or within a few days. The changes of histopathology mainly showed acute ischemic necrosis 7 days after thyroid arterial embolization and followed by

基金项目:云南省科委重点项目(2002C012Z)

作者单位:650031 昆明医学院第一附属医院影像中心(田 民、赵 卫、沈 进、余永忠、易根发、向述天、李莉媛),内分泌科(杨慧英、李 红),病理科(陆桂君)

注:田 民现在昆明市延安医院工作

通讯作者:赵 卫

fibrous hyperplasia mesenchymal proliferation and follicular atrophy occurring 6 months and 3 years afterward. TGAbs, TPOAbs at the 3rd year after thyroid arterial embolization were higher than those before the thyroid arterial embolization. FT3, FT4, TRAb at 6 month after thyroid arterial embolization were lower than those of the 3 years. **Conclusion** Maladjustment of immunity in GD patients would be improved through the treatment of thyroid arterial embolization, synchronously with the promotion in histopathology. The outcomings of the shrinkage of thyroid tissue, decrease of thyroxin secretion and improvement of immunity provide a combination therapy for GD. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 527-531)

【Key words】 Graves' disease; Therapy, Interventional; Pathology; Immunity;

近年来国内外学者进行了介入栓塞治疗毒性弥漫性甲状腺肿 (Graves disease, GD) 的基础和临床研究, 多数学者认为甲状腺动脉栓塞术永久阻断甲状腺小血管血流, 血管不易再腔化, 侧支循环不易再建立, 使栓塞区域内的甲状腺组织缺血、无菌性坏死、纤维化, 从而降低甲状腺功能, 达到治疗功能亢进的同时保留脏器正常功能的目的, 这为 GD 患者提供了一种全新的微创治疗方法^[1-5], 亦可作为一种甲状腺次全切除术的术前准备。

GD 是常见的自身免疫甲状腺疾病 (AITD), 但动脉栓塞后 GD 自身免疫因素的变化并不清楚, 这就需要了解栓塞术后的机体免疫变化过程。本研究就 GD 栓塞前后的机体免疫功能的 3 年动态变化进行了追踪研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例选择 38 例经临床及实验室检查确诊为 GD 并行栓塞治疗的患者, 男 8 例, 女 30 例; 年龄 14 ~ 50 岁, 平均 33 岁。于术前、术后 7 d、6 个月、3 年分别采集晨间空腹静脉血样 (其中 8 例术后 6 个月后失访), 检测总三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、总四碘甲状腺原氨酸 (TT4)、反三碘甲状腺原氨酸 (rT3)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸 (FT4)、促甲状腺激素 (TSH)、血清抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAbs)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAbs)、甲状腺刺激抗体 (TSAb)。37 例在术前、术后 7 d、6 个月、3 年行甲状腺彩色超声检查。对 22 例自愿行甲状腺穿刺患者行甲状腺穿刺取材, 做病理切片并作 HE 染色, 其中术后 7 d 3 例、6 个月 6 例、3 年 7 例。

1.1.2 器材与试剂

1.1.2.1 材料: 直径 150 ~ 250 μm 及 250 ~ 350 μm 聚乙烯醇 (PVA) 颗粒 (美国 Boston Scientific 公司生产, 1 ml/瓶), 平阳霉素 8 mg/支, 地塞米松

5 mg/支, 罂粟碱 30 mg/支, 5 F Headhunter 导管, 5 ~ 6 F FasGUIDE 软头导引导管、3 F SP 导管及其他常规介入器材、活检穿刺针 (美国 COOK 公司)。

1.1.2.2 试剂: 人血清 TRAb 自身抗体放射受体分析试剂盒, TGAbs, TMAbs 放射免疫分析药盒, TT3、TT4 放射免疫试剂盒 (天津协和医药科技有限公司)。FT3、FT4、rT3 固相放射免疫分析药盒 (天津九鼎医学生物工程有限公司)。hTSH 免疫放射试剂盒 (美国 IRLAND 公司)。

1.2 方法

1.2.1 介入手术方法 在透视监视下, 用 FasGUIDE 软头导引导管, 分别超选甲状腺左、右上动脉或加上一侧或两侧下动脉, 每支动脉在栓塞前先经导管注入 5 mg 地塞米松, 用直径 150 ~ 250 μm 及 250 ~ 350 μm 的 PVA 颗粒对比剂混悬液和平阳霉素 8 mg 在透视下缓慢推注, 至血流基本停滞。术中经导管反复注入罂粟碱溶液预防和缓解甲状腺动脉痉挛, 并避免栓塞剂的反流以免引起异位栓塞。

1.2.2 甲状腺功能及甲状腺自身抗体测定 采用放射免疫法 (RIA) 测血清甲状腺功能 (TT3、TT4、FT3、FT4、rT3、hTSH) 及甲状腺自身抗体 (TGAbs、TMAbs、TSAb)。

1.2.3 甲状腺穿刺及组织病理检查 用活检穿刺针对动脉栓塞前患者行触摸穿刺, 对术后甲状腺尚肿大的行触摸穿刺, 已不肿大或肿大不明显的患者在 CT 引导下穿刺。共对 18 例患者病理 HE 染色进行分析, 其中术前 7 例, 术后 7 d 2 例, 术后 6 个月 4 例, 术后 3 年 5 例。

1.3 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 SPSS 11.5 统计分析软件包做随机多组单因素方差分析, 组间比较应用 LSD 法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清激素水平、特异性抗体的变化

表 1 GD 患者栓塞治疗前后甲状腺素、特异性抗体的变化($\bar{x} \pm s$)

| 时段(n) | 例数 | TT3 (nmol/L) | TT4 (nmol/L) | RT3 (nmol/L) | FT3 (pmol/L) | FT4 (pmol/L) | hTSH (uIU/ml) | TGAB(%) | TMAB(%) | TRAB (U/L) |
|----------|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------|--------------|----------------|
| 正常参考值 | | 1.1~3.4 | 58~161 | 0.53~1.15 | 2.30~7.68 | 10~25 | 0.25~4.00 | <30 | <20 | <14 |
| 栓塞前 | (37) | 6.15±3.26 | 198.3±78.54 | 2.94±1.64 | 12.63±7.59 | 39.07±19.35 | 0.11±0.13 | 20.89±17.03 | 18.91±14.91 | 193.10±186.56 |
| 栓塞后(7 d) | (37) | 4.47±2.51 | 211.23±83.66 | 2.84±1.85 | 12.55±8.48 | 35.83±15.79 | 0.33±0.47 | 22.96±14.94 | 18.64±12.47 | 112.30±107.71* |
| 栓塞后6个月 | (19) | 3.21±1.26* | 147.7±50.57* | 1.77±0.64 | 7.44±3.37* | 29.1±14.02* | 2.42±3.79* | 28.1±24.4 | 17.92±14.3 | 50.1±37.92* |
| 栓塞后3年 | (14) | 2.51±0.93* | 130.65±43.50* | 2.5±1.56 | 7.3±3.24* | 29.9±11.3* | 1.14±1.51* | 40.9±15.20*★ | 32.7±12.10*★ | 25.84±4.17*★ |

注:经方差分析,结果见表:未标注者为各组比较, $P > 0.05$,差异无统计学意义;*表示与栓塞治疗前比较, $P < 0.05$,差异有统计学意义;★表示栓塞治疗后3年与栓塞治疗后6个月比较, $P < 0.05$,差异有统计学意义

甲状腺动脉栓塞前、后血清激素水平、特异性抗体变化见表1。

2.2 甲状腺大体改变

由于无法直接观察大体标本,我们通过甲状腺触诊、超声、CT扫描、血管造影判断甲状腺大体改变。

2.2.1 术前37例超声观察均可见腺体内血流丰富,腺体越大,回声越低,血流越丰富。腺体内血管扩张、交叉穿行,彩色多普勒见“火海征”。

2.2.2 栓塞术后即刻或数日内就可见甲状腺缩小。经分析甲状腺肿大程度与栓塞术前差异有统计学意义($P < 0.05$),主要是Ⅲ°肿大病例明显减少。超声表现为“火海征”消失,腺体均缩小。

2.2.3 栓塞术后6个月甲状腺肿大进一步缩小,肿大程度与术后7d差异有统计学意义($P < 0.05$)。甲状腺正常大小的病例明显增多。彩色多普勒超声表现为在腺体组织损伤、血供稀疏的基础上出现散在缺血区,可见散在的小片低回声区。

2.2.4 栓塞术后3年14例,7例甲状腺大小正常,Ⅰ°肿大5例,Ⅱ°肿大2例。其肿大程度与术后6个月相比差异无统计学意义。彩色多普勒超声表现甲状腺内部回声增粗,增强、欠均。

2.3 组织病理

2.3.1 栓塞术前 表现为腺体增生、功能亢进的病理改变。表现为甲状腺滤泡上皮细胞高度增加,部分增生,形成皱褶或乳头体,突入滤泡腔,滤泡大小不一,滤泡内胶质减少。甲状腺滤泡上皮增生呈柱状,高柱状上皮形成多层样结构、簇状结构和许多无分支的乳头状结构。乳头可伸入滤泡腔内,滤泡变小,外形不规则,滤泡腔呈裂隙状或分支状,甚至被增生的滤泡上皮充塞,滤泡内胶质明显减少、稀薄,伊红浅染。近滤泡上皮膜面的类胶质呈多数空泡,整齐排列。间质可见丰富的毛细血管网分布,间质内有不同程度的淋巴细胞浸润(图1、2)。

2.3.2 栓塞后7d 主要表现为急性缺血坏死。表

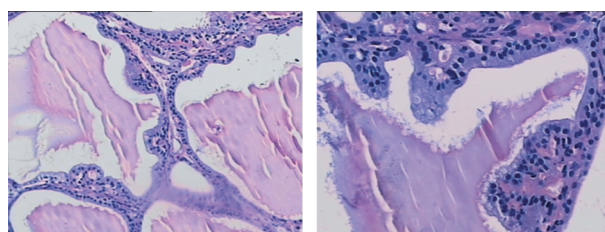


图1 甲状腺以滤泡增生为主要特征 200× 图2 甲状腺滤泡上皮增生呈柱状或高柱状 400×

现为滤泡上皮大部分变性坏死,形态不清。滤泡不规则、结构不完整,少数残存的滤泡上皮呈扁平或立方形,胶质减少,有的空虚。局部出现无胶质融合的上皮细胞团。毛细血管消失,观察不清,滤泡及间质内可见红细胞,部分红细胞已溶解,为毛细血管破坏、坏死的表现。间质亦表现溶解坏死,镜下为结构不清、散在分布的嗜伊红染色碎片,坏死间质及坏死滤泡内可见大量炎细胞浸润,纤维组织增生不明显(图3、4)。

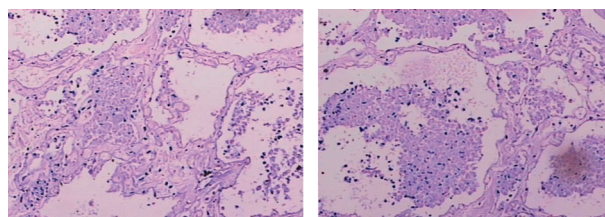


图3 腺组织凝固性坏死 100× 图4 滤泡壁不完整,滤泡腔及间质内可见大量红细胞和已失去细胞形态的极少腺上皮细胞 100×

2.3.3 栓塞后6个月 表现为缺血后的纤维组织增生修复和慢性炎症破坏。可见滤泡较术前减少,观察到的腺体大部分有不同程度变性萎缩,可见较多皱缩的萎缩滤泡,滤泡间隔较厚,但亦可见正常形态滤泡,滤泡上皮多为扁平小上皮细胞,部分可见上皮嵴;增生滤泡少见(图5、6)。

2.3.4 栓塞后3年 主要表现为明显的纤维间质组织增生、淋巴细胞浸润和滤泡萎缩。可见滤泡大小不一,以小滤泡为多。大部分为萎缩小滤泡,小部

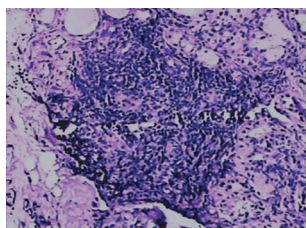


图 5 聚集成片的淋巴细胞,其间及周围可见上皮细胞较少的萎缩的小滤泡 100 ×

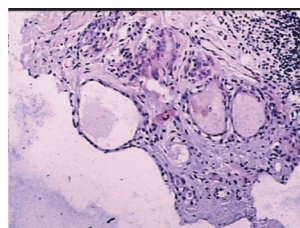


图 6 见纤维组织增生、变性滤泡及萎缩滤泡,变性滤泡结构不清,腺上皮细胞模糊。间质内可见淋巴细胞浸润。在浸润的淋巴细胞和大滤泡之间可见小静脉,纤维组织中可见小动脉 100 ×

分为增生滤泡。萎缩的小滤泡较栓塞后 6 个月明显增多,上皮细胞多呈立方上皮,多位于明显增生的纤维组织中。增生的小滤泡大多为失去正常滤泡结构的上皮细胞团。大部分滤泡呈圆形,部分外形不规则滤泡腔呈裂隙状或分支状。滤泡间的间质组织

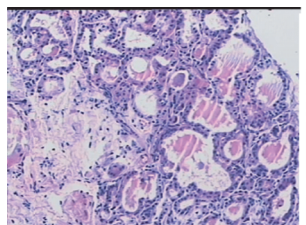


图 7 滤泡大小不一,其失去原有的形态 100 ×

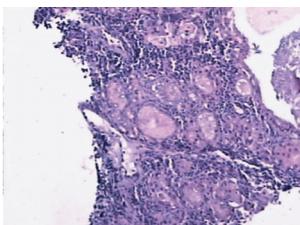


图 8 在大量间质、淋巴细胞较多的背景下有数量较多的萎缩小滤泡 100 ×

丰富,为纤维组织增生和淋巴细胞浸润(图 7、8)。

3 讨论

3.1 甲状腺常受累于自身免疫应答而导致 AITD

GD 是最常见的 AITD,以往对抗甲状腺药物(ATD)治疗及 ^{131}I 治疗后的病理及免疫变化有所研究,介入栓塞治疗作为一种新疗法,对其栓塞术后的病理及免疫变化研究很少,尤其是对术后病理动态变化及与免疫关系的观察报道更少。

3.2 病理变化与血清甲状腺素、特异性抗体的关系

GD 是一种涉及细胞免疫和体液免疫紊乱的自身免疫性疾病,关于免疫方面的研究报道很多,尤其是在 TGAb、TPOAb 和 TSH 受体抗体 (TRAb) 方面。在其发病、治疗、预后过程中,主要强调这 3 种特异性抗体的作用,尤其是联合监测的意义^[6,7]。

3.2.1 病理改变与 TGAb、TPOAb 的关系 TGAb 和 TPOAb 是机体针对甲状腺球蛋白(TG)和甲状腺过氧化物酶(TPO)两类特异性抗原而产生的自身抗体。在正常情况下 TG、TPO 在甲状腺上皮合成并储存于滤泡内,两者不溢出甲状腺入血。当机体免疫调节机制紊乱,自身免疫炎症破坏滤泡细胞,TG 和

TPO 则由滤泡内向外周血溢出,致 B 淋巴细胞产生抗甲状腺组织成分抗体 TGAb、TPOAb,进一步导致甲状腺免疫性损伤^[7]。TGAb、TPOAb 的存在反映了机体免疫功能的紊乱。正常人血清 TGAb 和 TPOAb 的阳性率为 1% ~ 10%。随年龄的增长,尤其是女性,其检出率逐渐增加,此与甲状腺内局部淋巴细胞浸润有关。在 GD 等 AITD 中 TGAb 和 TPOAb 多有升高,尤其是桥本甲状腺炎(HT)升高明显,常 > 50%,有诊断意义。GD 患者 TGAb 和 TPOAb 的阳性率分别为 80% 和 30% 左右,常为 < 50% 的轻度升高。AITD 患者明显高于非 AITD 患者,提示血清 TGAb 和 TPOAb 的检测对两者的诊断和鉴别诊断有重要意义^[8,9]。

TGAb 和 TPOAb 的临床意义相同,两者升高均提示甲状腺组织损伤(如 AITD、放射性治疗、甲状腺滤泡功能亢进等),是 AITD 自身免疫进程中的表现,而不是其病因,可作为 AITD 的标志,但不能肯定其病理作用。TGAb 和 TPOAb 滴度和甲状腺功能状态之间没有相关关系,多数学者认为 TGAb 和 TMAb 滴度和 GD 的 AITD 治疗预后没有关系^[8-10]。有学者发现 TMAb 滴度和甲状腺淋巴细胞浸润程度呈正相关,高滴度的 TGAb 提示淋巴细胞性甲状腺浸润伴有纤维化。本研究观察到 TGAb、TPOAb 栓塞术后 3 年组较栓塞术前、栓塞术后 6 个月组高,为轻度升高。这与栓塞术后 3 年病理改变以萎缩滤泡为主不一致。分析原因可能为栓塞后 3 年甲状腺损伤持续存在。TGAb、TPOAb 属补体结合和细胞毒性抗体,可使甲状腺发生淋巴细胞浸润及上皮细胞损伤,尤其是 TPOAb 可通过激活补体、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)及致敏的 T 杀伤细胞(CTL)直接杀伤等机制,导致甲状腺滤泡细胞损伤^[8,9]。术后 3 年甲状腺组织缺血及慢性炎症,致部分滤泡破坏,而使血 TMAb、TGAb 增高,增高的 TGAb、TMAb 又引发细胞毒作用引起滤泡的萎缩。

3.2.2 病理改变与甲状腺激素、TRAb 变化的关系

TRAb 是人类特有的一类具有异质性的特异性免疫球蛋白,包括 TSAb 和抑制型抗体(TSBAb)两种类型。刺激性 TRAb 与 GD 发病密切相关,且与病情严重程度有关,在未经治疗的 GD 患者血清中,TRAb 检出率可达 69% ~ 100%。抑制型抗体 TSBAb 在甲状腺功能减退的发病机制中起重要作用。TRAb 在其他甲状腺疾病均为阴性,对 GD 的诊断特异度 96.5% ~ 100%,灵敏度 81% ~ 84.5%,对 GD 诊断优于 TGAb、TMAb 等抗体。TRAb 为 GD 最主要和直接的

免疫异常致病因素^[7,10,11]。本研究主要针对 GD,故只测定 TSAb。本组资料栓塞术后 3 年组 TSAb 较栓塞术前、栓塞术后 7 d、栓塞术后 6 个月低,呈持续下降,这些都表明栓塞后 3 年机体的免疫功能紊乱得到一定好转。多数学者认为 TRAb 可能是 GD 的主要致病和直接因素^[12-15]。血清中的 TRAb 是引起甲状腺素水平升高和甲状腺肿大的主要原因。TRAb 中的 TSAb 是刺激甲状腺组织增生和功能亢进的主要因素,TSAb 与 TSH 相似,能与甲状腺细胞表面的 TSHR 结合,具有类似 TSH 的作用。可增加甲状腺素合成与分泌,并可刺激甲状腺滤泡上皮增生,从而引起 GD^[16-18]。生理条件下 TSH 产生受负反馈调节,即高水平的甲状腺素抑制垂体释放 TSH,但不抑制 TSAb 的产生,因此,GD 患者血中 TSAb 持续存在,造成 GD。GD 患者经口服药物治疗控制后,除甲状腺素减少外,还伴有 TRAb 显著下降。本研究观察到栓塞前后甲状腺腺体组织逐渐减少,淋巴细胞浸润也逐步减轻,这应该是栓塞后 3 年 TRAb 和甲状腺素均较术前明显下降的主要原因。栓塞后 3 年 hTSH 明显升高,甲状腺素、hTSH 水平已在正常范围。本研究从病理学及免疫发病机制的角度,提示栓塞治疗后 GD 中长期病情缓解的可能机制。

综上所述,甲状腺动脉栓塞治疗 GD 后甲状腺组织呈急性缺血坏死、纤维组织增生和慢性炎症、滤泡萎缩的病理变化过程。病理变化过程与机体的免疫功能的改善相一致。GD 是 AITD,直接的病因治疗尚不可能,目前的治疗都旨在抑制甲状腺激素的合成和释放,或者减少或破坏甲状腺组织,减少激素的分泌,但同时也要考虑调整机体的免疫功能。本研究提示介入栓塞治疗在减少甲状腺组织、抑制甲状腺激素合成、降低甲状腺功能的同时,机体甲状腺自身免疫也有明显改善,从病因角度也有积极意义。

[参 考 文 献]

[1] Galkin EV, Grakov BS, Protopov AV. First clinical experience

of radioendovascular functional thyroidectomy in the treatment of diffuse toxic goiter[J]. Vestn Rentgenol Radiol, 1994, 3: 29 - 35.

- [2] 高不郎, 赵 卫. 甲状腺动脉栓塞治疗 Graves 病的现状及存在的问题[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 436 - 439.
- [3] 庄文权, 陈 伟, 肖海鹏, 等. Graves 病的介入治疗的病理及临床研究[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34: 452 - 455.
- [4] 赵 卫, 丁忠祥, 宋滇平, 等. 甲状腺动脉栓塞治疗甲亢的初步临床研究[J]. 云南医药, 2002, 23: 181 - 183.
- [5] 庄文权, 李维多, 杨建勇, 等. 彩色多普勒超声监测 Graves 病甲状腺动脉栓塞后血流变化的临床研究 [J]. 介入放射学杂志, 2003, 12: 98 - 101.
- [6] 蒋乐堂, 杨建华, 梅云凤. TRAb、TPOAb 检测对甲亢疾病诊治的价值[J]. 中华核医学杂志, 2002, 4: 203.
- [7] 高不郎, 赵 卫, 黄建强, 等. Graves 病动脉栓塞治疗并发症分析[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 457 - 459.
- [8] 黄春红, 杨昭穗. 1171 例甲状腺疾病 TGA、TMAb 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 1999, 12: 289.
- [9] 孙 瑜, 李茂东. 复发性 Graves 病患者血清 TRAb、TGAb、TMAB 检测及临床意义[J]. 江苏临床医学杂志, 2000, 4: 159.
- [10] 周津东, 方佩华, 汤 特. Graves 病患者治疗前后 TSI、TGI 及外周血 T 淋巴细胞亚群变化[J]. 中华核医学杂志, 1994, 14: 17 - 20.
- [11] 俞秀华, 林玉梅, 涂 梅. Graves 病药物治疗中对血清 TRAb 的观察[J]. 放射免疫学杂志, 2003, 2: 96.
- [12] 李健榕. 甲状腺素受体抗体研究进展[J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 1: 47 - 49.
- [13] 叶蓉绍, 赵 立, 刘小弟, 等. 甲状腺素受体抗体在 Graves 病治疗中的临床意义[J]. 中华内科学杂志, 2001, 10: 697 - 698.
- [14] 王铸钢, 等. TSH 受体抗体与 Graves 病患者甲状腺功能及甲亢缓解或复发的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9: 146.
- [15] 卢振芳. 促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病治疗中的应用[J]. 中华核医学杂志, 2000, 20: 30.
- [16] 李甘地, 主编. 病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 381
- [17] 叶任高, 主编. 内科学[M]. 第五版, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 731 - 743.
- [18] 蒋庆军, 苏英弟. 甲亢患者 ¹³¹I 治疗前后血清 hTSH、TOPAb、TGA、TMA 检测的探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2002, 15: 231 - 232.

(收稿日期:2006-11-13)