

分化型甲状腺癌患者术后左甲状腺素最佳初始剂量预测模型探讨[△]

李林通^{1*}, 计成¹, 严思敏¹, 桑剑锋², 葛卫红^{1#} (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院甲状腺乳腺外科, 南京 210008)

中图分类号 R736.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0387-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.21

摘要 目的: 构建分化型甲状腺癌(DTC)患者术后左甲状腺素(L-T4)初始剂量的预测模型。方法: 选取南京鼓楼医院甲状腺乳腺外科100例DTC术后患者, 收集患者性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)等基础信息和出院后定期的随访信息, 记录患者甲状腺功能检查相关数据及每次L-T4的调整剂量, 采用单因素方差分析和 t 检验分析与L-T4初始剂量有显著相关性的预测因子, 采用线性回归分析建立L-T4初始剂量的预测模型, 并进行前瞻性试验验证。结果: 单因素方差分析得出DTC术后患者L-T4初始剂量与患者年龄($P=0.01, F=3.993$)、体质量($P<0.001, F=6.910$)和BMI($P<0.001, F=7.698$)均有显著的相关性, 线性回归分析得出L-T4初始剂量预测模型为 $L-T4(\mu\text{g}/\text{kg})=2.971-0.033\times\text{BMI}-0.005\times\text{年龄}$ 。按经验性给予DTC术后患者L-T4, 首次随访患者的甲状腺功能达标比例仅为16%(16/100); 验证试验中按预测模型计算的初始剂量给予L-T4, 首次随访患者的达标比例可达63.7%(44/69)。结论: 建立的DTC患者术后L-T4初始剂量的预测模型具有一定的实用性。

关键词 分化型甲状腺癌; 左甲状腺素; 初始剂量; 预测模型

Investigation of Prediction Model for Optimal Initial Dose of Levothyroxine in Differentiated Thyroid Cancer Patients after Surgery

LI Lintong¹, JI Cheng¹, YAN Simin¹, SANG Jianfeng², GE Weihong¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Dept. of Thyroid and Breast Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To construct prediction model for initial dose of levothyroxine (L-T4) in differentiated thyroid cancer (DTC) patients after surgery. METHODS: A total of 100 DTC patients underwent surgery were selected from thyroid and breast surgery department in Nanjing Drum Tower Hospital. General information of patients such as gender, age, height, body mass, body mass index (BMI) and regular follow-up information after discharge were collected. Related data of thyroid function and adjusted dose of L-T4 were recorded. Single factor variance analysis and t -test were used to analyze the predictors that had significant correlation with the initial dose of L-T4. The prediction model of L-T4 initial dose was established by linear regression analysis, and was verified by prospective experiments. RESULTS: The initial dose of L-T4 in DTC post-surgery patients were significantly correlated with age ($P=0.01, F=3.993$), body weight ($P<0.001, F=6.910$) and BMI ($P<0.001, F=7.698$). Linear regression analysis showed that prediction model of initial dose of L-T4 was $L-T4(\mu\text{g}/\text{kg})=2.971-0.033\times\text{BMI}-0.005\times\text{age}$. DTC post-operative patients were given L-T4 empirically, and only 16% (16/100) of the patients met the criteria at the first follow-up of thyroid function. In the validation test, L-T4 was given at the initial dose calculated by the prediction model, and 63.7% (44/69) of the patients reached the standard at the first follow-up. CONCLUSIONS: The established prediction model of L-T4 initial dose after DTC surgery has a certain practicality.

KEYWORDS Differentiated thyroid cancer; Levothyroxine; Initial dose; Prediction model

近年来,分化型甲状腺癌(Differentiated thyroid cancer, DTC)的发病率增长迅速^[1-3], DTC的最主要治疗方法是手术治疗、术后碘消融治疗和促甲状腺激素(TSH)

抑制治疗^[4]。大量研究表明,血清TSH的抑制水平高低与DTC的复发、转移密切相关^[5-6]。

为预防DTC的复发,国内外指南^[7-8]推荐术后TSH抑制治疗首选左甲状腺素(L-T4),但对DTC术后L-T4的初始剂量并没有统一的意见。对于DTC患者, DTC术后L-T4初始剂量过大时,患者会有甲状腺功能亢进症状,表现为心慌、出汗、怕热等不适,同时还会增加患者

△基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(No.BK2016041040)

*药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:025-68182222-40130。E-mail: lilintongvip@163.com

#通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:025-68182222-40130。E-mail: 6221230@sina.com

心律失常、骨质疏松的风险^[9];初始剂量不足时,患者达不到TSH抑制治疗的效果,会增加DTC复发的风险,同时可能出现甲状腺功能减退的症状,表现为乏力、嗜睡、体质量增加、血脂异常等^[10-11]。不论L-T4初始剂量过大或不足,均会给患者带来不适,并增加药品不良反应及DTC复发风险。所以尽快确定DTC术后患者L-T4的初始剂量是非常有必要的。

有研究表明,许多因素会影响DTC患者L-T4的剂量,如:TSH控制目标、体质量、性别、年龄、雌激素的使用、药物的吸收情况等^[12-15]。目前对L-T4初始剂量的预测因子并没有统一的定论,但有研究建议用体质量来计算L-T4初始剂量更准确^[16];还有一些研究建议用体表面积(Body surface area, BSA)和体质量指数(Body mass index, BMI)能更精确地预测L-T4的初始剂量^[17-18]。本研究的目的是寻找与L-T4的剂量相关性更强的预测因子,最终构建一个可以预测DTC患者术后L-T4初始剂量的模型,以提高预测L-T4初始剂量的准确性,缩短术后TSH达标时间,提高患者生活质量。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年3月—2016年6月于南京鼓楼医院行甲状腺全切除术,且术后病理证实为DTC的患者。排除标准:①年龄小于18周岁;②术后一年内妊娠;③合并严重心、肾功能不全及合并其他恶性肿瘤的患者。

1.2 研究设计

1.2.1 基线资料 患者住院期间记录患者基本信息,包括年龄、性别、身高、体质量、既往史、家族史、文化程度等。术前,由临床药师对DTC患者进行用药教育,告知患者L-T4需每天早餐前30~60 min空腹服用。若同时服用钙剂、铁剂、维生素等,需与L-T4间隔4 h以上服用。患者从术后第1天开始服用L-T4,所有患者L-T4的初始剂量均为150 $\mu\text{g}/\text{d}$,每天早餐前30 min服用,并且均使用同一种左甲状腺素钠片(商品名:雷替斯,德国Berlin-Chemie AG公司,批准文号:H20110178,规格:100 μg)。

1.2.2 随访资料 患者出院后,告知患者每4~6周回院甲状腺乳腺外科门诊复查甲状腺功能,临床药师记录患者每次随访结果,医师根据TSH结果调整L-T4剂量,直至甲状腺功能达标。TSH <0.1 mU/L,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)在正常范围即为达标(FT3正常范围3.1~6.8 pmol/L,FT4正常范围12~22 pmol/L)。所有实验室检查均在南京鼓楼医院核医学检验中心完成。

1.2.3 甲状腺功能达标后资料 患者甲状腺功能达标后,临床药师记录患者达标时L-T4用药剂量及TSH。

1.3 数据分析

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析,预测各因子即年龄、体质量、BMI与L-T4剂量的相关性;采用

单因素方差分析,性别与L-T4剂量的相关性采用 t 检验,并对这些预测因子采用多元Logistic分析,找出影响最为显著的最佳预测因子。将患者的年龄、体质量、BMI等数据按由小到大平均分为四等份,采用单因素方差分析比较每等分患者L-T4平均剂量和TSH均值差异。初次随访后,采用独立样本 T 检验分析比较超剂量患者(TSH <0.1 mU/L,同时FT3、FT4超出正常上限者为超剂量)与未超剂量患者的体质量差异。运用线性回归分析建立预测L-T4最佳初始剂量的模型。结果均以 $\bar{x} \pm s$ 的形式给出, $P < 0.05$ 表示差异有统计意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

入选患者128例,随访中4例患者因在术后1年内妊娠退出研究,14例患者失访,10例患者随访结束时甲状腺功能未达到抑制治疗标准(主要原因有不规律随访、服用其他影响L-T4吸收代谢的药物等)。最终入组患者100例,其中86例女性、14例男性;96例为甲状腺乳头状癌,4例为甲状腺滤泡状癌;文化程度大专及以上学历的45例、初中及以上40例、小学及以下15例;5例有甲状腺癌家族史,13例有既往甲状腺疾病史;平均年龄(45.58 \pm 12.9)岁(21~76岁);平均体质量(63.09 \pm 11.45) kg(42.5~100 kg);平均身高(1.63 \pm 0.06) m(1.50~1.85 m);平均BMI(23.68 \pm 3.40) kg/m²(17.46~33.3 kg/m²);达标后L-T4平均剂量(1.97 \pm 0.27) $\mu\text{g}/\text{kg}$;平均随访时间(198.2 \pm 77.4) d(120~510 d)。

2.2 L-T4剂量预测因子

单因素方差分析显示,L-T4剂量与患者年龄($P=0.01$, $F=3.993$)、体质量($P < 0.001$, $F=6.910$)和BMI($P < 0.001$, $F=7.698$)均有显著相关性。独立样本 t 检验显示,L-T4剂量与性别没有显著相关性($t=1.603$, $P=0.112$)。随着年龄和体质量的生长,患者每kg体质量需要的L-T4剂量减少,多元Logistic分析中发现,L-T4剂量与患者年龄($\chi^2=52.7$, $P=0.02$)和BMI($\chi^2=52.7$, $P=0.08$)显著相关。独立样本 t 检验及卡方分析显示身高、家族史、文化程度等对L-T4剂量均无显著影响。

按年龄、体质量、BMI四等分分组的组内分析结果显示,各组患者L-T4平均剂量差异有统计学意义,TSH均值差异无统计学意义。不同分组患者的L-T4平均剂量结果见图1、图2、图3,L-T4平均剂量差异结果见表1,TSH均值差异结果见表2。

2.3 初次随访情况

患者初次随访时,100例患者中仅有16例患者达标(达标比例16%),有79例患者超剂量(超剂量比例79%),5例患者剂量不足(剂量不足比例5%)。独立样本 t 检验结果显示,超剂量患者的体质量明显小于未超剂量患者($P < 0.001$),分别为(59.85 \pm 8.87) kg、(75.24 \pm 12.07) kg,表明经验性给药对于体质量较轻的患者更容易造成L-T4超剂量。

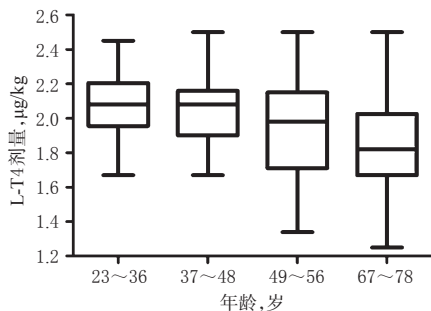


图1 不同年龄分组患者的L-T4平均剂量结果

Fig 1 Average dose of L-T4 in different age groups

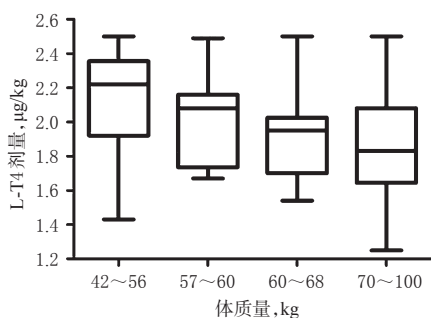


图2 不同体质量分组患者的L-T4平均剂量结果

Fig 2 Average dose of L-T4 in different body weight groups

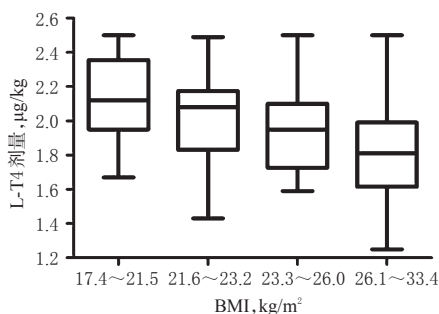


图3 不同BMI分组患者的L-T4平均剂量结果

Fig 3 Average dose of L-T4 in different BMI groups

表1 不同分组患者的L-T4平均剂量结果比较

Tab 1 Comparison of average dose of L-T4 among different groups

项目	第1四分位数组	第2四分位数组	第3四分位数组	第4四分位数组	F	P
年龄-剂量(µg/kg)	2.079	2.024	1.948	1.838	3.993	0.010
体质量-剂量(µg/kg)	2.139	2.008	1.910	1.832	6.910	<0.001
BMI-剂量(µg/kg)	2.138	2.013	1.932	1.804	7.968	<0.001

表2 不同分组患者的TSH均值结果比较

Tab 2 Comparison of average value of TSH among different groups

项目	第1四分位数组	第2四分位数组	第3四分位数组	第4四分位数组	F	P
年龄-TSH(mU/L)	0.081	0.093	0.080	0.071	0.331	0.803
体质量-TSH(mU/L)	0.063	0.099	0.072	0.082	1.261	0.292
BMI-TSH(mU/L)	0.078	0.084	0.064	0.100	0.928	0.431

2.4 L-T4初始剂量预测模型

多元Logistic分析显示,L-T4初始剂量与患者年龄和BMI显著相关,通过线性回归分析得出L-T4初始剂量预测模型为:

$$L-T4(\mu g/kg) = 2.971 - 0.033 \times BMI - 0.005 \times \text{年龄} \\ (r=0.54, F=18.38, P<0.001)$$

该回归方程显示,单位体质量的L-T4初始剂量与BMI和年龄呈负相关,随着BMI和年龄增加,单位体质量的L-T4初始剂量反而降低。

2.5 验证试验

另外选取南京鼓楼医院甲状腺乳腺外科行甲状腺切除术的DTC患者69例,术后第1天开始按预测模型计算的L-T4初始剂量进行干预。结果,初次随访时患者达标比例为63.7%(44/69),表明该预测模型能显著提高患者术后的达标比例。比较达标患者与未达标患者的体质量、性别、年龄发现,体质量($P=0.162$)、性别($P=0.353$)和年龄($P=0.05$)差异均无统计学意义。但是,达标患者的平均年龄 $[(43.96 \pm 13.39)$ 岁]小于未达标患者的平均年龄 $[(49.03 \pm 11.11)$ 岁],由此可以看出该预测模型对年龄偏大患者的准确度可能低于年轻患者,这可能与年龄增长,脂肪比例增加,影响L-T4剂量的因素增多有关。

3 讨论

本研究的结果表明,经验性的给药方法并不能准确预测DTC术后L-T4的初始剂量,医师按经验性给予DTC术后患者L-T4,患者初次随访时达标比例仅有16%,而有79%的患者表现出L-T4超剂量现象。Mistry D等^[9]在对良性甲状腺结节术后患者的研究中,比较了基于体质量法和经验性给药方法的准确性,发现基于体质量法仅有25%的患者初次随访即达标,经验性给药方法仅有21%的患者初次随访达标,表明基于体质量或经验性给药方法并不能很好地预测L-T4实际需要的剂量。同时,本研究发现,经验性给药使大部分患者给药剂量过多。虽然DTC术后患者TSH抑制治疗需要L-T4来抑制TSH,使TSH处于较低的水平,从而达到抑制肿瘤细胞生长的效果,但过度的抑制治疗并不能使患者额外获利,相反,这却增加了患者发生药品不良反应的风险,尤其对于老年患者以及绝经后妇女。很多研究也表明,TSH过度抑制治疗有许多潜在的风险,如对组织和器官的影响,最终可导致心律失常、骨质疏松等^[20]。

本研究显示,性别对L-T4剂量没有显著影响,但男性的平均剂量明显小于女性的平均剂量(L-T4剂量分别为1.86、1.99 µg/kg)。这是因为雌激素会影响甲状腺激素的代谢与吸收,从而使女性患者需要的L-T4初始剂量增加。而本研究并没有得出这一结论,这可能是由于男性患者样本数不足,以至于不能观察到性别的影响。这需要更大样本量的后续研究来证实。

本研究观察到BMI与L-T4剂量显著相关,且随着BMI的增大,患者单位体质量所需要的L-T4剂量明显减少。这一结果也支持BMI较大的患者更容易出现L-T4超剂量给药,而BMI正常的患者更容易出现L-T4剂量不足的结论。这很可能是因为脂肪组织只是用来储存能量,而对L-T4剂量影响微弱,因为脂肪组织并不代谢药物^[21],根据这一结果可以进一步猜测,基于体质量法计算L-T4剂量时,超体质量患者更容易出现L-T4超剂量现象。这同样也可以解释为什么老年患者所需要的剂量减少,也是由于老年患者的脂肪比例增加造成的。也有学者认为老年患者的代谢和清除能力减弱,对L-T4的代谢和清除能力减弱,从而导致老年患者需要的剂量减少^[13]。同时,老年患者2型脱碘酶的活性降低,对甲状腺激素的代谢减慢,这同样也会导致老年患者需要的L-T4剂量减少。这表明老年患者术后L-T4剂量的影响因素较多,本研究也观察到老年患者的L-T4剂量更难预测。

随着DTC在老年患者的发生率越来越高,年龄作为L-T4剂量的预测因子也一直在学者们的讨论之中^[14]。对原发性甲减的研究中发现,随着年龄的增长,患者需要的L-T4剂量也随之减少^[19]。一项比较男性患者、女性绝经后和绝经前患者的研究发现,年龄为影响L-T4剂量的独立因素,而不是患者的性别、体质量变化或激素水平变化等因素^[12]。同样,本研究也发现,年龄是L-T4剂量的独立预测因子。多元回归分析中,年龄仍然是具有显著影响的预测因子。有研究表明,老年患者机体对甲状腺激素水平变化的反应性减弱^[22]。而且,TSH抑制治疗与心律失常的发生有关,尤其对于老年患者,心律失常的发生率更高^[23],危害也更大。所以,在关注老年患者L-T4剂量调整问题的同时,也要密切观察心率失常等问题的发生。

病理诊断也是影响L-T4剂量的重要原因,恶性甲状腺癌患者的L-T4初始剂量明显高于甲状腺结节患者的术后初始剂量^[24]。在本研究中,DTC术后患者,L-T4平均剂量为 $(1.97 \pm 0.27) \mu\text{g}/\text{kg}$,明显高于良性甲状腺结节全切术后的患者剂量 $(1.4 \sim 1.6 \mu\text{g}/\text{kg})$ ^[13],这主要是因为术后TSH抑制治疗需要更高剂量的L-T4,才可将TSH抑制到更低的水平。同时,残存的甲状腺组织可以继续产生甲状腺激素,对术后替代的L-T4剂量产生直接的影响,本研究中患者全部行甲状腺癌根治术,切除了肉眼可见的全部甲状腺及峡部组织,因此可以排除残存甲状腺组织对结果的影响。

验证试验结果表明,使用该预测模型计算的L-T4初始剂量可以使63.7%的患者在初次随访后即达标,大大减少了患者的来院复诊次数,减轻了患者因L-T4过量带来的药品不良反应,同时减少了剂量不足带来的复发风险。但本研究仍有不足之处,本研究的患者BMI仅适用于 $17.46 \sim 33.30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 范围内,因为没有纳入超出这一范

围的样本数据,这可能会限制该预测模型的使用。

参考文献

- [1] LIM H, DEVESA SS, SOSA JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(13):1338-1348.
- [2] KITAHARA CM, SOSA JA. The changing incidence of thyroid cancer[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2016, 12(11):646-653.
- [3] 周峰, 吴春晓, 郑莹, 等. 1981—2010年上海市市区甲状腺癌的发病趋势[J]. *环境与职业医学*, 2015, 32(11):997-1002.
- [4] SCHMIDBAUER B, MENHART K, HELLWIG D, et al. Differentiated thyroid cancer-treatment: state of the art[J]. *Int J Mol Sci*, 2017. DOI:10.3390/ijms18061292.
- [5] HOVENS GC, STOKKEL MP, KIEVIT J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2610-2615.
- [6] DAVIS PJ, HERCBERGS A, LUIDENS MK, et al. Recurrence of differentiated thyroid carcinoma during full TSH suppression: is the tumor now thyroid hormone dependent?[J]. *Hormones & Cancer*, 2015, 6(1):7-12.
- [7] 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]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2):96-115.
- [8] American Thyroid Association. 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*[S]. 2016-05-09.
- [9] DO CAO C, WEMEAU JL. Risk-benefit ratio for TSH-suppressive levothyroxine therapy in differentiated thyroid cancer[J]. *Ann Endocrinol*, 2015. DOI: 10.1016/S0003-4266(16)30014-2.
- [10] DUNTAS LH. Thyroid disease and lipids[J]. *Thyroid*, 2002, 12(4):287-293.
- [11] BIONDI B, COOPER DS. The clinical significance of sub-clinical thyroid dysfunction[J]. *Endocrine Reviews*, 2008, 29(1):76-131.
- [12] DEVDHAR M, DROOGER R, PEHLIVANOVA M, et al. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age[J]. *Thyroid*, 2011, 21(8):821-827.
- [13] BAEHR KM, LYDEN E, TREUDE K, et al. Levothyroxine dose following thyroidectomy is affected by more than just body weight[J]. *The Laryngoscope*, 2012, 122(4):834-838.
- [14] JONKLAAS J. Sex and age differences in levothyroxine dosage requirement[J]. *Endocrine Practice*, 2010, 16(1):

甲磺酸奥希替尼不良反应文献分析[△]

王华玉^{1*}, 杜 芑¹, 刘 乐², 尹永强³, 姜文华⁴, 王荣环^{1#} (1.天津医科大学第二医院药学部, 天津 300211; 2.天津医科大学第二医院保健医疗部/老年病科, 天津 300211; 3.天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 4.天津医科大学第二医院放射治疗科, 天津 300211)

中图分类号 R734.2;R453;R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0391-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.22

摘要 目的:分析甲磺酸奥希替尼不良反应(ADR)的临床表现和特点,为其临床安全用药提供参考。方法:计算机检索自建库起至2018年8月PubMed、万方数据、中国知网和维普网上收录的甲磺酸奥希替尼ADR的案例报道,对案例中患者年龄、性别、国籍,甲磺酸奥希替尼的用法用量,ADR发生的时间分布、临床表现、治疗措施及转归情况进行回顾性分析。结果:共纳入案例报道20篇,合计21例患者。患者年龄32~82岁,其中57~79岁患者所占比例最大(80.9%);女性(14例)多于男性;患者来自5个国家,其中日本最多(13例,61.9%)。1例患者用量为160 mg/d,其余均为80 mg/d的常规推荐剂量;用药3个月内出现ADR的例数最多(16例,76.2%),尚无用药12个月以上发生ADR的报道;ADR累及器官/系统以呼吸系统(11例次,45.8%)和消化系统(6例次,25.0%)为主,此外还包括心血管系统、血液系统、全身性反应、皮肤和眼部。在21例患者中,3例较轻微而继续以原剂量和频次给药;1例患者出现间质性肺炎,调整用药频次为隔日1次并给予对症治疗后症状减轻;剩余17例通过停药及对症治疗后症状减轻,但其中2例因肿瘤进展死亡。结论:临床应用甲磺酸奥希替尼前3个月应特别注意ADR的发生,尤其应注意呼吸、消化系统的ADR。

关键词 甲磺酸奥希替尼;不良反应;文献分析

71-79.

[15] 刘威,黎颖然,邓建伟,等.积极心理干预药学服务对甲状腺癌术后患者用药依从性及促甲状腺激素的影响[J].中国药房,2015,26(5):686-688.

[16] SANTINI F, PINCHERA A, MARSILI A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1): 124-127.

[17] SUKUMAR R, AGARWAL A, GUPTA S, et al. Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subjects undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders[J]. *World J Surg*, 2010, 34(3):527-531.

[18] OJOMO KA, SCHNEIDER DF, REIHER AE, et al. Using body mass index to predict optimal thyroid dosing after thyroidectomy[J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(3): 454-460.

[19] MISTRY D, ATKIN S, ATKINSON H, et al. Predicting thyroxine requirements following total thyroidectomy[J]. *Clinical Endocrinology*, 2011, 74(3):384-387.

[20] WANG LY, SMITH AW, PALMER FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2015, 25(3):300-307.

[21] SEVERI S, MALAVOLTI M, BATTISTINI N, et al. Some applications of indirect calorimetry to sports medicine[J]. *Acta Diabetologica*, 2001, 38(1):23-26.

[22] MOREIRA DG, MARASSI MP, CORREA DA COSTA VM, et al. Effects of ageing and pharmacological hypothyroidism on pituitary-thyroid axis of dutch-miranda and wistar rats[J]. *Experimental Gerontology*, 2005, 40(4): 330-334.

[23] ABONOWARA A, QURAIISHI A, SAPP JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer[J]. *Clin Invest Med*, 2012, 35(3):E152-E156.

[24] 李二乐,拓明祥,田青.良性甲状腺结节切除术后口服左旋甲状腺素片效果的随访研究[J].延安大学学报(医学科学版),2018,16(2):35-38.

(收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-12-18)

(编辑:邹丽娟)

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话:023-67893732 邮编:401520

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81702098);天津市科技计划项目(No.14JCQNJC13700)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:022-88329039。E-mail:wanguayu001@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:022-88329416。E-mail:wrh1964@126.com