甲状腺疾病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议

中华医学会检验分会 卫生部临床检验中心
中华检验医学杂志编辑委员会

为了在甲状腺疾病的诊断和治疗中科学、合理地应用实验室检测项目,中华医学会检验分会、卫生部临床检验中心和中华检验医学杂志编辑委员会共同决定制定甲状腺疾病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议,并委托中华医学会检验分会的临床疾病实验室检测项目应用建议编写组负责起草制定。本建议编写时参考了美国临床生化学会的甲状腺疾病实验室诊断指南(Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease)。本建议在制定过程中,通过多种方式广泛征求临床甲状腺病学专家和检验医学工作者的意见,作为修改的一个重要参考依据。本建议最后经中华医学会检验分会和卫生部临床检验中心组织专家进行讨论修改后,由中华医学会检验分会、卫生部临床检验中心和中华检验医学杂志编辑委员会共同发布。

由于医学科学技术发展迅速,本建议应适时修订,以适应医学发展和临床应用的需要。

本建议分为甲状腺疾病诊治中常用的实验室检测项目和实验室检测项目在常见甲状腺疾病中的应用两部分。

一、甲状腺疾病诊治中常用的实验室检测项目

甲状腺疾病是一组较常见的内分泌疾病,可按甲状腺的功能状态、病因和病理的不同进行分类。常见的甲状腺疾病包括:甲状腺功能亢进症(甲亢)、甲状腺功能减退症(甲减)和甲状腺炎、非毒性弥漫性和结节性甲状腺肿及甲状腺肿瘤。临床上对于甲状腺疾病常用的实验室检查包括:(1)血中甲状腺激素检测,包括检测血中总甲状腺激素、游离甲状腺激素以及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。(2)甲状腺相关自身抗体和甲状腺

蛋白检测:包括检测血中甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAb)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)、TSH受体抗体(TSH receptor antibodies, TRAb)等。(3)与甲状腺素结合的血浆蛋白检测:甲状腺素结合球蛋白(thyroxine binding globulin, TBG)等。(4)评估饮食摄入碘含量:尿碘检测。(5)甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)的相关标志物检测:降钙素(calcitonin, CT)等。(6)甲状腺组织学及形态学检测:包括甲状腺细针穿刺(fine needle aspiration, FNA)和细胞学检查。

(一) 甲状腺激素检测

1. 总甲状腺素(TT4)和总三碘甲状腺原氨酸(TT3):3,5,3',5'-四碘甲状腺原氨酸(即甲状腺素,thyroxine, T4)是甲状腺腺体分泌的主要激素,血液中的T4完全来源于甲状腺的分泌。血液中3,3',5-三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)约有20%来自甲状腺组织,其余多由T4在外周组织脱碘形成。TT4检测可用于甲亢、原发性和继发性甲减的诊断和疗效监测。TT3检测是早期诊断甲亢和监测甲亢复发的重要指标。

分析前因素:一般情况下血液标本中的甲状腺激素不论贮存在室温、还是冰箱或低温冷冻均比较稳定。有研究报道血清T4在-4℃可稳定数月,在-10℃可稳定数年^[1-2]。一般而言,溶血、脂血、黄疸都不会对免疫分析产生明显干扰。

妊娠期间TT3和TT4的参考范围应上移约1.5倍^[3-5]。受血清TBG浓度的影响,使用雌激素时,TT4水平增高;大剂量使用糖皮质激素时TT3水平下降^[6]。

分析中因素:目前临床上使用的竞争性免疫方法检测血清TT4和TT3的浓度,主要是以酶-底物、免疫荧光和化学发光等技术作为检测方法^[7]。检

DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 1009-9158. 2012. 06. 002

基金项目:国家临床重点专科建设项目资助课题

通信作者:潘柏申(200032 上海,复旦大学附属中山医院检验科),电子邮箱:pan. baishen@zs-hospital. sh. cn

测过程中必须使用抑制剂(置换物或阻断物),如 8-苯胺-1-萘磺酸或水杨酸。这些抑制剂将结合的激素从甲状腺激素结合蛋白中置换出来,再与标记抗体相结合。有的检测方法可能会受甲状腺激素自身抗体的干扰。由于血液中 TT3 浓度只是 TT4 的 1/10, TT3 的测定对于检测技术要求更高^[8]。

TT3 建议参考范围:1.2 ~ 2.7 nmol/L (8 ~ 18 ng/L); TT4 建议参考范围:58 ~ 160 nmol/L (450 ~ 1260 ng/L)。

建议 1 血清 TT4 和 TT3 的检测:

血清 TT4 和 TT3 浓度异常有时是由于 TBG 及其他甲状腺激素结合蛋白的异常所致,而不一定是甲状腺功能紊乱。当 TBG 浓度异常时,应选用游离 T4 (FT4) 检测而非 TT4 检测。但是当 TBG 亲和力改变或出现异常的 T4 结合蛋白时,选用 FT4 检测在诊断上可能也不准确。

当 TSH 与 FT4 和 FT3 的结果不一致时,TT4 和 TT3 是重要的辅助判断依据。

反 T3 (reverse T3, rT3) 与 T3 结构基本相同,仅是 3 个碘原子在 3, 3', 5' 位。rT3 主要来源于 T4, 在外周组织(如肝、肾等)经 5-脱碘酶作用生成。虽然 rT3 与 T3 在化学结构上属异构体,但 T3 是参与机体代谢的重要激素,该过程消耗氧,而 rT3 则几乎无生理活性。rT3 增加, T3 减少,可以降低机体氧和能量的消耗,是机体的一种保护性机制。血清中 T4、T3 和 rT3 维持一定比例,可以反映甲状腺激素在体内代谢情况。因此 rT3 也是反映甲状腺功能的一个指标。

rT3 的临床意义包括:(1)甲亢时血清 rT3 增加,与血清 T4、T3 的变化基本一致。而部分甲亢初期或复发早期仅有 rT3 的升高。(2)甲减时血清 rT3 降低。rT3 是鉴别甲减与非甲状腺疾病功能异常的重要指标之一。(3)非甲状腺疾病,如心肌梗死、肝硬化、糖尿病、尿毒症、脑血管意外和一些癌症患者,血清中 rT3 增加, T3/rT3 比值降低,这一指标对上述疾病程度的判断、疗效观察及预后估计均有重要意义。(4)羊水中 rT3 浓度可作为胎儿成熟的指标。如羊水中 rT3 低下,有助于先天性甲减的宫内诊断。

2. FT4 和游离 T3 (FT3): FT4、FT3 是 T4、T3 的生理活性形式,是甲状腺激素代谢状态的真实反应,比 TT4、TT3 更灵敏,更有临床意义。FT4 水平代表了血清中 T4 代谢活性部分,反映了激素产生(甲状腺分泌、甲状腺外 T4 向 T3 的转化)和激素清除(血

管外转运、代谢)的真实状态。FT4 和 TSH 是诊断原发性甲亢或甲减以及疗效评价的重要指标。

FT3 与 TT3 的关系不如 FT4 与 TT4 那样密切。由于机体可通过增加 T4 向 T3 的转化率以维持血清 FT3 水平,因此 FT3 对于甲亢的诊断价值不如 FT4。但是联合检测 FT3 和 FT4,仍是临床上诊断某些复杂或非典型甲亢、以及罕见甲状腺疾病的重要依据。

分析前因素:临床实验室在 FT4 和 FT3 检测时不宜对本标本进行稀释,因为稀释之后反应不呈线性。

肝素治疗时,可继发诱导脂肪酶活性而增加游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA), FFA 可从 TBG 中置换结合的 T4,从而使 FT4 检测结果假性增高^[9-13];妊娠期血清 TBG 的升高和白蛋白的下降,因检测方法的不同,可导致 FT4 检测结果出现不同方向的偏离^[14-15]。FT3 建议参考范围:3.5 ~ 7.7 pmol/L (2 ~ 5 ng/L); FT4 建议参考范围:9 ~ 23 pmol/L (7 ~ 18 ng/L)。

建议 2 TBG 及其他甲状腺激素结合蛋白的异常是造成分析前或分析中 FT4 结果误差的重要因素。

当出现以下几种情况时,需要通过 TSH-TT4 关系评估甲状腺功能:患者服用某些药物(如苯妥英钠、卡马西平或咪塞米等)将 T4 从 TBG 上置换下来;危急或严重的非甲状腺疾病患者。

建议 3 血清 FT4 和 FT3 检测:

临床实验室在 FT4 和 FT3 检测时不宜对本标本进行稀释,因为稀释之后反应不呈线性。

临床医生尽可能提供各项可能影响 FT4 和 FT3 检测结果的患者信息(如药物、危急病症等),以提高对于 FT4 和 FT3 检测结果判断的准确性。

对于有疑问结果的标本,应该选用不同厂商且稀释和检测方法不同的系统重新检测,以保证检测结果的准确性;如有必要,可送其他实验室检测。

3. TSH: TSH 检测是明确甲状腺功能的重要初筛试验。由于 TSH 与 FT4 相互成对数/反比关系, TSH 在甲状腺疾病中的变化更为敏感和特异,所以 TSH 对于甲减和甲亢的诊断更具价值。临床普遍将 TSH 作为判断甲状腺功能紊乱的首要依据, TSH 检测也适合于早期确立或排除下丘脑-垂体-甲状腺轴功能紊乱的诊断。

分析前因素:大多数厂商推荐的首选检测标本为血清,而不是乙二胺四乙酸 (EDTA) 或肝素抗凝的血浆。血清可在 4 ~ 8 °C 贮存 1 周,如果血清标本

检测延迟超过 1 周, 建议 -20°C 贮存。

血清 TSH 水平有昼夜变化, 夜间达峰值, 最低值见于 10:00 至 16:00, 仅为峰值的 50%^[16-17], 制订参考范围时需要充分考虑上述生理变化。

儿童期^[18]、某些药物的使用(如普萘洛尔)会使 TSH 水平增高; 妊娠最初 3 个月^[14, 19-20]、某些药物的使用(如糖皮质激素、多巴胺、苯妥英钠、卡马西平和咪塞米等)会使得 TSH 水平降低。

分析中因素: TSH 由一类同分异构分子组成, 不同的 TSH 异构体存在于血液以及垂体提取液中。目前常用的单克隆抗体检测 TSH 的免疫方法, 无法检测区分部分甲状腺功能正常个体以及某些垂体异常患者所分泌的生物活性异常的 TSH 异构体。

若检测系统的清洗过程不彻底, 或者携带污染, 有可能会造成 TSH 结果假性增高^[21]。另外, 标本内的部分干扰物质(如嗜异性抗体、人抗鼠抗体), 因其可能在捕获抗体和信号抗体之间形成桥联, 从而导致检测信号增高, 也会导致检测结果的假性偏高^[21-22]。

对于甲状腺功能紊乱患者的治疗, 临床上一般需要监测大约 6~8 周的 TSH 水平变化, 所以要求 TSH 检测方法有相对比较高的批间精密度。临床上鉴别诊断非甲状腺疾病(nonthyroidal illness, NTI)与甲亢有时存在困难, 因为两者的 TSH 水平都低于参考范围, 但甲亢患者的 TSH 值可能更低, 这就对 TSH 检测方法的功能灵敏度要求比较高, 要求能够在 TSH 低值水平区分 NTI 和甲亢。

建议 4 TSH 检测的功能灵敏度是选择 TSH 检测方法最重要的性能标准。

功能灵敏度的测定必须严格遵循相关要求, 采用批间精密度变异系数(coefficient of variation, CV) = 20% 时所确定的数值。

功能灵敏度的测定必须充分考虑到各种有可能影响检测精密度的因素, 如: 基质效应、检测时间、试剂批间差异和标本交叉污染等等。

功能灵敏度的测定必须完全模拟患者标本的临床检测方式, 并采用双盲实验形式。

选择功能灵敏度 ≤ 0.02 mIU/L 的检测方法。

TSH 建议参考范围: $0.4 \sim 4.0$ mIU/L。

TSH 的参考值上限有向低值方向移动的趋势, 这是因为早期制定参考范围的过程中, 挑选的健康志愿者之中可能混杂有部分甲减患者, 并且当时对于健康志愿者所做的抗甲状腺抗体预筛实验的灵敏度和特异性不够高。因此有观点认为: 现在沿用的

早期制定的 TSH 参考范围不太适合, 参考范围有必要调整到 $0.3 \sim 3.0$ mIU/L。

在下丘脑-垂体-甲状腺轴功能正常以及甲状腺状态稳定(如: 近期末接受可能导致甲亢或者甲减的治疗)的两大前提下, TSH 检测是筛查门诊患者轻度(亚临床)甲状腺功能紊乱的首选指标。轻度(亚临床)甲状腺功能紊乱主要表现为 TSH 异常而 FT4 正常。

建议 5 TSH 检测的临床应用:

(1) TSH 检测是判断门诊患者轻度(亚临床)和原发性甲减或甲亢最敏感的筛查试验。

(2) 甲状腺功能正常的大多数(>95%)健康人群的血清 TSH 浓度低于 3.0 mIU/L。

(3) 门诊患者血清 TSH 浓度超过 3.0 mIU/L, 并经 3~4 周后重复检测确认, 很可能处于甲减的早期, 尤其当 TPOAb 为阳性时。

(4) 对于未接受多巴胺治疗的 NTI 住院患者的诊断, 血清 TSH 检测的可靠性优于 FT4。

(5) 单独检测 TSH 不能用于判断继发性甲减, 因为现行的检测方法无法区分有无生物活性的 TSH 同分异构体。

(6) 继发性甲减的特征是血清 TSH 浓度反常的处于正常水平或者轻微升高, 并且对 TRH 反应迟钝。

(7) 当血清 FT4 降低而 TSH 不能相应升高, 应考虑继发性甲减。

(8) 血清 TSH 检测是分娩前和妊娠最初 3 个月的重要筛查试验, 用以检测母亲是否存在轻度(亚临床)甲减。

疾病急性期, 血清 TSH 水平会短暂降低, 并在恢复期上升。当怀疑甲状腺功能紊乱时, TPOAb 检测可能有助于从非甲状腺疾病中鉴别出自身免疫性甲状腺疾病。

建议 6 TSH 结果与 T4 或者 T3 不一致:

TSH 结果与 T4 或者 T3 不一致, 通常是由于技术原因。这些检测误差主要来自于实验室检测误差, 如血清中存在的干扰物质(如嗜异性抗体), 或者是 TSH 的同分异构体或标本的惟一性问题(实验室检查在检测过程中有无错换标本)。

TSH 异常升高, 实验室最好采用甲亢患者(TSH 低值标本)血清作为稀释液, 将标本稀释后再重新检测。

选用不同厂商且检测方法不同的系统, 重新测

定(如有必要,送其他实验室检测)。如果两次结果偏差超过 50%,标本可能含有某种干扰成分。

一旦排除了技术原因,有必要进行生物学试验验证,如:TRH 兴奋试验或者甲状腺激素抑制试验。

在低 TT4 和低 TT3 的情况下,正常低值的 TSH 可能是由于患者长期重病所引起的继发性甲减的结果。

当 TBG 或白蛋白降低时,查 rT3 可能有助于明确原因。

(二) 甲状腺自身抗体检测

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)通过体液或细胞免疫介导的机制,造成细胞损伤和甲状腺功能的改变。涉及 AITD 的自身抗体主要有 3 种:TPOAb、TgAb 和 TRAb。

研究结果表明,甲状腺自身抗体的检测结果很大程度受到所采用方法的影响,主要是特异性问题。

建议 7 甲状腺自身抗体不同检测方法在灵敏度和特异性上存在差异。

甲状腺自身抗体检测结果取决于不同的检测方法。因为各种自身抗体识别甲状腺自身抗原中的多个表位,因此甲状腺自身抗体检测可以识别血清中一组自身抗体分子。检测结果的差异可能是由于试剂制备过程中提取的自身抗原纯度不够;也可能是由于方法学不同(如竞争性或非竞争性免疫分析)以及所用的检测信号不同;还可能是由于使用了不同的二级标准品。

虽然目前已经有 TPOAb 和 TgAb 的国际参比制品,但甲状腺自身抗体检测的标准化尚未完全确立,不同试剂盒所含的二级标准品存在差异。

建议 8 应通过 120 名无任何甲状腺病史的“正常”志愿者的检测而确定甲状腺自身抗体的参考范围。

志愿者的确认标准:男性,年龄 < 30 岁,血清 TSH 水平 0.5 ~ 2.0 mIU/L,无甲状腺肿,无个人或家族甲状腺病史,无非甲状腺自身免疫性疾病(如狼疮或 1 型糖尿病)。

1. TPOAb:TPO 是一种相对分子质量 110 000 的糖蛋白,它是甲状腺激素合成过程中的关键酶。TPOAb 与甲状腺组织免疫性损伤密切相关,TPOAb 参与桥本甲状腺炎和萎缩性甲状腺炎发病中的组织破坏过程,引起临床上甲减症状。TPOAb 的出现通常早于甲状腺功能紊乱。

推荐临床应该采用特异性好、灵敏度高且以天

然或重组人类 TPO 作为抗原的免疫检测技术。

TPOAb 检测结果的阳性率通常取决于所用方法的灵敏度和特异性。在部分健康人群或者非甲状腺自身免疫性疾病的患者中,竞争性免疫方法检测 TPOAb 结果可能为阳性。

建议 9 TPOAb 检测用于:

(1) 自身免疫性甲状腺疾病,此时 TPOAb 是自身免疫性甲状腺疾病的致病因素。

(2) α -干扰素、白细胞介素-2 或锂治疗时,TPOAb 是造成甲减的危险因素。

(3) 胺碘酮治疗时,TPOAb 是造成甲状腺功能紊乱的危险因素。

(4) 唐氏综合征患者中,TPOAb 是造成唐氏综合征患者甲减的危险因素。

(5) TPOAb 是妊娠期间的甲状腺功能紊乱和产后甲状腺炎的危险因素。

(6) TPOAb 是流产和体外受精受孕失败的危险因素。

2. TgAb:Tg 是可溶性高分子(相对分子质量 660 000)糖蛋白。Tg 的免疫结构极为复杂,Tg 制品的特性因提取人体甲状腺组织和纯化的过程不同而存在差异,这是造成 Tg 以及 TgAb 检测难以标准化的首要原因。

TgAb 的检测方法由最初的甲状腺组织切片的免疫荧光法,到被动凝化红细胞凝集法,发展到近期竞争和非竞争性免疫分析法。技术的发展提高了血清 TgAb 检测的灵敏度和特异性,但是检测方法的差异仍使得不同检测方法的定量或定性结果难以一致。

TgAb 的病理作用仍不清楚,通过血清 TgAb 检测判断是否患有甲状腺自身免疫性疾病,尚存在争议。

建议 10 在非肿瘤情况下的 TgAb 检测:

在碘不缺乏地区,一般无须同时申请检测 TPOAb 和 TgAb。因为 TPOAb 阴性而测到 TgAb 的患者很少会出现甲状腺功能紊乱。

在缺碘地区,血清 TgAb 的检测可能有助于在结节性甲状腺肿的患者中查出 AITD。

监测地方性甲状腺肿的碘治疗疗效。

灵敏度高的 TgAb 定量检测是血清 Tg 的一个重要辅助试验,TgAb 定性凝集试验不够灵敏,不足以检测到可能干扰 Tg 检测的低浓度 TgAb。检测分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者的 TgAb 有双重临床用途。首先,血清 TgAb 的灵敏度和特异性对筛查这些癌症患者是十分必要

的;其次, TgAb 可以替代 Tg 作为肿瘤标志物。TgAb 的水平升高往往是 DTC 患者复发的第一个征兆。

建议 11 DTC 的 TgAb 检测:

(1) 在检测 Tg 前, 应该首先检测患者血清中 TgAb 的浓度。因为低水平的 TgAb 可干扰 Tg 检测, 根据所用 Tg 检测方法不同, 结果可能出现不同方向的偏离, 甚至无法检测。

(2) 每份送往实验室进行 Tg 检测的血清标本都应该同时检测 TgAb。

(3) 对所有 TgAb 阳性的 DTC 患者, 都应该用同一厂商的系统检测血清 TgAb, 只有相同系统检测血清 TgAb 值对于评估 DTC 治疗的预后才具有指导意义。

(4) TgAb 的检测方法应该是免疫分析法而不是凝集法, 因为低水平的 TgAb 可干扰大多数检测血清 Tg 的方法。连续监测必须是定量而不是定性的。

(5) 改变 TgAb 检测方法前, 实验室应该通知临床医师并评估所提议的新方法与老方法在数值结果上的相关性。如果两种方法检测结果的差别 (以 CV 表示) > 10%, 则应对患者重新划定基准线。

3. TRAb; TSH 受体 (TSHR) 是以 7 个跨膜结构区与 G 蛋白相连的受体超家族中的一员。经生物学分析或受体分析可检测出 3 种 TRAb: 促甲状腺激素刺激抗体 (TSH stimulating antibodies, TSAb)、TSH 受体阻滞抗体 (TSH receptor blocking antibodies/TSH-stimulating blocking antibodies, TBAb/TSBAb) 和甲状腺生长刺激免疫球蛋白 (thyroid growth-stimulating immunoglobulins, TGI)。

在生物学功能上, TSAb 与 TSHR 胞外结构 N 端相结合, 模拟 TSH 的激活作用; TBAb/TSBAb 与 TSHR 胞外结构 C 端相结合, 阻断 TSH 的激活作用; TGI 的生物活性目前尚不清楚。

由于人体内 TRAb 的高度异质性, 难以研发准确性好的 TRAb 检测方法。目前检测 TRAb 传统上主要有两大类方法: 生物分析法和受体分析法。TRAb 的生物分析是基于 TSHR 活化之后产生的第二信使 cAMP。TRAb 的受体分析是基于 TSH 结合抑制免疫球蛋白, 但受体分析无法区别刺激性和阻断性 TRAb。

目前 TRAb 最新的检测方法是免疫定量检测。免疫检测技术相对于传统方法而言具有灵敏度高和特异性好的优势, 但免疫定量检测同样无法区分 TRAb 的生物学功能。

建议 12 TRAb 检测的临床应用:

(1) TRAb 检测结果阳性提示存在针对 TSH 受体的自身抗体, 但是不能区分该抗体的生物学功能。

(2) 可用于甲亢的病因学诊断。

(3) 长期接受抗甲状腺药物治疗的甲亢患者, TRAb 浓度下降可能提示病情缓解, 但约 25% 的此类患者用 TRAb 判断病情时有误差。

(4) 有助于 Graves 病患者的诊断以及治疗方案的确立。

(5) 有助于判断是否由于 TBAb/TSBAb 引起新生儿一过性甲亢。

(三) Tg 检测

Tg 是甲状腺激素合成的前体蛋白, 反映出甲状腺的大小、甲状腺炎症或损伤程度和 TSH 受体激活的情况。血清 Tg 检测的主要作用是作为诊断 DTC 患者的肿瘤标志物。在先天性甲状腺功能低下患者中, 检测甲状腺球蛋白可以鉴别甲状腺完全缺损、甲状腺发育不全或其他病理情况。诊断口服外源甲状腺激素所致的甲状腺毒症, 其特征为血清 Tg 不增高。

分析前因素: 进行评估时, 应排除由甲状腺肿、吸烟、甲状腺疾病或家族史、出现甲状腺自身抗体 [TgAb 和 (或) TPOAb]、血清 TSH < 0.5 mIU/L 或 > 2.0 mIU/L 等造成的影响。

分析中因素: 目前, 免疫定量检测逐渐取代放免法, 这是因为免疫定量检测方法拥有以下优势: 更短的温育时间、更宽的分析范围、更稳定的标记抗体、以及有效避免放免法所带来的放射危害^[23]。然而, 免疫定量检测方法更容易受到甲状腺自身抗体 (如 TgAb) 的干扰, 从而使血清 Tg 检测结果偏低。除了干扰的问题, 目前免疫定量检测方法还存在未标准化、不同试剂间检测特异性的差异、灵敏度不高、批间精密密度不佳和高浓度标本的“钩状”效应等问题^[23]。

建议 13 Tg 检测方法的功能灵敏度和批间精密密度:

(1) 采用 TSH 类似的方法, 确立 Tg 检测的功能灵敏度和批间精密密度。

(2) 使用敏感度高的 TgAb 免疫分析从而确立不含 TgAb 的人血清库。

(3) 使用低值、中值和高值血清库的靶值。

(4) 由于临床一般需要至少 6 个月时间监测 DTA 患者的 Tg, 因此评价批间精密密度的实验周期至少是 6 个月。

由于晚期肿瘤患者往往有高水平的 Tg, 检测过程中的钩状效应会使结果假性偏低, 因此推荐 Tg 检测以“两步法”取代“一步法”。

Tg 建议参考范围: 3 ~ 40 $\mu\text{g/L}$ (ng/ml)

由于血清 Tg 浓度受到碘摄入的影响, 因此推荐各地实验室确定本地区的参考范围, 而不是简单依赖于厂商确定的参考范围。

建议 14 DTC 血清 Tg 检测:

(1) TgAb 阴性患者: 术前 (甲状腺细针穿刺前或两周后) 血清 Tg 值用于检测肿瘤的 Tg 分泌能力。术后血清 Tg 急速下降, 反映手术成功。甲状腺切除的患者是没有“正常”参考范围的。

(2) TgAb 阳性患者: 通常表现 TSH 激活后血清 Tg 水平变化幅度不明显。连续监测 TgAb (免疫方法) 可以作为替代的肿瘤标志物。

(四) 尿碘检测

由于大多数摄入的碘是从尿液中排出的, 检测尿碘排量可以准确地估计从食品中摄入的碘量, 特别是反映近期摄入的碘量。大多数情况下, 尿碘的检测对评估个体长期摄碘状态毫无帮助, 但它是调查地区性碘摄入量水平的流行病学重要依据之一。短期内, 检测组织和体液中的碘不会在常规临床实验室中起到关键作用。

分析前因素: 24 h 尿液标本难以采集, 可用随机尿液标本并以相对应的尿肌酐含量来调整, 即以碘排量 (μg) / 肌酐 (g) 进行校正计算^[24]。

寒冷地区存在季节差异, 冬季尿碘高; 研究提示尿碘可能存在昼夜差异。

分析中因素: 传统的检测生物标本中碘含量的方法是将有机碘化合物转化为无机碘, 并去除无机碘比色计法潜在的干扰因素 (如硫氰酸盐)^[25]。常规应用主要有两种样品处理方法: 即干、湿灰化法。

(五) CT 检测

成熟 CT (32 个氨基酸) 是 MTC 主要的肿瘤标志物, 应用于 MTC 诊断和治疗监测。

CT 建议参考范围: < 10 ng/L (pg/ml)

虽然目前一般认为所有正常人和 90% 非 MTC 的甲状腺疾病患者 CT 值 < 10 ng/L (pg/ml), 但是随着敏感度更高的 CT 检测新试剂的出现, 可能有必要重新制定 CT 参考范围。

分析前因素: 胰高血糖素、胃肠道激素、去甲肾上腺素也能促进 CT 分泌, 肾功能衰竭、孕妇、白血病亦可使 CT 升高。

分析后因素: MTC 是来自于甲状腺滤泡旁 C 细

胞的恶变, 约占全部甲状腺肿瘤的 5% ~ 8%。大约 75% 表现为散发病例, 25% 为遗传。遗传性 MTC 主要为多发性内分泌腺瘤病 (multiple endocrine neoplasia, MEN) 2A 和 2B 型。

建议 15 血清 CT 检测诊断 MTC 的临床应用:

(1) 不同的检测方法使 CT 的检测结果有所不同, 这可能影响对检测结果的临床解释。

(2) 血清 CT 水平的升高可见于自身免疫性甲状腺病 (桥本甲状腺炎, Graves 病) 的患者。

(3) 甲状腺滤泡旁细胞增生是 MTC 最早出现的组织学变化。在 MTC 的最初阶段 (即出现甲状腺滤泡旁细胞增生时), CT 可以不增高。

(4) 血清 CT 增高超过 10 ng/L (pg/ml) 提示处于 MTC 早期的微小癌阶段。

(5) CT 水平与肿瘤大小呈正相关。

(6) 部分 MTC 术后患者 CT 水平下降缓慢, 因此第一次术后 CT 检测应不早于术后两周。

MEN2 型是一种常染色体显性遗传的家族型疾病, 50% 的家族成员有潜在的 MTC 发病风险。MEN2 型的发病机制是由于错义突变导致的 RET 原癌基因的激活。RET 基因有 21 个外显子, 编码膜酪氨酸激酶受体。这一膜相关受体的特征是在细胞外结构区有类钙黏连蛋白区, 一个紧贴膜外的富半胱氨酸区和一个胞内酪氨酸激酶结构区。国外已将 RET 基因突变检测应用于 MEN2 型的诊断

RET 基因突变可见于 5% ~ 10% 的散发性 MTC 患者, 一些甲状腺乳头癌患者及先天性巨肠病 (RET 基因非活化突变) 患者。RET 基因突变检测是否可用于 MTC 的诊断有待于更多临床试验数据的分析及商品化检测试剂的生产。

(六) FNA 和细胞学检查

FNA 和细胞学检查应用于所有可触及孤立结节或明显结节, 是评估甲状腺结节性质最准确、最经济的方法, 其结果与手术病理结果有 90% 的符合率。相对于甲状腺扫描或超声检查而言, 应首选 FNA 作为甲状腺结节的初始诊断试验。

分析前因素: 建议在 FNA 前停用阿司匹林或其他影响凝血功能的药物数天。穿刺应该尽量做到微创。

分析中因素: 至少从两种不同角度对甲状腺的不同部位进行穿刺, 减低抽样误差。细胞涂片用巴氏染液固定和染色。标本必须立刻固定, 以保持细胞核结构。也可使用快速染色, 如采用 Diff-Quick 法。

建议 16 甲状腺细胞病理学的判读:

甲状腺细胞病理学的判读有一定的难度,与穿刺抽吸的部位、细胞量、涂片和染色的质量等有关。

评估内容包括:是否存在滤泡(微滤泡或者大小不一的滤泡),细胞大小形态(一致或者大小不一),细胞染色特征,组织极性(只针对细胞团),是否存在细胞核沟和(或)空核,是否有核仁,是否存在胶质及其类型(水样并稀薄流动或者黏稠),是否存在淋巴细胞。

可触摸到的甲状腺结节几率随年龄增长而增长,女性较男性更为常见。成年人中,95%的结节是良性的。虽然 21 岁以下的人群良性结节的发病率不高,但是恶性肿瘤的发病率却较高。目前评估甲状腺结节的方法包括:FNA、甲状腺扫描和超声检查,FNA 对于甲状腺结节的诊断更有帮助。

建议 17 FNA 的应用:

(1) 建议对可触及的孤立结节或明显结节进行 FNA,无论结节大小。

(2) 对甲状腺结节的初始诊断试验中,相对于甲状腺扫描或超声检查,FNA 应列为首选方法,超声检查可能有助于临床医师进行 FNA。

(3) TSH 被抑制或甲亢患者在 FNA 前需要进行同位素扫描,但是扫描的结果不能排除 FNA 的必要性。

(4) 相对于“冷”结节而言,同位素扫描发现的“热”结节的恶变可能性小。

(七) 先天性甲减的筛查

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, CH) 是一种由于先天性甲状腺发育障碍,以致不能产生足够的甲状腺素而引起儿童生长发育迟缓、智力发育落后的疾病,又称“呆小症”。

CH 筛查方案应该遵循低成本、易操作的原则。血液标本采自婴儿足跟,一般采用滤纸全血血斑检测作为初次筛查试验。

CH 首选筛查项目因当地碘摄入情况不同而存在差异。

北美国家的筛查计划都首选 TT4 检测,当标本的 TT4 水平较低时(往往低于参考范围下限的第 10 个百分点),加测标本中的 TSH。本方案的优点在于 TT4 不易受到切断脐带后出现的 TSH 迅速增高并持续 24 h 的影响;此外 TT4 有利于查出罕见的继发性甲减。本方案的缺点在于难以制定一个低的 TT4 判断值以使假阳性最小,也难以制定一个略

高于上述低值的判断值以检测出异位甲状腺的 CH 婴儿。

世界上大部分国家都采用 TSH 作为 CH 的首选筛查项目。在缺碘地区,首选 TSH 筛查比 TT4 筛查更有优势,因为婴儿较成人对缺碘更敏感,这些新生儿血斑中高 TSH 的发生率增加,而且 TSH 筛查有助于监测新生儿群体中碘的摄入量。

无论何种方案,建议对新生儿 TT4 和 TSH 检测时,应采用方法和年龄特定的参考范围。

建议 18 早产儿和早出院的新生儿先天性甲减筛查方法的选择:

切断脐带后 TSH 迅速升高并持续 24 h,而早产儿的峰值出现时间及持续时间可能后延,如果在婴儿出生后 24 h 内检测,TSH 结果可能假性升高。

用 TSH 法筛查早产儿时,建议在出生后 2 ~ 4 周再采集第 2 份标本,因为部分早产儿的 TSH 高峰延后,可能是由于早产儿的垂体-甲状腺反馈机制不成熟而引起。

首选 TT4 方法对低体重出生儿或者在出生后 24 h 内进行筛查时具有优势。

足跟穿刺采血的技术是至关重要的,只能采用达到美国实验室标准化研究所 (Clinical Laboratory Standardization Institute, CLSI) 标准的滤纸。血斑标本 TSH 检测的结果可以使用血清单位报告,但由于部分血斑体积被红细胞占据,因此血斑标本直接检测结果需要经过换算。

建议 19 新生儿血斑 TSH 筛查的性能标准:

(1) TSH 检测的功能灵敏度应 ≤ 1.0 mIU/L。

(2) 理想的批间 CV $< 10\%$ 。

(3) 批内质控品的浓度应该覆盖可报告范围,并必须在每个检测批次中都检测质控品。

(4) 至少采用一个其他 TSH 试剂制造商提供的质控物。

(5) 标准品应该是全血。

(6) 标本、标准品和质控品采用相同的滤纸。

(7) 必须参与国家和(或)国际的室间质评计划。

检测滤纸血斑并无诊断价值,只有筛选价值。异常结果必须用常规定量方法确认。确认试验的标本应采自静脉,并同时采集母亲的血样以检查体内是否存在 TBAb/TSBAb。

二、实验室检测项目在常见甲状腺疾病中的应用

(一) Graves 病的实验室检测项目

Graves 病是一种自身免疫性疾病,临床表现为累及包括甲状腺在内的多系统的综合征群,包括高代谢征群、弥漫性甲状腺肿、突眼征、特征性皮炎和甲状腺肢端病等。

实验室检测项目可选择 TSH、FT4、FT3、TT4、TT3、TRAb、TgAb、TPOAb。如患者存在单侧突眼、老年患者疑似甲亢、疑似 T3 型甲亢时,可进行 T3 抑制试验予以明确。但是 T3 抑制试验在老年人和有心血管病患者中应慎用。

(二) 甲减的实验室检测项目

甲减是指组织的甲状腺激素作用不足或缺如的一种病理状态,是由甲状腺激素的合成、分泌或生物效应不足所致的一组疾病。成年人中引起甲减的主要原因包括自身免疫性甲状腺炎、甲状腺放射性碘治疗或甲状腺手术。

实验室检测项目可选择 TSH、FT4、FT3、TT4、TT3、rT3;结合 TRH 兴奋试验可了解病变的部位是在下丘脑、垂体或甲状腺;怀疑是由自身免疫性甲状腺炎引起甲减时,应检测 TgAb 和 TPOAb。

(三) 亚急性甲状腺炎的实验室检测项目

亚急性甲状腺炎发病前通常有上呼吸道感染史,起病急骤,发热伴畏寒乏力等,特征性表现为甲状腺肿伴疼痛和压痛。病理表现为甲状腺滤泡组织结构破坏为肉芽肿组织所替代,伴大量炎症细胞、组织细胞浸润和巨核细胞形成。

实验室检测项目可选择 TSH、FT4、FT3、TgAb、TPOAb。此外疾病早期结合超声检查有助于其他疾病的鉴别。

(四) 桥本甲状腺炎的实验室检测项目

桥本甲状腺炎又名慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是一种自身免疫性疾病。起病隐匿,病程缓慢,表现为甲状腺逐渐肿大,早期可有轻度甲亢症状,进而发展成甲减并逐渐加重。病理以大量淋巴细胞浸润、淋巴滤泡形成为特征。

实验室检测项目可选择 TSH、FT4、FT3、TgAb、TPOAb。FNA 可用于对可疑结节病灶的诊断,典型表现为:淋巴细胞浸润、胶质稀少、上皮细胞呈 Hürthle 细胞样变化。

(五) 甲状腺肿的实验室检测项目

甲状腺肿包括以缺碘导致的甲状腺激素合成不足或先天性甲状腺激素合成相关酶缺陷等原因所致的代偿性甲状腺肿大。

实验室检测项目可选择 TSH、TT4、TT3、尿碘。

如患者同时伴有神经症状,可进行 TRH 兴奋试验与甲亢进行鉴别;如患者甲状腺肿伴结节时,可做 FNA 和甲状腺自身抗体检测与甲状腺肿瘤和甲状腺炎鉴别。

(六) 甲状腺腺瘤的实验室检测项目

甲状腺腺瘤主要有乳头状腺瘤、滤泡性腺瘤和 Hürthle 细胞性腺瘤 3 种病理类型。

实验室检测项目可选择甲状腺激素检测,一般结果均正常(除自主性功能亢进性甲状腺腺瘤),FNA 有助于了解病理类型并与甲状腺癌鉴别。

(七) 甲状腺癌的实验室检测项目

甲状腺癌主要有乳头状癌、滤泡细胞癌、未分化癌和髓样癌 4 种病理类型。

实验室检测项目可选择甲状腺激素检测,一般结果均正常。Tg 检测可了解甲状腺癌的分泌能力,可作为分化良好的甲状腺癌术后随访的肿瘤标志物;CT 检测可辅助 MTC 的早期诊断及术后复发监测。FNA 有助于诊断和了解病理类型。

三、实验室与临床医师交流的重要性

临床医师需要有高质量的实验室支持,才能对甲状腺疾病患者做出准确的诊断和进行成本效益管理。诊断准确性和成本效益之间往往存在矛盾。实验室检测不仅要满足大多数患者的需要,还要满足那些不寻常甲状腺疾病的少数患者的需要,这些对现有甲状腺检测项目的检测准确性提出了挑战。

临床医师依靠实验室提供准确的检测结果,协助调查不一致的检测结果,无论这些检测是在本地或其他参比实验室进行。尤其重要的是:实验室应提供药物相互作用资料、参考范围、功能灵敏度和检测范围以及影响所用方法检测结果的干扰因素。实验室应避免频繁或未经宣布的改变检测方法,在改变检测方法前,实验室需要与临床医师紧密配合共同制定临床验证数据,并向临床医师提供新老方法之间的转换系数。

建议 20 可导致严重错误的误判:

(1) 当临床医师或检验工作者未意识到检测方法的局限性时,可能导致严重的医疗失误。

(2) 由于家族性白蛋白异常高甲状腺素血症、甲状腺自身抗体或甲状腺激素抵抗,报告了高水平的甲状腺素,因此实行了不恰当的甲状腺切除术。

(3) 对虚弱的 NTI 老年患者漏诊了 T3 型甲亢。

(4) 由于 NTI 或药物的干扰,导致异常的甲状腺项目检测结果,将住院患者按甲减或甲亢进行了

不恰当的治疗。

(5) 由于检测的是无生物活性的 TSH 异构体, 将有免疫活性的 TSH 水平报告为正常, 漏诊了中枢性甲减。

(6) 由于 TgAb 的干扰或由于“钩状”效应, 血清 Tg 误认为降低或未检出, 以致未能识别甲状腺癌患者的复发和转移。

(7) TgAb 干扰放免法检测 Tg, 使血清 Tg 假性升高, 导致对 DTC 进行了不恰当的治疗。

(8) 未能认识到患有 Graves 病的母亲服用的抗甲状腺药物可通过胎盘, 从而掩盖了新生儿甲状腺毒症。

志谢 沈立松、邹雄、吴健民、张捷、郝晓柯、沈茜、杨振华等专家审阅本建议并提出宝贵意见

(赵卫国 高鑫 潘柏申 执笔)

参 考 文 献

[1] Oddie TH, Klein AH, Foley TP, et al. Variation in values for iodothyronine hormones, thyrotropin and thyroxine-binding globulin in normal umbilical-cord serum with season and duration of storage. *Clin Chem*, 1979, 25:1251-1253.

[2] Koliakos G, Gaitatzi M, Grammatikos P. Stability of serum TSH concentratin after non refrigerated storage. *Minerva Endocrinol*, 1999, 24:113-115.

[3] Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol*, 1982, 101:531-537.

[4] Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variation in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77:1078-1083.

[5] Nøhr SB, Jørgensen A, Pedersen KM, et al. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency; is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85:3191-3198.

[6] Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol*, 1989, 121:95-100.

[7] Nelson JC, Wilcox RB. Analytical performance of free and total thyroxine assays. *Clin Chem*, 1996, 42:146-154.

[8] Karapitta CD, Sotiroidis TG, Papadimitriou A, et al. Homogeneous enzyme immunoassay for triiodothyronine in serum. *Clin Chem*, 2001, 47:569-574.

[9] Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, et al. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65:1259-1264.

[10] Sapin R, Schliener JL, Kaltenbach G, et al. Determination of

free triiodothyronine by six different methods in patients with non-thyroidal illness and in patients treated with amiodarone. *Ann Clin Biochem*, 1995, 32:314-324.

[11] Docter R, van Toor H, Krenning EP, et al. Free thyroxine assessed with three assays in sera of patients with nonthyroidal illness and of subjects with abnormal concentrations of thyroxine-binding proteins. *Clin Chem*, 1993, 39:1668-1674.

[12] Liewendahl K, Tikanoja S, Mahonen H, et al. Concentrations of iodothyronines in serum of patients with chronic renal failure and other nonthyroidal illnesses; role of free fatty acids. *Clin Chem*, 1987, 33:1382-1386.

[13] Sapin R, Schlienger JL, Gasser F, et al. Internethod discordant free thyroxine measurements in bone marrow-transplanted patients. *Clin Chem*, 2000, 46:418-422.

[14] Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrinol Rev*, 1997, 18:404-433.

[15] Roti E, Gardini E, Minelli R, et al. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest*, 1991, 14:1-9.

[16] Weeke J, Gundersen HJ. Circadian and 30 minute variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. *Acta Endocrinol*, 1978, 89:659-672.

[17] Brabant G, Prank K, Hoang-Vu C, et al. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72:145-150.

[18] Penny R, Spencer CA, Frasier SD, et al. Thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 56:177-180.

[19] Glinoe D, de Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71:276-287.

[20] Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*, 2001, 38:329-332.

[21] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem*, 1996, 42:141-145.

[22] Laurberg P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid*, 1993, 3:279-283.

[23] Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem*, 1996, 42:164-173.

[24] Vought RL, London WT, Lutwak L, et al. Reliability of estimates of serum inorganic iodine and daily faecal and urinary iodine excretion from single casual specimens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1963, 23:1218-1228.

[25] May W, Wu D, Eastman C, et al. Evaluation of automated urinary iodine methods; problems of interfering substances identified. *Clin Chem*, 1990, 35:865-869.

(收稿日期:2011-11-01)

(本文编辑:唐栋)

作者: [中华医学会检验分会](#), [卫生部临床检验中心](#), [中华检验医学杂志编辑委员会](#)
作者单位:
刊名: [中华检验医学杂志](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [Chinese Journal of Laboratory Medicine](#)
年, 卷(期): 2012, 35(6)

参考文献(25条)

1. [Oddie TH;Klein AH;Foley TP](#) Variation in values for iodothyronine hormones, thyrotropin and thyroxine-binding globulin in normal umbilical-cord serum with season and duration of storage 1979
2. [Koliakos G;Gaitatzi M;Grammaticos P](#) Stability of serum TSH concentratin after non refriferated storage 1999
3. [Weeke J;Dybkjaer L;Granlie K](#) A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy 1982
4. [Pedersen KM;Laurberg P;Iversen E](#) Amelioration of some pregnancy-associated variation in thyroid function by iodine supplementation 1993
5. [Nehr SB;J\(Φ\)rgensen A;Pedersen KM](#) Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency:is iodine supplementation safe 2000
6. [Brabant A;Brabant G;Schuermeyer T](#) The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin 1989
7. [Nelson JC;Wilcox RB](#) Analytical performance of free and total thyroxine assays 1996
8. [Karapitta CD;Sotiroudis TG;Papadimitriou A](#) Homogeneous enzyme immunoassay for triiodothyronine in serum 2001
9. [Mendel CM;Frost PH;Kunitake ST](#) Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma 1987
10. [Sapin R;Schliener JL;Kaltenbach G](#) Determination of free triiodothyronine by six different methods in patients with nonthyroidal illness and in patients treated with amiodarone 1995
11. [Docter R;van Toor H;Krenning EP](#) Free thyroxine assessed with throe assays in sera of patients with nonthyroidal illness and of subjects with abnormal concentrations of thyroxinebinding proteins 1993
12. [Liewendahl K;Tikanoja S;Mahonen H](#) Concentrations of iodothyronines in serum of patients with chronic renal failure and other nonthyroidal illnesses:role of free fatty acids 1987
13. [Sapin R;Schlienger JL;Gasser F](#) Intermethod discordant free thyroxine measurements in bone marrow-transplanted patients 2000
14. [Glinoeer D](#) The regulation of thyroid function in pregnancy:pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology 1997
15. [Roti E;Gardini E;Minelli R](#) Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns 1991
16. [Weeke J;J\(Φ\)rgensen HJ](#) Circadian and 30 minute variations in serum TSH and thyroid hormones in

normal subjects 1978

17. Brabant G;Prank K;Hoang-Vu C Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion 1991
18. Penny R;Spencer CA;Frasier SD Thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children and adolescents 1983
19. Glinoe D;de Nayer P;Bourdoux P Regulation of maternal thyroid function during pregnancy 1990
20. Panesar NS;Li CY;Rogers MS Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women 2001
21. Spencer CA;Takeuchi M;Kazarosyan M Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays 1996
22. Laurberg P Persistem problems with the specificity of immunometric TSH assays 1993
23. Spencer CA;Takeuchi M;Kazarosyan M Current status andperformance goals for serum thyroglobulin assays 1996
24. Vought RL;London WT;Lutwak L Reliability of estimates of serum inorganic iodine and daily faecal and urinary iodine excretion from single casual specimens 1963
25. May W;Wu D;Eastrman C Evaluation of automated urinary iodine methods:problems of interfering substances identified 1990

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyxjy201206002.aspx