

· 综述 ·

遗传性甲状腺激素结合蛋白异常性疾病

王坤玲 朱梅

【摘要】 血清中的甲状腺激素主要通过与甲状腺激素结合蛋白结合来转运和贮存,甲状腺激素结合蛋白主要包括:甲状腺素结合球蛋白(TBG)、甲状腺素运载蛋白(TTR)和人血清白蛋白(HSA)。编码这 3 类蛋白的基因突变可导致遗传性甲状腺激素结合蛋白异常性疾病,表现为正常甲状腺功能性高甲状腺激素血症或正常甲状腺功能性低甲状腺激素血症,临床上极易误诊为甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退症。对这 3 类转运蛋白的分子结构、基因位点、致病突变及其临床特点的阐述,可提高对这类疾病的认识。

【关键词】 甲状腺激素结合蛋白;甲状腺素结合球蛋白;甲状腺素运载蛋白;甲状腺激素结合球蛋白缺乏症;家族性异常白蛋白血症性高甲状腺素血症

Inherited disorders of thyroid hormone binding proteins Wang Kunling, Zhu Mei. Department of Endocrinology and Metabolism, The General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Zhu Mei, Email: meichuqin@163.com

【Abstract】 Thyroid hormones (TH) are transported and stored by binding to serum transport proteins, including thyroxine-binding globulin (TBG), transthyretin (TTR) and human serum albumin (HSA). Genetic variations in TH transport proteins lead to inherited disorders of TH binding proteins and the affected individuals present with euthyroid hyper- or hypothyroxinemia, which may be misdiagnosed as hyper- or hypothyroidism. Summarizing the molecular structure, gene loci, pathogenic mutations and clinical features of the three TH binding proteins can increase clinical awareness of these conditions.

【Key words】 Thyroid hormone transport proteins; Thyroxine-binding globulin; Transthyretin; Thyroxine-binding globulin deficiency; Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia

血清中的甲状腺激素主要包括 T_4 、 T_3 和反 T_3 (rT_3),其在血液中的转运和贮存主要通过与甲状腺激素结合蛋白结合完成,游离状态的 T_4 和 T_3 分别仅占 TT_4 的 0.003% 和 TT_3 的 0.3%^[1]。血清中的甲状腺激素结合蛋白主要包括 3 类:甲状腺素结合球蛋白(TBG)、甲状腺素运载蛋白(TTR)和人血清白蛋白(HSA)。此外,血清中的甲状腺激素还可与高密度脂蛋白结合,但结合量很少,可忽略不计^[2]。3 种结合蛋白中,HSA 含量最为丰富,分别是 TTR 的 100 倍和 TBG 的 2 000 倍;但 TBG 与甲状腺激素的亲合力最高,分别为 TTR 的 50 倍和 HSA 的 7 000 倍^[1]。因此,TBG 结合了血液中 75% 的甲状腺激素,是最重要的甲状腺激素结合蛋白,而 TTR 和 HSA 分别只结合了 20% 和 5%^[3]。

甲状腺激素结合蛋白的异常并不影响游离甲状

腺激素和促甲状腺激素(TSH)水平,因此也不会导致甲状腺功能异常,但却可造成 TT_3 、 TT_4 检测水平的异常。若结合蛋白浓度升高或其与甲状腺激素亲和力增强,可导致 TT_3 、 TT_4 检测水平的异常升高(正常甲状腺功能性高甲状腺激素血症),常被误诊为甲状腺功能亢进症(甲亢);反之,若结合蛋白浓度减低或其与甲状腺激素亲和力减弱,则可能导致正常甲状腺功能性低甲状腺激素血症,易被误诊为甲状腺功能减退症(甲减)。当甲状腺激素结合蛋白与激素的亲合力发生异常时,还可能干扰游离甲状腺激素水平的测定,更容易导致误诊^[1]。误诊人群可能接受抗甲状腺药物或甲状腺激素治疗,造成药物性甲减或甲亢,尤其对于某些特殊人群,如生长发育期的儿童与妊娠妇女,误诊、误治可能导致更为严重的后果。此外,这类人群还可能合并真性甲亢或甲减^[1,4],并且还有合并甲状腺激素抵抗综合征的文献报道^[5]。这将使疾病的诊治更加复杂和困难。甲状腺激素结合蛋白异常包括遗传性与获得性两

类,本文主要对遗传性甲状腺激素结合蛋白异常性疾病进行综述。

1 TBG

1.1 基因及分子结构特征 TBG 在肝脏合成,是一段含 395 个氨基酸的多肽分子。TBG 分子包含 4 个低聚糖链结构,其末端均含有 5~9 个唾液酸分子,该糖链在 TBG 分子转录后正确折叠和分泌过程中发挥了重要的作用,并且与 TBG 分子的多态性相关。

TBG 是丝氨酸蛋白酶抑制剂(SERPIN)超家族的一员,该家族还包括皮质类固醇结合球蛋白等^[6]。TBG 分子的表面有一个开放的 β 折叠结构,甲状腺激素结合位点就位于该区域,随着 β 折叠的折叠和开放,与配体的结合从高亲和力转变为低亲和力,从而完成与配体的结合与释放^[7]。这一结构也是通过变构调节激素与 TBG 亲和力的结构基础^[7]。

TBG 分子由 SERPINA7 基因编码,该基因位于 Xq22.2,共 5.5 kb,含 5 个外显子,第 1 个外显子较小,没有编码功能,其余 4 个外显子均为编码序列。TBG 基因的启动子区域包含 TATA 盒、CAAT 盒和肝细胞核因子(HNF)-1 α 、HNF-3 α 、HNF-3 β 结合序列^[8]。提示肝脏在 TBG 表达的调控中发挥了重要作用。TBG 基因的下游还包含一段 20 kb 的增强子区域,同样在基因转录调控中发挥作用^[9]。

1.2 TBG 异常类疾病

1.2.1 遗传性 TBG 异常 遗传性 TBG 异常是由于基因突变导致 TBG 蛋白合成、分泌缺陷及稳定性改变,进而 TBG 与甲状腺激素亲和力和结合量改变。根据患者血清 TBG 水平可分为:TBG 缺乏症和 TBG 过多症(TBG excess, TBG-E)。而 TBG 缺乏症根据患者 TBG 缺乏程度可分为部分性 TBG 缺乏症(Partial TBG deficiency, TBG-PD)和完全性 TBG 缺乏症(Complete TBG deficiency, TBG-CD)。

1.2.2 TBG-CD TBG-CD 患者血清 TBG 浓度极低,一般低于 0.9 nmol/L,或低于正常平均值的 0.03%^[1]。由于 TBG 基因位于 X 染色体,TBG-CD 多呈 X 连锁遗传,患病者主要为男性,其致病基因为半合子,血清 TBG 水平几乎测不到;女性携带者为杂合子,血清 TBG 水平约为正常的一半。在以 TT₄ 作为先天性甲减筛查指标的国家中,统计发现在新生男婴中,TBG-CD 的发病率约为 1/15 000^[10]。目前已经明确的致病突变有 28 种,其中最多见的是

移码突变,共 16 例;其次为单核苷酸错义突变,核苷酸大片段缺失导致翻译提前终止等^[1,4,11]。

TBG-CD 患者由于血清 TBG 浓度降低,导致 TT₄ 和(或)TT₃ 检测水平降低,但 TSH 水平正常,患者常被误诊为甲减,并应用甲状腺激素替代治疗,导致医源性甲亢。

目前中国人群中,仅在 2003 年报道 2 例中国台湾汉族男性 TBG-CD 患者,1 例为 52 号密码子 G>A(p. Ser>Asn)突变,另 1 例为 280 号密码子 G>A(p. Trp>Asn)突变^[12]。

1.2.3 TBG-PD TBG-PD 较 TBG-CD 更为常见,其基因缺陷和分子异常均轻于 TBG-CD。TBG-PD 同样呈 X 连锁遗传,患者主要为男性,其血清 TBG 水平高于 TBG-CD 患者;女性携带者血清 TBG 水平高于正常的一半,与 TBG 的正常范围有重叠,因此仅通过检测血清 TBG 水平很难确定女性杂合子。在所有新生儿中,患病率约为 1/4 000。TBG-PD 与 TBG-CD 不同,目前发现的基因突变方式均为错义突变,文献报道的致病突变有 18 种^[1,13]。

TBG-PD 患者甲状腺激素检测结果与 TBG-CD 类似,但异常程度较 TBG-CD 为轻。同样易被误诊为甲减。

2016 年中国浙江报道一个家系,在该家系通过体外受精辅助生殖的三胞胎中,同卵的两兄弟患 TBG-PD,而患儿异卵的弟弟及父母表型和基因型均正常^[14]。突变类型为 SERPINA7 基因 c.631G>A(p. A211T)错义突变。两例患儿因“对身高不满意”就诊,检测发现甲状腺功能异常,被误诊为甲减,并给予左甲状腺素钠治疗,治疗后 TT₃、TT₄ 仍处于正常范围低限值,而 TSH 持续降低。

近年来的研究发现,遗传性 TBG 异常的突变位点并不局限于 TBG 基因,也包括基因调控位点。文献报道一个日本的 TBG-PD 家系,与一般的 TBG-PD 不同,呈常染色体遗传方式, SERPINA7 基因并无异常,后来证实是调控 SERPINA7 基因的转录因子基因异常造成的^[15]。

2015 年芝加哥大学的一项研究总结了该实验室 75 个 TBG 缺乏症(包括 TBG-CD 与 TBG-PD)家系的基因检测结果,发现其中 4 个 TBG-CD 的家系 SERPINA7 基因及其启动子区域序列均无异常。后经二代测序技术检测发现, SERPINA7 基因下游存在一段 20 kb 的序列,为增强子,该增强子的错义突变导致了这 4 个家系的异常^[9]。

1.2.4 TBG-E 造成 TBG 浓度升高最常见的原因是雌激素过多,如妊娠、使用外源性雌激素等;雌激素可延长 TBG 的半衰期,因此导致 TBG、TT₄、TT₃ 水平升高。遗传性 TBG-E 患病率低于 TBG 缺乏症,约为 1:25 000^[1]。男性患者血清中 TBG 水平约为正常水平的 2~4 倍;而女性携带者血清 TBG 水平约为男性患者的一半。到 1995 年, Mori 等^[16] 首次发现导致 TBG-E 的原因为 SERPINA7 基因拷贝数目的双倍或者三倍扩增。

TBG-E 患者由于血清 TBG 浓度升高,导致 TT₄ 和(或) TT₃ 浓度升高;但 FT₄、FT₃ 及 TSH 水平正常,易被误诊为甲亢,并应用抗甲状腺药物甚至¹³¹I 和手术治疗,导致医源性甲减。目前尚无中国 TBG-E 患者报道。

2 TTR

2.1 基因及分子结构特征 TTR 又称甲状腺激素结合前白蛋白 (Thyroxine-binding prealbumin, TBPA), 是一段相对分子质量为 55 000 的蛋白, 含 4 个亚基, 每个亚基含 127 个氨基酸, 包括一个 α 螺旋和 8 个 β 折叠结构^[17]。4 个亚基形成一个对称的双疏水通道结构, 可结合两个甲状腺激素分子^[17]。TTR 主要在肝脏合成, 结合了脑脊液中 80% 的 T₄, 是脑脊液中甲状腺激素的主要结合转运蛋白。TTR 基因位于 18q11.2~12.1, 基因的启动子区域包含 TATAA 盒和 HNF-1、HNF-3 和 HNF-4 结合序列^[18]。

2.2 遗传性 TTR 异常 TTR 基因变异类疾病主要包括两类: 淀粉样变性类和非淀粉样变性类。前者主要导致家族性淀粉样变性样多神经病变, 由于淀粉样物质沉积导致神经、心肌等多器官病变, 最终因多器官功能衰竭而于儿童期死亡^[19]。这类疾病并不影响 TTR 与 T₄ 的结合力。后者可导致 TTR 与甲状腺激素结合转运能力的异常, 但由于 TTR 与甲状腺激素的结合量和亲和力均较低, 因此 TTR 基因变异对甲状腺激素的浓度影响较小。一般来说, TTR 浓度变化及其与甲状腺激素亲和力减低并不会导致明显的激素浓度变化, 仅当 TTR 与甲状腺激素亲和力明显提高时, 可能导致 TT₄ 和(或) TT₃ 检测浓度升高。

第一个遗传性 TTR 异常导致的高甲状腺激素血症家系是在 1982 年报道的, 呈常染色体显性遗传, 受累个体 TTR 与 T₄ 和 rT₃ 的亲和力明显升高, 但对 T₃ 影响较小, 导致 TT₄ 浓度约高于正常上限

50%, 该家系的 TTR 突变方式为 Ala109Thr 点突变^[20]。此后, 又发现 Ala109Val 突变, 其表型与 Ala109Thr 突变类似^[21]。二者的发病机制类似, 均是由于 109 位氨基酸的改变导致了 TTR 与甲状腺激素结合口袋的构象改变, 使 TTR 与 T₄ 和 rT₃ 的亲和力明显增强^[21]。还有一种突变类型为 Thr119Met, 这种突变类型的患者与 TTR 结合的 T₄ 和 rT₃ 比例升高, 但多数患者血清 TT₄、TT₃ 水平仍在正常范围, 仅个别患者会表现为轻度高于正常上限的 TT₄ 浓度^[22]。

3 HSA

3.1 基因及分子结构特征 HSA 由肝脏合成, 包含 585 个氨基酸, 是血清中含量最丰富的蛋白, 其主要功能是维持血浆胶体渗透压, 其次, 可结合和转运体内多种物质。

HSA 基因位于 4q11~13, 包括 15 个外显子, 其中 14 个为编码序列。HSA 基因启动子区域包含 TATA 盒和 6 个核因子结合位点, 包括 HNF-1、CCAAT/增强子结合蛋白等, 可调节基因表达水平。

3.2 遗传性 HSA 异常 尽管 HSA 含量最为丰富, 但由于其与甲状腺激素亲和力最低, 仅结合血液中大约 5% 的甲状腺激素。因此, HSA 浓度改变及其与激素亲和力降低并不会造成明显的甲状腺激素检测水平异常, 例如临床上出现低蛋白血症并不会导致明显的甲状腺激素水平异常。仅当 HSA 与甲状腺激素亲和力明显提高时, 才会导致 TT₄ 和(或) TT₃ 检测浓度升高。这类疾病被称为家族性异常白蛋白血症性高甲状腺素血症 (Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, FDH), 是一种常染色体显性遗传性疾病。FDH 病例最早于 1979 年报道, 据估计其患病率在 1:10 000^[23]。

根据异常 HSA 主要结合 T₄ 或 T₃, FDH 可分为 FDH-T₄ 和 FDH-T₃。FDH-T₄ 的发病机制是 HSA 基因的第 7 外显子发生点突变, 导致成熟 HSA 分子 218 位和 222 位的精氨酸被其他氨基酸替代。最常见的类型是 R218H (218 位的 Arg 被 His 代替), 到目前为止, 这一突变类型在 24 个家系、67 人中报道, 多数为高加索人群^[23]。其次为 R218P (218 位的 Arg 被 Pro 代替), 这一类型主要见于日本裔人群^[24]。该突变类型的 HSA 分子与 T₄ 的结合能力明显高于 R218H 突变, 患者的 TT₄ 水平也显著高于 R218H 突变。近年来, 又分别在加拿大和英国国家系中发现了 R218S^[25] (218 位 Arg 被 Ser 替代) 和

R222I^[26] (222 位的 Arg 被 Ile 代替) 两类新的突变类型, R218S 突变主要导致 HSA 与 T₄ 结合能力升高, 而 R222I 突变除导致 HSA 与 T₄ 结合能力升高外, 还导致其与 rT₃ 的结合能力显著提高。FDH-T₃ 的病因为 HSA 第 3 外显子发生点突变, 这一类型是在一个泰国国家系中首次发现的^[27]。该突变导致 HSA66 位的亮氨酸被脯氨酸代替 (L66P), 进而导致 HSA 与 T₃ 的结合能力显著升高约 40 倍。

Tang 等^[28] 首次报道了中国人群的 FDH 病例, 该患者为中国台湾人, 突变类型为 R218H。此后中国香港 1 个 FDH 家系被报道, 该家系两代共 7 例患者, 突变类型同样为 R218H^[29]。2005 年, 戴为信^[30] 报道了中国大陆 1 个 FDH 家系, 该家系三代共 4 人, 同样为 R218H 突变。提示中国人最常见的 FDH 突变类型可能是 R218H, 与西方白种人类似。

4 小结

血清中的甲状腺激素结合蛋白主要包括 TBG、TTR 和 HSA, 这 3 种蛋白的遗传性异常可导致血清中 TT₃、TT₄ 检测浓度的异常, 表现为正常甲状腺功能性高甲状腺激素血症或正常甲状腺功能性低甲状腺激素血症。这类疾病临床上容易误诊为甲亢或甲减, 并接受抗甲状腺药物甚至¹³¹I 及手术治疗或左甲状腺素钠的治疗, 导致临床不良结局。随着分子遗传机制的研究进展, 对这类疾病的认识也在不断深入。目前, 中国人群报道的遗传性甲状腺激素结合蛋白异常性疾病仍很罕见, 这可能与临床认识不足有关。因此, 需加强对这类疾病的认识, 避免误诊、误治。

参 考 文 献

- [1] Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(5): 735-747. DOI: 10.1016/j.beem.2015.09.002.
- [2] Benveniste S, Alesci S, Trimarchi F. High-density lipoprotein-facilitated entry of thyroid hormones into cells: a mechanism different from the low-density lipoprotein-facilitated entry [J]. Thyroid, 2002, 12(7): 547-556. DOI: 10.1089/105072502320288384.
- [3] Lacka K, Maciejewski A. Rare thyroid non-neoplastic diseases [J]. Thyroid Res, 2015, 8: 5. DOI: 10.1186/s13044-015-0017-3.
- [4] Berger HR, Creech MK, Hannoush Z, et al. A novel mutation causing complete thyroid binding globulin deficiency (TBG-CD MIA) in a male with coexisting Graves disease [J]. AACE Clin Case Rep, 2017, 3(2): e134-e139. DOI: 10.4158/EP.161421.CR.
- [5] Ferrara AM, Cakir M, Henry PH, et al. Coexistence of THRB and TBG gene mutations in a Turkish family [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): E1148-E1151. DOI: 10.1210/jc.2013-1413.
- [6] Heit C, Jackson BC, McAndrews M, et al. Update of the human and mouse SERPIN gene superfamily [J]. Hum Genomics, 2013, 7: 22. DOI: 10.1186/1479-7364-7-22.
- [7] Petruk AA, Labanda MS, Alvarez RM, et al. The allosteric modulation of thyroxine-binding globulin affinity is entropy driven [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(6): 3570-3577. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.02.023.
- [8] Hayashi Y, Mori Y, Janssen OE, et al. Human thyroxine-binding globulin gene: complete sequence and transcriptional regulation [J]. Mol Endocrinol, 1993, 7(8): 1049-1060. DOI: 10.1210/mend.7.8.8232304.
- [9] Ferrara AM, Pappa T, Fu J, et al. A novel mechanism of inherited TBG deficiency: mutation in a liver-specific enhancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): E173-E181. DOI: 10.1210/jc.2014-3490.
- [10] Mandel S, Hanna C, Boston B, et al. Thyroxine-binding globulin deficiency detected by newborn screening [J]. J Pediatr, 1993, 122(2): 227-230.
- [11] Mannavola D, Vannucchi G, Fugazzola L, et al. TBG deficiency: description of two novel mutations associated with complete TBG deficiency and review of the literature [J]. J Mol Med (Berl), 2006, 84(10): 864-871. DOI: 10.1007/s00109-006-0078-9.
- [12] Su CC, Wu YC, Chiu CY, et al. Two novel mutations in the gene encoding thyroxine-binding globulin (TBG) as a cause of complete TBG deficiency in Taiwan [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58(4): 409-414. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01730.x.
- [13] Pappa T, Moeller LC, Edidin DV, et al. A novel mutation in the TBG gene producing partial thyroxine-binding globulin deficiency (Glencoe) identified in 2 families [J]. Eur Thyroid J, 2017, 6(3): 138-142. DOI: 10.1159/000455097.
- [14] 方燕兰, 王春林, 梁黎. 部分性甲状腺激素结合球蛋白缺乏症二例并文献复习 [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 428-432. DOI: 10.3760/CMA.J. ISSN.0578-1310.2016.06.008.
- [15] Kobayashi H, Sakurai A, Katai M, et al. Autosomally transmitted low concentration of thyroxine-binding globulin [J]. Thyroid, 1999, 9(2): 159-163. DOI: 10.1089/thy.1999.9.159.
- [16] Mori Y, Miura Y, Takeuchi H, et al. Gene amplification as a cause of inherited thyroxine-binding globulin excess in two Japanese families [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(12): 3758-3762. DOI: 10.1210/jcem.80.12.8530630.
- [17] Richardson SJ, Wijayagunaratne RC, D'Souza DG, et al. Transport of thyroid hormones via the choroid plexus into the brain: the roles of transthyretin and thyroid hormone transmembrane transporters [J]. Front Neurosci, 2015, 9: 66. DOI: 10.3389/fnins.2015.00066.
- [18] Polimanti R, Di Girolamo M, Manfellotto D, et al. In silico analysis of TTR gene (coding and non-coding regions, and interactive network) and its implications in transthyretin-related amyloidosis [J]. Amyloid, 2014, 21(3): 154-162. DOI: 10.3109/13506129.2014.900487.
- [19] Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update [J]. J Neurol, 2018, 265(4): 976-983. DOI: 10.1007/s00415-017-8708-4.
- [20] Moses AC, Lawlor J, Haddow J, et al. Familial euthyroid hyperthy-

- roxinemia resulting from increased thyroxine binding to thyroxine-binding prealbumin [J]. N Engl J Med, 1982, 306 (16): 966-969. DOI:10.1056/NEJM 198204223061605.
- [21] Refetoff S, Marinov VS, Tunca H, et al. A new family with hyperthyroxinemia caused by transthyretin Val109 misdiagnosed as thyrotoxicosis and resistance to thyroid hormone--a clinical research center study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81 (9): 3335-3340. DOI:10.1210/jcem.81.9.8784093.
- [22] Alves IL, Divino CM, Schussler GC, et al. Thyroxine binding in a TTR Met 119 kindred [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77 (2): 484-488. DOI:10.1210/jcem.77.2.8102146.
- [23] Kragh-Hansen U, Galliano M, Minchiotti L. Clinical, genetic, and protein structural aspects of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia and hypertriiodothyroninemia [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 297. DOI:10.3389/fendo.2017.00297.
- [24] Nagano H, Nakagawa Y, Ishikawa N, et al. Seven familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia cases in three unrelated Japanese families and high-performance liquid chromatography analysis of the thyroxine binding profile [J]. Endocr Pract, 2017, 23 (11): 1325-1332. DOI:10.4158/EP171964. OR.
- [25] Greenberg SM, Ferrara AM, Nicholas ES, et al. A novel mutation in the Albumin gene (R218S) causing familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a family of Bangladeshi extraction [J]. Thyroid, 2014, 24 (6): 945-950. DOI:10.1089/thy.2013.0540.
- [26] Schoenmakers N, Moran C, Campi I, et al. A novel albumin gene mutation (R222I) in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (7): E1381-E1386. DOI: 10.1210/jc.2013-4077.
- [27] Sunthornthepvarakul T, Likitmaskul S, Ngowngarmratana S, et al. Familial dysalbuminemic hypertriiodothyroninemia: a new, dominantly inherited albumin defect [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83 (5): 1448-1454. DOI:10.1210/jcem.83.5.4815.
- [28] Tang KT, Yang HJ, Choo KB, et al. A point mutation in the albumin gene in a Chinese patient with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia [J]. Eur J Endocrinol, 1999, 141 (4): 374-378. DOI:10.1530/eje.0.1410374.
- [29] Tiu SC, Choi KL, Shek CC, et al. A Chinese family with familial dysalbuminaemic hyperthyroxinaemia [J]. Hong Kong Med J, 2003, 9 (6): 464-467.
- [30] 戴为信. 一个家族性异常白蛋白高甲状腺素血症的表型和基因型分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 1 (22): 40-43. DOI:10.3760/j.issn:1003-9406.2005.01.010.

(收稿日期:2018-01-05)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P>0.05$ 、 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 三种表达方式,无须再细分为 $P<0.001$ 或 $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。