

· 病例报道 ·

2 例家族性白蛋白异常性高甲状腺素血症患者的 甲状腺癌术后管理

韩敏敏 杨桂梅 张瑾 吕冬青 刘云峰

山西医科大学第一医院内分泌科, 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000

通信作者: 刘云峰, Email: nectarliu@163.com

基金项目:国家自然科学基金项目(82073909, 81973378); 山西省中央引导地方科技发展资金项目(YDZJSX2022A059)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220628-06061

Postoperative management of thyroid carcinoma in two patients with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia Han Minmin, Yang Guimei, Zhang Jin, Lyu Dongqing, Liu Yunfeng. Department of Endocrinology in First Hospital of Shanxi Medical University, First Clinical Medical College in Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: Liu Yunfeng, Email: nectarliu@163.com

Fund program: Natural Science Foundation of China (82073909, 81973378); The Shanxi Provincial Central Leading Local Science and Technology Development Fund Project (YDZJSX2022A059)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220628-06061

家族性白蛋白异常性高甲状腺素血症(familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, FDH)是一类常染色体显性遗传病,表现为正常甲状腺性高甲状腺素血症。1994年, Sunthornthepvarakul 等^[1]首次报道了 FDH 发病与编码白蛋白(albumin, ALB)的基因突变有关。突变型 ALB 与 T_4 、 T_3 的亲合性升高,导致血清总 T_4 (TT_4)、总 T_3 (TT_3)水平异常升高,而游离 T_4 (FT_4)、游离 T_3 (FT_3)和促甲状腺激素(TSH)水平不受影响。

甲状腺癌是常见的内分泌系统肿瘤之一,在我国以及全球范围内发病率逐年上升^[2-3]。其中,分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)在临床上最常见^[3]。由于 TSH 受体在正常甲状腺滤泡细胞和 DTC 细胞均有表达,可与 TSH 结合^[4],刺激细胞分化生长和肿瘤进展^[5]。因此, DTC 术后患者需接受 TSH 抑制性替代治疗,降低 DTC 复发率。

本文报道两例 FDH 合并 DTC 术后的患者。两位患者分别接受甲状腺全切除术和甲状腺次全切除术,术后给予 TSH 抑制性替代治疗,降低 DTC 复发风险。

1 病例资料

患者 1, 女, 52 岁, 于 2017 年 7 月因“颈部疼痛、消瘦 2 周”就诊于当地医院。查甲状腺功能(甲

功): FT_3 18.52 pmol/L (参考值 3.1 ~ 6.8 pmol/L)、 FT_4 100 pmol/L (参考值 12 ~ 22 pmol/L)、 TT_3 5.8 nmol/L (参考值 1.3 ~ 3.1 nmol/L)、 TT_4 320 nmol/L (参考值 66 ~ 181 nmol/L)、TSH 0.01 μ U/ml (参考值 0.27 ~ 4.2 μ U/ml)、促甲状腺素受体抗体 0.3 U/L (参考值 <1.75 U/L)。甲状腺彩超: 甲状腺右叶整个腺体内多发散在点状强回声钙化-建议穿刺活检; 甲状腺左叶中背侧一枚囊性结节(TI-RADS 2 类); 甲状腺左叶上、下各一枚实性结节(TI-RADS 3 类)。完善相关检查后, 患者于当地医院行甲状腺全切、双侧颈部 VI 区淋巴结清扫、喉返神经探查术。术后病理诊断: 甲状腺右叶及峡部-乳头状微小癌, 直径约 0.3 cm, 周围示亚急性甲状腺炎(免疫组化结果示 $BRAF^{V600E}$, CK19 +); 甲状腺左叶及峡部-亚急性甲状腺炎, 间质纤维组织增生; 淋巴结转移癌-左颈 VI 区 1/2 (免疫组化结果示 $BRAF^{V600E}$, CK19 +, TTF-1 +), 右颈 VI 区 0/2。

患者 2, 女, 33 岁, 于 2018 年 10 月因“发现颈部肿物 10 月”就诊于当地医院。查甲功: FT_3 6.41 pmol/L (参考值 3.10 ~ 6.80 pmol/L)、 FT_4 31.79 pmol/L (参考值 12.00 ~ 22.00 pmol/L)、TSH 1.31 μ U/ml (参考值 0.27 ~ 4.20 μ U/ml)。甲状腺彩超: 甲状腺左叶中背侧实性结节(TI-RADS 4c

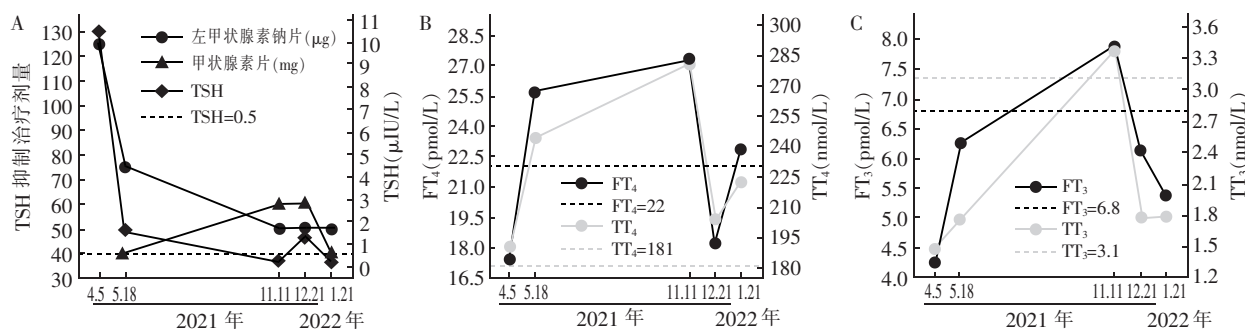
类);甲状腺左叶中下囊性结节(TI-RADS 2 类);甲状腺右叶中下实性结节(TI-RADS 3 类)。完善相关检查后,患者接受甲状腺左叶及峡部切除、右叶大部切除、左颈Ⅵ区淋巴结清扫术。术后病理诊断:甲状腺左叶及峡部-桥本甲状腺炎伴结节性甲状腺肿,个别结节滤泡上皮非典型增生,部分区域增生的甲状腺组织临近横纹肌组织,并在横纹肌间穿插性生长;甲状腺右叶大半部分:结合免疫组化结果 Galectin-3 +, CK19 +, Mesothelial (HBME1) +, *BRAF*^{V600E},符合乳头状微小癌,直径约 0.3 cm;左颈Ⅵ区淋巴结未见癌:0/6。

根据 2012 版《甲状腺结节及分化型甲状腺癌指南》和 2015 版美国甲状腺学会(ATA)指南综合评估,两位患者的复发危险度分层分别为中、低危^[3,6]。TSH 抑制治疗需根据患者的治疗效果和潜在的不良反应综合考虑,评估获益与风险,制定初治期和随访期的治疗目标^[7-8]。根据这两例患者的治疗情况和术后病理结果综合考虑,患者 1 随访期和患者 2 初治期的 TSH 抑制治疗目标暂定为 TSH < 0.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ^[9]。两位患者 TSH 抑制治疗的药物剂量和复查甲功见图 1 和图 2。

两位患者分别服用 125 μg 和 100 μg 的左甲状腺素钠片进行 TSH 抑制性替代治疗,效果不满意。

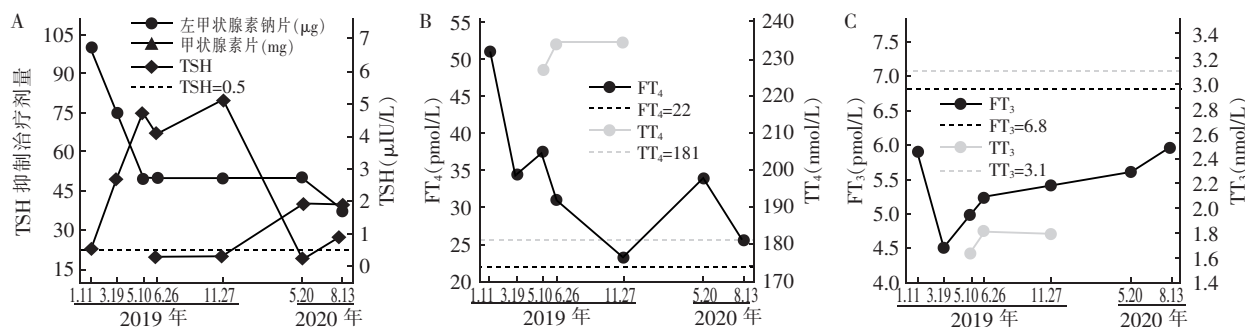
在随后调整药物剂量的过程中,两位患者 TSH 水平波动较大,不能平稳的维持在 <0.5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ 范围内。尤其是两位患者的 FT_4 水平在整个随访过程中均高于正常范围高限,且 TT_4 水平也显著升高超过正常上限数倍。根据两位患者异常的甲功结果,考虑是否存在 FDH 的可能性。经患者知情同意后,分别留取两位患者的血样本进行二代测序(测序公司:上海韦翰斯生物医药科技有限公司),在两位患者的 *ALB* 基因上发现了杂合变异,突变位点均为 R242H (*ALB*: NM_000477: exon7: c. 725G > A: p. R242H)。在确诊两位患者为 FDH 之后(患者 1 确诊时间为 2021 年 5 月 12 日;患者 2 确诊时间为 2019 年 8 月 13 日),药物剂量根据 TSH 水平变化进行相应调整,确保达到抑制治疗目标的同时不增加心血管事件等风险。

患者 1 服用 125 μg 左甲状腺素钠片的 TSH 抑制性替代治疗效果不理想(图 1A)。随后给予左甲状腺素钠片+甲状腺素片联合治疗。在整个治疗过程中, FT_4 、 TT_4 、 FT_3 、 TT_3 水平随着治疗方案的变化而出现波动,在 50 μg 左甲状腺素钠片+40 mg 甲状腺素片的最终治疗方案下, TT_4 明显高于正常范围上限, FT_4 略高于正常范围上限(图 1B), FT_3 、 TT_3 水平均正常(图 1C),达到了预设的 TSH 目标。



注:TSH;促甲状腺激素; FT_4 ;游离甲状腺素; FT_3 ;游离三碘甲状腺原氨酸; TT_4 ;总甲状腺素; TT_3 ;总三碘甲状腺原氨酸

图 1 患者 1 的 TSH 抑制性替代治疗方案调整和甲功



注:TSH;促甲状腺激素; FT_4 ;游离甲状腺素; FT_3 ;游离三碘甲状腺原氨酸; TT_4 ;总甲状腺素; TT_3 ;总三碘甲状腺原氨酸

图 2 患者 2 的 TSH 抑制性替代治疗方案调整和甲功

患者 2 服用 100 μg 左甲状腺素钠片的治疗方案获得了较满意的效果(图 2A),但是患者出现了心悸症状。在左甲状腺素钠片减量的过程中,患者心悸症状未明显改善,TSH 水平却随之升高。为达到预设的 TSH 目标,给予左甲状腺素钠片+甲状腺素片的联合治疗方案。在整个治疗过程中,FT₄、TT₄、FT₃、TT₃ 水平随着治疗方案的改变而出现波动,在 37.5 μg 左甲状腺素钠片+40 mg 甲状腺素片的最终治疗方案下 TT₄ 明显高于正常范围上限,FT₄ 略高于正常范围上限(图 2B),FT₃、TT₃ 水平均正常(图 2C),患者心悸症状明显改善,TSH 水平为 0.91 $\mu\text{U/ml}$ (此时患者术后已满 1 年,TSH 抑制性替代治疗目标调整为 0.50~2.00 $\mu\text{U/ml}$)。

2 讨论

在 FDH 患者人群中,突变型 ALB 与 T₄、T₃ 的亲合性显著升高^[1,11],表现为升高的 TT₄ 和 TT₃ 水平。但是,FT₄、FT₃、TSH 水平一般可维持在正常范围内,且不表现任何临床症状,不需要干预治疗。由于目前常用的检测方法如放射免疫法、化学发光法等,以抗原(标记的 T₄/T₃ 类似物和 FT₄/FT₃)抗体(T₄/T₃ 特异性抗体)反应为基本原理,标记的 T₄/T₃ 类似物与 FT₄/FT₃ 竞争性结合突变白蛋白,导致 FT₄ 和 FT₃ 假性升高,误导临床诊断,导致过度治疗。当 FDH 患者合并甲状腺癌术后时,FDH 的存在是否会干扰甲状腺癌术后的复发风险监测以及 TSH 抑制性替代治疗?

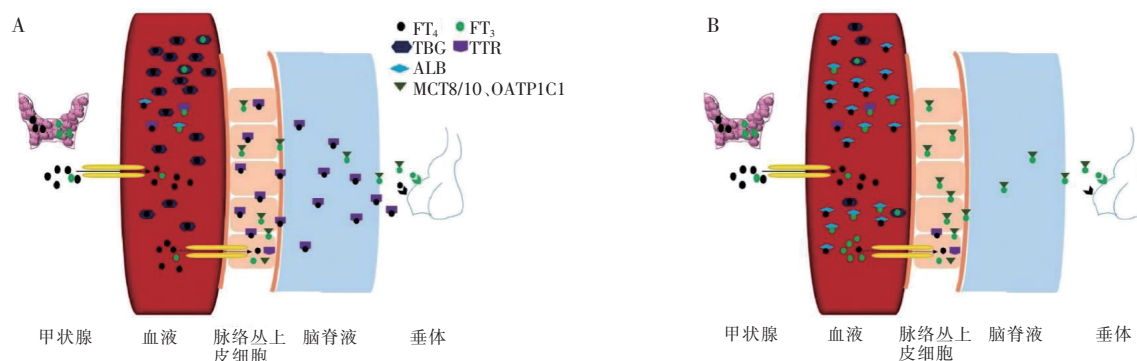
本文报道的两例患者,均为 FDH 合并甲状腺癌术后。2018 年王坤玲等^[10]报道了中国首例 FDH 合并甲状腺癌的患者,该患者在接受抗甲状腺治疗后出现甲状腺癌,该报道侧重于探讨 FDH 合并甲状腺癌的确证过程,分析 TSH 在甲状腺癌发病中的潜在作用以及国内外 FDH 的报道情况,对于术后 TSH 抑制性替代治疗未详细描述。本报道侧重于描述 FDH 合并甲状腺癌患者的术后 TSH 抑制性替代治疗方案和甲功化验指标的变化,总结诊疗经验,为临床诊治提供参考意见。

两例患者使用左甲状腺素钠片单药治疗方案不能获得很好的疗效,给予左甲状腺素钠片+甲状腺素片联合治疗后,获得了较满意的治疗效果,在不增加不良反应的同时很好的降低了 TSH 的水平。目前,国内外学者一致认为,左甲状腺素钠片稳定性高、效力均一、生物利用度高,在体内转变为 T₃ 而活性增强,是 TSH 抑制治疗的首选用药;甲状腺素片中甲状腺激素的剂量和 T₃/T₄ 的比例不稳定,其

效力易受多种因素影响,可能会带来 TSH 波动,不宜作为长期抑制治疗的首选用药^[3,9]。一项在甲状腺功能减退人群中的研究发现左甲状腺素钠片+甲状腺素片联合治疗组的 TSH 水平较左甲状腺素钠片单药治疗组低^[12]。有学者猜测,服用甲状腺素片后引起的 T₃ 水平升高较服用左甲状腺素钠片引起的 T₃ 水平在全身组织均匀性升高对 TSH 水平的抑制作用更强^[13]。这一猜测与本文报道的两例患者 TSH 抑制治疗的情况相符,左甲状腺素钠片+甲状腺素片联合治疗获得了较满意的 TSH 抑制治疗效果。

正常情况下,人体内 99% 以上的 T₄、T₃ 处于蛋白质结合状态,为甲状腺外组织储备、运输甲状腺激素,并促进其在外周组织发挥作用^[14]。甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)与 T₄、T₃ 的亲合性最高且不易解离。ALB 与 T₄、T₃ 的亲合性比 TBG 低 6 000 倍。但是 ALB 的含量高、半衰期长、结合位点多、解离速率快的特点,使其成为人体 T₃、T₄ 的快速反应储备站。转甲状腺素(transferrin, TTR)与 T₄、T₃ 的亲合性和解离速率介于 TBG 与 ALB 之间,是甲状腺激素运输到全身组织的主要承担者^[15-16]。基因检测发现本文报道的两例患者 ALB 基因突变类型为 R242H/R218H。这一突变导致 242 位密码子由编码精氨酸变为编码组氨酸,进一步引起 ALB 蛋白质结构改变,促使 T₄ 结合位点增大、结合空间位阻降低,导致 ALB 突变体与 T₄ 的亲合力增强^[11,17]。既往研究证明 R218H 突变类型引起的 ALB 与 T₄ 的亲合性升高程度远大于 T₃,这类患者 TT₄ 水平显著升高,而 TT₃ 水平仅轻度升高^[15]。这一结论与本文报道两例患者甲功情况相符。

正常人和本文两例 FDH 合并甲状腺癌术后患者甲状腺激素运输到垂体发挥负反馈效应的可能机制见图 3。正常人体内 TTR 承担运输 T₄、甲状腺激素跨膜转运体(MCT8/10 和 OATP1C1)承担运输 T₃ 通过血脑屏障到垂体发挥负反馈效应的任务^[18-19],见图 3A。FDH 患者的 ALB 基因突变导致 ALB 与 T₄ 亲合性增强时,ALB 突变体与 T₄ 大量结合,随血液运输到全身,亲合性增强导致 ALB-T₄ 结合体不易解离,无法释放足量的 T₄ 到组织;ALB 突变体与 T₃ 亲合性仅轻度升高,据此推测 ALB-T₃ 结合体解离速率降低对 T₃ 运输到组织发挥作用影响较小,外源性 T₃ 通过甲状腺激素跨膜转运体透过血脑屏障进入脑脊液,作用于垂体,发挥负反馈效应,见图 3B。



注: FT₄: 游离甲状腺素; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; TBG: 甲状腺激素结合球蛋白; TTR: 转甲状腺素; ALB: 白蛋白; MCT8/10: 单羧酸转运蛋白 8/10; OATP1C1: 有机阴离子转运多肽 1C1

图3 正常人和本文两例 FDH 合并甲状腺癌术后患者甲状腺激素运输到中枢发挥负反馈效应的作用过程

结合本文两例 FDH 合并甲状腺癌术后患者的 TSH 替代性抑制治疗, 当外源性给予超生理剂量的左甲状腺素钠片进行 TSH 抑制性替代治疗时, 无法获得较满意的抑制 TSH 的效果, 在患者 2 还出现了心悸的不良反应。当给予左甲状腺素钠片+甲状腺素片联合治疗时, TSH 水平较左甲状腺素钠片单药治疗时明显降低, 我们猜测外源性 T₃ 受突变型 ALB 的影响较小, 可经转运体透过血脑屏障运输到垂体发挥负反馈效应, 有效抑制 TSH 水平。患者 2 在左甲状腺素钠片+甲状腺素片联合治疗时心悸症状明显好转, 考虑甲状腺素片的药物代谢动力学不稳定性削弱了甲状腺激素对心脏功能的过度刺激。

综上, 本文报道了两例 FDH 患者甲状腺癌术后的 TSH 抑制性替代治疗过程, 为这类型患者的长期术后管理提供了参考。根据本文报道的两例患者的诊疗经验, 左甲状腺素钠片+甲状腺素片联合治疗获得了较满意的 TSH 抑制性替代治疗效果。我们建议, 对于 FDH 患者的甲状腺癌术后 TSH 抑制性替代治疗, 应结合 FDH 的发病机制和特点以及患者的具体情况 (肿瘤复发风险、治疗反应和 TSH 抑制治疗的不良反应), 制定合理的个体化治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sunthornthepvarakul T, Angkeow P, Weiss RE, et al. An identical missense mutation in the albumin gene results in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in 8 unrelated families[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994, 202(2): 781-787. DOI: 10. 1006/bbrc. 1994. 1998.
- [2] Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries[J]. Thyroid, 2015, 25(10): 1127-1136. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0116.
- [3] 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.
- [4] Carayon P, Thomas-Morvan C, Castanas E, et al. Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity[J]. J Clin Endocr and Metab, 1980, 51(4): 915-920. DOI: 10. 1210/jcem-51-4-915.
- [5] Grani G, Ramundo V, Verrienti A, et al. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer[J]. Endocrine, 2019, 66(1): 43-50. DOI: 10. 1007/s12020-019-02051-3.
- [6] 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.
- [7] Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy[J]. Thyroid, 2006, 16(12): 1229-1242. DOI: 10. 1089/thy. 2006. 16. 1229.
- [8] Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the national thyroid cancer treatment cooperative registry[J]. Thyroid, 1998, 8(9): 737-744. DOI: 10. 1089/thy. 1998. 8. 737.
- [9] 王薇. 分化型甲状腺癌术后促甲状腺素抑制治疗的艺术[J]. 药品评价, 2015(9): 7-10, 39. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2809. 2015. 09. 002.
- [10] 王坤玲, 何向辉, 张桂芝, 等. 家族性异常白蛋白血症性高甲状腺素血症合并甲状腺癌一例报道及文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(7): 602-604. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2018. 07. 014.
- [11] Petersen CE, Ha CE, Jameson DM, et al. Mutations in a specific human serum albumin thyroxine binding site define the structural basis of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia[J]. J Biol Chem, 1996, 271(32): 19110-19117. DOI: 10. 1074/jbc. 271. 32. 19110.

(下转第 454 页)

- roid association guideline for the management of pediatric Graves' disease[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11 (1) : e210073. DOI: 10. 1530/ETJ-21-0073.
- [2] Rodanaki M, Lodefalk M, Forssell K, et al. The incidence of childhood thyrotoxicosis is increasing in both girls and boys in Sweden[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91 (3) : 195-202. DOI: 10. 1159/000500265.
- [3] Rivkees SA. 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 2010:658267. DOI: 10. 1155/2010/658267.
- [4] Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (7) : 3260-3267. DOI: 10. 1210/jc. 2009-2546.
- [5] Rivkees SA. Controversies in the management of Graves' disease in children[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39 (11) : 1247-1257. DOI: 10. 1007/s40618-016-0477-x.
- [6] Duntas LH. Block-and-replace vs. titration antithyroid drug regimen for Graves' hyperthyroidism; two is not always better than one[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 (6) : 1337-1339. DOI: 10. 1007/s40618-020-01431-1.
- [7] 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.
- [8] Vigone MC, Peroni E, Di Frenna M, et al. "Block-and-replace" treatment in Graves' disease; experience in a cohort of pediatric patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43 (5) : 595-600. DOI: 10. 1007/s40618-019-01144-0.
- [9] van Lieshout JM, Mooij CF, van Trotsenburg ASP, et al. Methimazole-induced remission rates in pediatric Graves' disease; a systematic review[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185 (2) : 219-229. DOI: 10. 1530/EJE-21-0077.
- [10] Azizi F, Takyar M, Madreseh E, et al. Long-term methimazole therapy in juvenile Graves' disease; a randomized trial[J]. *Pediatrics*, 2019, 143 (5) : e20183034. DOI: 10. 1542/peds. 2018-3034.
- [11] El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies[J]. *Clin Immunol*, 2009, 130 (3) : 252-258. DOI: 10. 1016/j. clim. 2008. 09. 007.
- [12] Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, et al. A novel anti-CD40 monoclonal antibody, Iscalimab, for control of Graves hyperthyroidism-a proof-of-concept trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (3) : dgz013. DOI: 10. 1210/clinem/dgz013.
- [13] Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (3) : 743-754. DOI: 10. 1210/clinem/dgab763.
- [14] Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee, et al. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2017, 26 (2) : 29-62. DOI: 10. 1297/cpe. 26. 29.
- [15] Xing T, Hu Y, Wang B, et al. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia; a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (8) : e14455. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000014455.
- [16] Cappelli C, Braga M, De Martino E, et al. Outcome of patients surgically treated for various forms of hyperthyroidism with differentiated thyroid cancer; experience at an endocrine center in Italy[J]. *Surg Today*, 2006, 36 (2) : 125-130. DOI: 10. 1007/s00595-005-3115-3.
- [17] Kovatch KJ, Bauer AJ, Isaacoff EJ, et al. Pediatric thyroid carcinoma in patients with Graves' disease; the role of ultrasound in selecting patients for definitive therapy[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015. DOI: 10. 1159/000381185.

(收稿日期:2022-06-29)

(上接第 429 页)

- [12] Wiersinga WM. T₄+T₃ combination therapy: any progress? [J]. *Endocrine*, 2019, 66 (1) : 70-78. DOI: 10. 1007/s12020-019-02052-2.
- [13] Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-Based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism; a consensus document[J]. *Thyroid*, 2021, 31 (2) : 156-182. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0720.
- [14] Mendel CM, Weisiger RA, Jones AL, et al. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues; a perfused rat liver study[J]. *Endocrinology*, 1987, 120 (5) : 1742-1749. DOI: 10. 1210/endo-120-5-1742.
- [15] Mimoto MS, Refetoff S. Clinical recognition and evaluation of patients with inherited serum thyroid hormone-binding protein mutations[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43 (1) : 31-41. DOI: 10. 1007/s40618-019-01084-9.
- [16] Abali S, Yavas Abali Z, Yazarbas K, et al. Rapid molecular diagnosis of ALB gene variants prevents unnecessary interventions in familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34 (9) : 1201-1205. DOI: 10. 1515/jpem-2021-0087.
- [17] Kragh-Hansen U, Galliano M, Minchiotti L. Clinical, genetic, and protein structural aspects of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia and hypertriiodothyroninemia[J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8:297. DOI: 10. 3389/fendo. 2017. 00297.
- [18] 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.
- [19] Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 (12) : 690. DOI: 10. 1038/nrendo. 2015. 186.

(收稿日期:2022-06-28)