

· 述评 ·

甲状腺癌的诊治:争议与共识

姬秋和 王钺 周洁

空军军医大学第一附属医院内分泌代谢科, 西安 710032

通信作者:姬秋和, Email: qiuheji@hotmail.com

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873639);陕西省自然科学基金基础研究计划重点项目(2020JZ-31)

Controversy and consensus on the diagnosis and treatment of thyroid cancer Ji Qiuhe, Wang Cheng, Zhou Jie. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Ji Qiuhe, Email: qiuheji@hotmail.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (General Program, 81873639); Natural Science Basic Research Program of Shaanxi (Key Program, 2020JZ-31)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220915-09025

甲状腺结节十分常见。尸检研究表明,至少有 50%~60% 的成年人存在甲状腺结节。一项韩国多中心的研究报道,健康检查中甲状腺结节的患病率为 34.0% (男性为 27.0%, 女性为 41.7%)^[1]。当使用高精度的 (例如 13 MHz) 超声检查时,体检人群中甲状腺结节的检出率高达 68%^[2]。赖晓英等^[3]汇总了广东省某医院 10 年间 309 576 人的体检数据发现,甲状腺结节总检出率为 9.68%, 其中男性为 7.71%, 女性为 13.51%。2015 年中国 15 008 名城市成年居民甲状腺疾病流行病学调查显示,与 1999 年的 5 年前瞻性研究相比,甲状腺结节的患病率明显增加。甲状腺结节常见于女性和吸烟人群,患病率随着年龄的增长而增加,年轻患者 (<40 岁) 的患病率约为 42%, 老年人 (>61 岁) 的患病率约为 76%^[4]。虽然不同地区甲状腺结节的检出率存在明显差异,但都反映出甲状腺结节的患者群相当庞大。

大多数甲状腺结节无症状,以偶然或意外发现为主。据报道,甲状腺结节的意外检出率高达 67%^[5], 其中有 5%~15% 的甲状腺结节是恶性的^[6]。甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤,占人群中所有肿瘤的 2%。国家癌症研究机构 (IARC) 称,近十年来甲状腺癌发病率的增长幅度居所有恶性肿瘤的第 3 位。全国肿瘤登记中心的数据显示,我国甲状腺癌将以每年 20% 的速度持续增长,城市中女性甲状腺癌发病率位居女性所有恶性肿瘤的第 4

位^[7]。由于国内外甲状腺癌的相关临床研究迅速发展,人们对甲状腺癌的认识理念不断更新,相关诊疗方案也在逐步完善。但是由于甲状腺癌随访队列在设计原则和证据强度方面各有不足,故尚未形成一致性结论。

1 甲状腺癌发病率快速增长——是否过度诊断

1.1 检测手段过度使用 近年来,全球范围内甲状腺癌的发病率迅速升高。特别是韩国政府于 1999 年启动了全国范围内的甲状腺体检之后,甲状腺癌的发病率快速上升,开展检查 16 年来韩国甲状腺癌的发病率提高了 15 倍,使得甲状腺癌成为韩国最常见的癌症 (70/10 万), 被称为甲状腺癌“海啸”。但在停止全民筛查后,韩国的甲状腺癌发病率由 2013 年的高峰期开始迅速下降^[8]。在过去的数十年间,包括中国在内的多个国家的甲状腺癌发病率也不同程度的增加,但甲状腺癌的死亡率并无明显改变。因此,人们提出了甲状腺癌过度诊断的问题。有学者于 2010 年提出了癌症过度诊断的定义:通过检查发现不进展或者进展缓慢、不引起死亡的癌症^[9]。前列腺癌是最早引起过度诊断争议的病种。利用前列腺抗原进行早期筛查一度使前列腺癌成为男性恶性肿瘤第一位,其中过度诊断高达 60%^[10]。甲状腺癌在全球同样存在发病率不断攀升,但死亡率基本不变的情况。为此,众多学者就甲状腺癌是否存在过度诊断展开讨论。

大部分甲状腺癌有明确的组织学类型,其中乳头状甲状腺癌(PTC)是甲状腺癌最主要的病理类型,占全部甲状腺癌的 89.9%,其次是腺癌(1.8%)和髓样癌(0.3%),其他类型占 7.9%。来自美国的回顾性研究发现,PTC 是甲状腺癌发病率增加的主要构成。在 1988—2002 年间增加的甲状腺癌中,微小癌(≤ 1 cm)占 49%;女性甲状腺癌检出率高于男性,但在尸检中发现的男性甲状腺癌患病率却高于女性^[11]。以上数据提示甲状腺癌,尤其是低危甲状腺微小乳头状癌(PTMC)的发病率增加,很大程度上和先进的影像检查技术发现大量亚临床病例有关。史晓光等^[12]的研究指出,在成人存在巨大的隐匿性甲状腺癌“蓄水池”,它是目前报告的有症状和体征的甲状腺癌发病率的 1 000 倍。既往甲状腺癌主要通过临床医师触诊发现,检查的敏感性和特异性较低。当高分辨率超声、CT 和 MRI 被广泛应用时,诊断敏感性大幅度提高,意外发现甲状腺癌的比例增加,分别大约为 67%、16%和 9%^[13]。因此,目前学界对甲状腺癌被过度诊断的认识基本是一致的。

1.2 甲状腺癌发病率确实增加 高敏感性检测手段是导致甲状腺癌被过度诊断的因素。然而,甲状腺癌的发生和发展还受到很多其他因素的影响。超过 40%的甲状腺癌发病和包括经济发展、公民受教育程度和防癌意识、健康意识的提高、辐射暴露、过度摄碘在内的多因素有关。美国 SEER 数据库的研究证实,甲状腺癌的发病率与接受过高等教育、白领、高家庭收入等指标正相关,这类人群获得医学检查较为容易,而与无医保、贫穷、失业、非白种人、不讲英语、缺少高等教育等指标呈负相关。实际上,这些负相关因素是全球各个国家和地区有待提高和改进的地方^[14]。这些因素的改善不同程度增加了甲状腺癌的患病率。另一方面,诊断标准、医生的临床经验、诊断时机等对甲状腺癌的过度诊断也有一定影响。

众所周知,PTC 是甲状腺癌发病率攀升的主要构成类型,其他病理类型无明显增加^[15]。丹麦 1996—2008 年进行的全国性、非队列性的前瞻性研究结果表明,PTMC 的年发病率持续升高^[16]。不仅仅是由于检测新技术发现了更多的 PTMC,一些较大直径的甲状腺癌的发病率也明显上升。Morris 等^[17]的研究表明,直径 >4 cm 的甲状腺癌发病率年增长比例为 4.9%。该研究还发现,有明显外侵倾向和淋巴结转移的甲状腺癌的发病率也明显增加。

电离辐射是甲状腺癌最具特征的危险因素之一,也是目前较为肯定的甲状腺癌的危险因素。有学者认为在受到电离辐射的人群中甲状腺癌检出率更高,特别是暴露发生年龄更小和剂量更大者^[18]。Cardis 等^[19]发现切尔诺贝利核电站事故发生 4~5 年后,污染地区儿童甲状腺癌的发病率迅速增加,提示儿童时期辐照剂量与成年后甲状腺癌的发生相关。但是目前尚无证据显示成年人的辐射暴露会增加甲状腺癌的风险。另一方面,福岛事件就辐射暴露和甲状腺癌患病率的关系得出了不同结论。研究发现在福岛县核电站事故发生后 4~6 年内,福岛儿童的外照射剂量和甲状腺吸收剂量均与甲状腺癌患病风险增加无关。该结果提示儿童人群同样存在无临床症状的甲状腺癌“蓄水池”,健康筛查可能是导致福岛儿童甲状腺癌发病率升高的主要原因之一^[20]。由于福岛核事故释放的放射性核素¹³¹I 的活性较低,人群的辐照剂量明显低于切尔诺贝利事件,且福岛事件中各项研究均缺乏事故前的基线数据,无法排除多种偏倚因素的影响,因此辐射和甲状腺癌的关系还需要进一步探究。

2 无症状人群是否常规开展甲状腺癌筛查

最新版美国甲状腺协会指南既不推荐也不反对应用 B 超筛查甲状腺癌。同时指出,仅对 >10 mm 的甲状腺结节评估其良恶性; <10 mm 的甲状腺结节仅在下列情况下评估良恶性:恶性 B 超影像、淋巴结转移、童年时期头颈部放射线暴露、一级亲属甲状腺癌家族史^[21]。最近的美国预防服务任务组(USPSTF)直接提出反对在无症状人群中筛查甲状腺癌^[22]。我国国家卫生健康委发布的《甲状腺癌诊疗指南(2022 年版)》指出“并不推荐对一般人群行甲状腺肿瘤的筛查”。

也有观点认为,任何晚期甲状腺癌都是从微小癌进展而来。微小癌不等于低危癌,也不等于早期癌。部分微小癌也会呈现出高转移特性,比如微小髓样癌。PTMC 虽然表现出惰性特点,但也不乏出现局部淋巴结转移者。PTMC 中央区淋巴结转移发生率为 20%~66%,说明虽然 PTMC 进展缓慢,但仍具有局部和远处转移的能力^[23]。目前尚无明确指标判断哪些微小癌处于进展期,哪些处于休眠期。因此,在深入开展研究可靠的分子标志物的同时,不必对甲状腺检查“一刀切”,以免增加晚期肿瘤或转移的风险,延误治疗时机,增加医疗费用,甚至危及患者生命。因此要准确把握甲状腺筛查的时机,理

性看待甲状腺筛查的及时性和必要性,探索更多的循证医学证据合理引导公众认识。

3 甲状腺癌是否存在过度治疗

目前,超声是鉴别甲状腺结节良恶性的主要手段。超声医生的专业水平和临床经验是影响甲状腺结节诊断的重要因素。有研究显示,在接受甲状腺手术治疗的 9 216 例患者中,甲状腺癌仅占 10%^[24]。这意味着,大部分甲状腺结节并不存在手术指征,甲状腺结节确实存在过度治疗。传统观点认为 PTC 也需手术切除原发肿瘤。但甲状腺手术可能造成喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退、甲状腺功能减退等不良后果,而且会明显增加患者的医疗费用。有研究对比了 1 179 例积极随访观察(其中 94 例随访过程中手术)和 974 例立即手术的低危 PTMC 患者结局,平均随访 47 个月。结果表明,手术组上述不良事件的发生率均高于观察组($P<0.05$),但是两组间的肿瘤复发率及死亡率无统计学差异。该结果说明立即手术对 PTMC 患者的危害更大,即使术者经验丰富,也无法将 PTMC 术后发生永久性并发症的风险降至 1%~3%^[25]。

实际上,PTC(包括 PTMC)具有生长惰性,肿瘤进展非常缓慢,积极手术并不能延长患者的生存时间。一项来自美国的研究表明,296 例接受保守治疗的低危 PTC 患者随访 20 个月,96% 的患者肿瘤无进展,仅有 2.6% 肿瘤增大 >3 mm,但无新发淋巴结转移^[26]。日本库马医院的 Ito 等^[27]的研究纳入 1 235 例 PTMC,平均随访 75 个月,只有 3.5% 出现了疾病的临床进展,未发现 PTC 相关的转移和死亡,据此该研究团队提出了针对低危甲状腺癌的主动监测疗法(AS),即当肿瘤增长超过 3 mm,出现新的颈部淋巴结转移和(或)肿瘤增大至 12 mm 时再做手术。他们的研究证实延迟手术对预后没有不良影响。另一项研究表明,当观察时间超过 5 年时,低危 PTC 仅有 10% 复发,体积增加^[28]。Kwon 等^[29]认为肿瘤体积增加 50% 才意味着疾病进展,但仍需更多的前瞻性、长期观察。Jeon 等^[30]的数据表明,小于 5 mm 的结节可以观察,将 PTMC 的手术延迟超过 18 个月并不比立即手术的复发风险高。2017 年《新英格兰医学杂志》指出:前列腺癌、PTC 和乳腺导管原位癌均有提倡观察的观点提出,但应采取不同的观察策略^[31]。最新版美国甲状腺协会指南也指出极低危的甲状腺微小癌不需手术治疗,可以随访观察^[32]。这种随访对患者而言无疑是安全的。

但是 AS 疗法也并非万全之策。目前多次复查超声是积极监测的主要手段,但超声不能有效区分微小髓样癌和 PTC,但前者早期积极手术即可治愈。此外,肿瘤进展的标准尚缺乏大规模的循证医学证据支持。2016 年《中国甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗专家共识》对 PTMC 进行 AS 疗法的适应证和禁忌证进行了明确推荐,该标准比库玛医院的标准更加严格,但仍有待实践的充分检验^[33]。

《甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识(2018 版)》指出,至今没有足够的证据证明热消融对 PTMC 治疗的有效性,不推荐将热消融治疗作为甲状腺微小癌治疗的常规手段,且明确反对对淋巴结转移的首诊患者采取消融治疗^[34]。但 Wang 等^[35]分析研究了超声引导下热消融治疗 T1aNOMO 和 T1bNOMO 的安全性和有效性,认为热消融治疗对 PTC 安全且有效。2021 版 ETA CIRSE 临床实践指南已将热消融术列为 PTMC 切除术的替代疗法,后续还需大规模临床研究提供更充足的证据进一步明确热消融术对 PTMC 的治疗效果^[36]。

某些情况下,甲状腺癌患者还将面临促甲状腺激素(TSH)抑制治疗。TSH 抑制在 0.1 mU/L 或以下可以抑制肿瘤转移,提高患者的生存期。但是对于低危 PTC 患者,TSH 抑制治疗并未降低疾病复发率以及疾病特异性死亡率^[37]。众所周知,TSH 抑制治疗可能会增加明显的心血管不良反应和骨质疏松等问题的发生风险。对于 60 岁以上的老年人,TSH 完全抑制是房颤的独立危险因素^[38]。因此,在甲状腺癌的 TSH 抑制治疗中,需要根据患者的实际情况评估分层,充分考虑该治疗方案给患者带来的获益和不良风险。

4 展望

虽然甲状腺癌发病率呈逐年上升趋势,但由于其惰性生物学特征,肿瘤进展缓慢,甚至长期不进展,尤其是最为常见的 PTC 预后相对良好。因此,建立完整的随访体系,部分符合指征的 PTMC 患者可以积极监测至病情进展再手术治疗。多学科的通力合作、开发新的靶向药物和免疫抑制剂都将为甲状腺癌的治疗方案提供多重选择。最终我们希望最大限度地减少甲状腺恶性肿瘤的危害、选择合理的治疗方案、减少不必要的手术,改善患者的生活质量。未来应充分利用大数据、云计算、人工智能等先进信息技术手段,利用多中心、大样本量数据开展相关研究,获取符合我国人群特点的高级别循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Moon JH, Hyun MK, Lee JY, et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: a large-scale, multi-center-based health checkup study [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(4): 753-762. DOI: 10.3904/kjim. 2015. 273.
- [2] Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(8): 699-706. DOI: 10.1111/j. 1365-2362. 2009. 02162. x.
- [3] 赖晓英, 欧阳平, 朱宏, 等. 甲状腺结节检出情况及影响因素: 10 年 309 576 例体检人群分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(2): 268-273. DOI: 10.12122/j. issn. 1673-4254. 2020. 02. 20.
- [4] Shan Z, Chen L, Lian X, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: a cross-sectional study in 10 cities [J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1125-1130. DOI: 10.1089/thy. 2015. 0613.
- [5] Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(6): 901-911. DOI: 10.1016/j. beam. 2008. 09. 019.
- [6] 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 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10): 779-797. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2012. 10. 002.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范 (2018 年版) [J]. *中华普通外科学文献 (电子版)*, 2019, 13(1): 1-15. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-0793. 2019. 01. 001.
- [8] Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"—screening and overdiagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(19): 1765-1767. DOI: 10.1056/NEJMp1409841.
- [9] Lee JH, Shin SW. Overdiagnosis and screening for thyroid cancer in Korea [J]. *Lancet*, 2014, 384(9957): 1848. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62242-X.
- [10] Hoffman RM. Clinical practice. Screening for prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(21): 2013-2019. DOI: 10.1056/NEJMcp1103642.
- [11] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 [J]. *JAMA*, 2006, 295(18): 2164-2167. DOI: 10.1001/jama. 295. 18. 2164.
- [12] 史晓光, 杨雯晴, 滕卫平. 甲状腺癌的“过度诊断”和“过度治疗” [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(6): 443-447. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2016. 06. 002.
- [13] Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(1): 83-96. DOI: 10.1016/j. beam. 2011. 06. 004.
- [14] Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, et al. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care [J]. *Thyroid*, 2013, 23(7): 885-891. DOI: 10.1089/thy. 2013. 0045.
- [15] Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010, 22(6): 395-404. DOI: 10.1016/j. clon. 2010. 05. 004.
- [16] Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, et al. Papillary thyroid microcarcinoma in Denmark 1996-2008: a national study of epidemiology and clinical significance [J]. *Thyroid*, 2013, 23(9): 1159-1164. DOI: 10.1089/thy. 2012. 0595.
- [17] Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis [J]. *Am J Surg*, 2010, 200(4): 454-461. DOI: 10.1016/j. amjsurg. 2009. 11. 008.
- [18] Tronko MD, Saenko VA, Shpak VM, et al. Age distribution of childhood thyroid cancer patients in Ukraine after Chernobyl and in Fukushima after the TEPCO-Fukushima Daiichi NPP accident [J]. *Thyroid*, 2014, 24(10): 1547-1548. DOI: 10.1089/thy. 2014. 0198.
- [19] Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(10): 724-732. DOI: 10.1093/jnci/dji129.
- [20] Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, et al. Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: the Fukushima health management survey [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(35): e4472. DOI: 10.1097/MD. 0000000000004472.
- [21] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy. 2015. 0020.
- [22] US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2017, 317(18): 1882-1887. DOI: 10.1001/jama. 2017. 4011.
- [23] 王萍萍, 曹慧, 韩晓婷, 等. 临床 cN0 期甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移危险因素分析及手术方式探讨 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2015, 9(01): 6-8, 16. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1674-6090. 2015. 01. 003.
- [24] 盖宝东, 刘晶, 陈桂秋, 等. 长春和上海地区居民甲状腺结节性质的对比分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2005, 20(2): 95-96. DOI: 10.3760/j. issn. 1007-631X. 2005. 02. 009.
- [25] Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 150-155. DOI: 10.1089/thy. 2015. 0313.
- [26] Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, et al. A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 144-149. DOI: 10.1089/thy. 2015. 0178.

(下转第 488 页)

- Physiol Cell Physiol, 2012, 302(1): C131-140. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00197. 2011.
- [10] Christensen BM, Kim YH, Kwon TH, et al. Lithium treatment induces a marked proliferation of primarily principal cells in rat kidney inner medullary collecting duct[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 291(1): F39-48. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00383. 2005.
- [11] de Groot T, Alsady M, Jaklofsky M, et al. Lithium causes G2 arrest of renal principal cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(3): 501-510. DOI: 10. 1681/ASN. 2013090988.
- [12] Ommati MM, Niknahad H, Farshad O, et al. In vitro and in vivo evidence on the role of mitochondrial impairment as a mechanism of lithium-induced nephrotoxicity[J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199(5): 1908-1918. DOI: 10. 1007/s12011-020-02302-9.
- [13] Kalita-De Croft P, Bedford JJ, Leader JP, et al. Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(1): 20-30. DOI: 10. 1111/nep. 12929.
- [14] Kim GH, Lee JW, Oh YK, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2836-2843. DOI: 10. 1097/01. ASN. 0000143476. 93376. 04.
- [15] Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, et al. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus[J]. Arch Intern Med, 1989, 149(5): 1123-1126. DOI: 10. 1001/archinte. 150. 11. 2420b.
- [16] Zhang Y, Peti-Peterdi J, Muller CE, et al. P2Y12 receptor localizes in the renal collecting duct and its blockade augments arginine vasopressin action and alleviates nephrogenic diabetes insipidus[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(12): 2978-2987. DOI: 10. 1681/ASN. 2014010118.
- [17] Sanches TR, Volpini RA, Massola Shimizu MH, et al. Sildenafil reduces polyuria in rats with lithium-induced NDI[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 302(1): F216-225. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00439. 2010.
- [18] Cheung PW, Nomura N, Nair AV, et al. EGF receptor inhibition by erlotinib increases aquaporin 2-mediated renal water reabsorption[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(10): 3105-3116. DOI: 10. 1681/ASN. 2015080903.
- [19] Schoot TS, Molmans THJ, Grootens KP, et al. Systematic review and practical guideline for the prevention and management of the renal side effects of lithium therapy[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2020, 31: 16-32. DOI: 10. 1016/j. euroneuro. 2019. 11. 006.
- [20] Fotso Soh J, Torres-Platas SG, Beaulieu S, et al. Atorvastatin in the treatment of Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: the protocol of a randomized controlled trial[J]. BMC Psychiatry, 2018, 18(1): 227. DOI: 10. 1186/s12888-018-1793-9.
- [21] Klein JD, Wang Y, Blount MA, et al. Metformin, an AMPK activator, stimulates the phosphorylation of aquaporin 2 and urea transporter A1 in inner medullary collecting ducts[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 310(10): F1008-1012. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00102. 2016.
- [22] Tas HI, Sancak EB. Protective effect of metformin on lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: an experimental study in rats[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(11): 1185-1193. DOI: 10. 17219/acem/140403.

(收稿日期: 2021-05-30)

(上接第 460 页)

- [27] Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation[J]. Thyroid, 2014, 24(1): 27-34. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0367.
- [28] Rondeau G, Fish S, Hann LE, et al. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 845-853. DOI: 10. 1089/thy.
- [29] Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(6): 1917-1925. DOI: 10. 1210/jc. 2016-4026.
- [30] Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, et al. Clinical outcomes after delayed thyroid surgery in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(1): 25-31. DOI: 10. 1530/EJE-17-0160.
- [31] Haymart MR, Miller DC, Hawley ST. Active surveillance for low-risk cancers- a viable solution to overtreatment[J]. N Engl J Med, 2017, 377(3): 203-206. DOI: 10. 1056/NEJMp1703787.
- [32] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0229.
- [33] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会 (CATO). 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 405-411. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-8179. 2016. 10. 001.
- [34] 中国医师协会甲状腺肿瘤消融治疗技术专家组, 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会, 中国医师协会介入医师分会超声介入专业委员会, 等. 甲状腺良性结节、微小癌及颈部转移性淋巴结热消融治疗专家共识(2018 版)[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(10): 768-773. DOI: 10. 11735/j. issn. 1004-0242. 2018. 10. A006.
- [35] Wang MH, Liu X, Wang Q, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided thermal ablation in treating T1aN0M0 and T1bN0M0 papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 952113. DOI: 10. 3389/fendo. 2022. 952113.
- [36] Mauri G, Hegedüs L, Bandula S, et al. European Thyroid Association and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2021 Clinical Practice Guideline for the Use of Minimally Invasive Treatments in Malignant Thyroid Lesions[J]. Eur Thyroid J, 2021, 10(3): 185-197. DOI: 10. 1159/000516469.
- [37] Lee MC, Kim MJ, Choi HS, et al. Postoperative thyroid-stimulating hormone levels did not affect recurrence after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(2): 150-157. DOI: 10. 3803/EnM. 2019. 34. 2. 150.
- [38] Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation[J]. Am Heart J, 2001, 142(5): 838-842. DOI: 10. 1067/mhj. 2001. 119370.

(收稿日期: 2022-09-15)