

本文引用:张永文,张晓立,梅海云,程艳.甲状腺结节诊疗规范探讨[J].湖南中医药大学学报,2017,37(6):659-663.

甲状腺结节诊疗规范探讨

张永文,张晓立,梅海云,程艳*

(南京中医药大学附属南京市中西医结合医院内分泌科,江苏 南京 210014)

[摘要] 甲状腺结节是内分泌系统的常见病,发现甲状腺结节后需行影像学检查如B超等证实其客观存在,然后结合患者的症状、体征、实验室检查、影像学特点及细胞病理学检查结果以明确甲状腺结节性质,甲状腺结节诊断的关键是良、恶性的鉴别,对指导治疗具有非常重要的意义。良性结节选用手术、左甲状腺素(levothyroxine, L-T4)、¹³¹I、经皮酒精注射及中医中药等治疗,恶性结节可选用手术、¹³¹I、抑制促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)等治疗。

[关键词] 甲状腺结节;甲状腺癌;诊疗规范

[中图分类号] R581

[文献标识码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.06.022

Discussion on Diagnosis and Treatment Standards of Thyroid Nodules

ZHANG Yongwen, ZHANG Xiaoli, MEI Haiyun, CHENG Yan*

(Department of Endocrinology, Combine Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese medicine, Nanjing, Jiangsu 210014, China)

[Abstract] Thyroid nodule is the common disease in the endocrine system, which is confirmed by imageological examination, such as B-ultrasonic examination. The nature of this disease is cleared by patient's symptoms, signs, laboratory examination, imaging characteristics and the nature of the cell pathology examination. The key of diagnosis is to identify the benign and malignant thyroid, which has very important meaning to guide treatment. Benign nodules are treated by surgery, levothyroxine (levothyroxine, L-T4), ¹³¹I, percutaneous ethanol injection and Chinese medicine treatment. Malignant nodules are cured by surgery, ¹³¹I, inhibit thyroid stimulating hormone (thyroid stimulating hormone, TSH). Therefore, it is necessary to discuss and study the thyroid nodule diagnosis standards.

[Keywords] thyroid nodules; thyroid cancer; therapeutic standards

甲状腺结节(thyroid nodules)是内分泌系统常见病及多发病,是指多种原因导致的甲状腺内出现的组织结构异常团块。流行病学研究表明:在碘充足地区,1%男性和5%女性在触诊时可发现甲状腺结节,如行甲状腺B超检查,在随机人群中,甲状腺结节的发现率为19%~67%,甲状腺结节的诊疗关键是排除甲状腺癌,甲状腺癌的患病率约为5%~10%,根据患者性别、放射接触史及地区不同发现率各异^[1-2]。由于甲状腺结节临床发现率较高,有时区别其性质较为困难,故有必要对甲状腺结节诊疗规范进行研究及探讨。

1 病因

甲状腺结节临床常见的病因包括:局灶性甲状

腺炎,甲状腺和甲状旁腺囊肿,甲状腺良性腺瘤,多结节性甲状腺肿,手术和¹³¹I治疗后甲状腺残余组织的增生和瘢痕,单叶甲状腺发育不全引起对侧叶增生等。甲状腺癌临床常表现为甲状腺结节,由于甲状腺结节潜在恶性可能,当临床上发现甲状腺结节时,应结合查体及进一步检查检验以区别结节良、恶性,鉴别结节良恶性有极其重要的临床意义^[3]。引起甲状腺结节的临床常见疾病如下。

1.1 甲状腺炎、甲状腺囊肿及甲状腺腺瘤

甲状腺炎包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎及侵袭性纤维性甲状腺炎等,临床常见,易于鉴别。甲状腺囊肿多呈圆形,囊肿内含液体或血液。甲状腺腺瘤通常为孤立的圆形或椭圆形,有完整的纤维包膜,按其组织学特征可分为乳头

[收稿日期] 2015-12-08

[作者简介] 张永文,男,硕士,副主任医师,研究方向:糖尿病及甲状腺疾病。

[通讯作者] *程艳,女,主管护师, E-mail:651543010@qq.com。

状、滤泡状及 Hurthle 细胞 3 种类型^[4]。

1.2 甲状腺癌

根据起源可将甲状腺癌(thyroid cancer)分为滤泡上皮癌和髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)2 种类型,滤泡上皮癌又可分为乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)及未分化癌(anaplastic carcinomas), PTC 占甲状腺癌的 75%, FTC 占 16%, MTC 占 5%, 未分化癌仅占 3%。PTC 易侵犯淋巴管,故临床常见淋巴结转移;FTC 其恶性程度高于 PTC,可早期通过血道转移至远处组织,以肺部转移最为常见,也可转移至肝和骨等处;MTC 恶性程度较 FTC 为高,易侵蚀腺内淋巴管,扩散至腺体其他部分及局部淋巴结,也可自血行扩散至远处;未分化型甲状腺癌恶性程度高,可分为几个亚型,以小细胞癌和巨细胞癌为最重要,常可迅速侵蚀邻近组织,也可全身广泛转移^[5-6]。

2 临床表现

甲状腺结节表现为甲状腺内的独立病灶,这个病灶可在查体时触及,或仅在甲状腺 B 超检查时发现病灶有别于周围组织。大多数患者早期无任何临床症状,往往通过体检或自身触摸无意中发现,部分患者可有颈部疼痛或出现心悸、多汗、手抖等甲亢症状。甲状腺 B 超未能证实的结节,即使颈部查体可触及,也不应诊断为甲状腺结节。临床未触及的甲状腺结节同可触及的结节一样,具有相同的潜在恶性的风险。临床对于直径>1 cm 的结节应当进一步检查,以排除甲状腺癌可能。对于直径小于 1 cm 的结节,如果患者既往有头颈部放射治疗史、B 超提示癌性征象及有甲状腺癌家族史时也需要进一步检查。甲状腺癌一般为单个结节,质地坚硬,B 超检查为实性结节,与外周组织区分明确。甲状腺癌相关病史有:一级亲属的甲状腺癌史、头颈部放射治疗史,或伴有声带麻痹、声音嘶哑,或迅速增长的结节,骨髓移植放射治疗史、或伴有同侧颈部淋巴结肿大^[7]。

3 实验室和其他检查

3.1 TSH 检查

绝大多数甲状腺结节患者甲状腺功能正常,可同时进行甲状腺核素扫描检查,明确结节是否具有自主功能。如血清 TSH 升高,甲状腺结节潜在恶性风险就会增高,临床需要进一步完善甲状腺自身抗体、甲状腺 B 超及甲状腺细针抽吸细胞学检查。

3.2 甲状腺自身抗体

甲状腺自身抗体包括甲状腺球蛋白抗体(thy-

roglobulin antibody, TGA)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)。自身抗体阳性提示自身免疫性甲状腺疾病,在分化型甲状腺癌中,血清 TGA 测定主要作为血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)测定的辅助检查^[8]。

3.3 甲状腺 B 超及超声弹性成像

甲状腺 B 超是非侵入性检查,是确诊甲状腺结节最经济、最有效及应用最广泛的检查手段。它可以明确结节的结构及体积,定期复查 B 超可动态观察结节变化情况。甲状腺 B 超的癌性征象包括:实体结节的低回声、结节形态及边缘不规则、结节微钙化、纵横比大于 1 及结节内血管增生等。超声弹性成像是根据病变区域与周围正常组织弹性系数不同来评估病变组织的硬度,从而判断病变部分的弹性系数。甲状腺癌弹性系数高于正常甲状腺和良性病变部分,据此鉴别甲状腺结节的良恶性^[9],是预测甲状腺结节潜在恶性的有效手段,临床特异性为 96%~100%,敏感性为 82%~97%。

3.4 甲状腺核素扫描

临床常用的核素是 ¹²³I、¹³¹I、^{99m}TcO₄ 等,根据甲状腺结节摄取核素的多少,分为“冷结节”、“温结节”和“热结节”。由于大多数良性结节和甲状腺癌一样,吸收核素较少,临床表现为“冷结节”或“凉结节”,故其诊断价值不大。仅对于表现为热结节的甲状腺自主功能腺瘤有诊断价值^[8]。

3.5 血清甲状腺球蛋白(Tg)及血清降钙素(calcitonin)

Tg 在许多甲状腺疾病时升高,缺乏特异性和敏感性,不能用于甲状腺结节良、恶性的鉴别诊断,但可用于监测分化型甲状腺癌手术治疗是否彻底或者术后肿瘤是否复发。血清降钙素可以诊断早期甲状腺髓样癌和甲状腺癌细胞增生。

3.6 甲状腺细针抽吸细胞学检查(fine-needle aspiration cytology, FNAC)

FNAC 是诊断甲状腺结节最经济、最准确的方法。在 B 超引导下可提高穿刺成功率, FNAC 与手术病理有 90% 的符合率。参考 Bethesda 系统推荐的甲状腺细胞病理学报告分类^[10], FNAC 有 6 种结果:无法诊断或标本取材不满意(nondiagnostic or unsatisfactory);良性结节(benign);意义不明确的不典型增生或意义不明确的滤泡样增生(atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS);滤泡肿瘤或疑似滤泡肿瘤(follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm, FN/SFN);疑似恶性结节(suspicious for malignancy, SUSP);恶性结节(malignant)。

其中 AUS/FLUS、FN/SFN 及 SUSP 又称为无法明确诊断的细胞学(indeterminate cytology)。滤泡状甲状腺瘤 15%是恶性的,85%是良性的,需要进一步行分子标志物或基因突变检测,或者是诊断性手术治疗,仅靠 FNAC 区分其良恶性是不可能的^[11]。多发甲状腺结节和单发结节一样,都具有相同的潜在恶性风险,如果仅对大的结节进行进一步检查及诊断,往往容易漏诊甲状腺癌。这时 B 超及超声弹性成像检查显得尤为重要, FNAC 应在 B 超引导下并选择具有典型癌性征象的结节进行穿刺。

3.7 分子标记物检测

如经 FNAC 不能确定良恶性的甲状腺结节,可对穿刺标本行分子标记物检测,如 PTC 检测 BRAF、RAS、RET/PTC, FTC 检测 PAX8/PPAR γ 1 等,特别是结合细胞学特征,可以提高术前确诊率,与单用 FNAC 相比,结合细胞学及 BRAF 基因突变可以将术前确诊率从 24%提高至 95%^[11],从而减少了不必要的外科手术治疗,目前美国已有商品化的基因突变面板,但该技术目前国内尚未普及。

4 诊断

对任何年龄发现的甲状腺结节,无论单个或多个,大小、质地如何,颈部有无肿大淋巴结,均应提高警惕,体格检查发现甲状腺结节后需行影像学检查如 B 超证实客观存在,然后结合患者的症状、体征、实验室检查、影像学特点及细胞学检查等结果明确甲状腺结节性质。碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)在人甲状腺癌中浓度增高,并且与肿瘤的恶性程度、肿瘤的淋巴结转移程度有关。血清降钙素的测定及钙滴注兴奋试验、ret 基因突变分析可作为髓样癌的诊断依据,同时作为甲状腺髓样癌家族成员的筛选^[8]。

5 区别甲状腺结节良恶性的原则

甲状腺结节诊断的关键是鉴别其良恶性,对指导治疗具有重要意义。在临床上区别结节为良、恶性,有时相当困难,以下几点可供参考:青年、儿童患者(特别是小于 20 岁)出现的单个结节,结节质地硬且不规则,或结节近期迅速增大,伴有颈部淋巴结肿大,或有压迫症状,特别是儿童期有头颈部放射治疗史,以上均提示甲状腺恶性肿瘤;X 线或 CT 检查如发现气管移位,或甲状腺结节细小点状钙化,提示乳头状癌伴砂样瘤片,带状和环状钙化多为良性肿瘤,较稠密钙化可能为髓样癌;单个甲状腺结节癌的发生率远比多个结节要高,有报告约 10%的单个结节为恶性,临床应结合患者的具体情况进行分析,而后

视情况不同进一步行甲状腺 B 超、甲状腺功能、FNAC 等检查^[12]。如结节坚硬、生长快、不规则,则为恶性征象,应尽快行 B 超及 FNAC 检查,如确诊及早手术切除;质地光滑、可活动、较软的结节,大多为良性;结节伴钙化,癌的可能性小,但髓样癌也会发生钙化;生长迅速的结节通常提示恶性可能性大,但急骤增大伴疼痛的甲状腺肿多为急性甲状腺炎或腺瘤内出血;单个固定、坚硬、无痛性的结节,癌的可能性大,但也有例外;甲状腺结节伴有同侧肿大淋巴结,癌的可能性大;如果足量 L-T4 抑制治疗 2~4 个月,甲状腺结节没有缩小,甚至反而增大者,癌的可能性大;单个“冷结节”,有恶性可能,但不一定是癌,如囊肿性、结节内出血等也可表现为“冷结节”^[13]。

6 甲状腺结节诊疗流程

首先要询问患者病史及仔细查体,病史包括放射治疗史及甲状腺癌家族史,之后测 TSH,如患者 TSH 低于正常,则考虑行 ¹³¹I 扫描,提示功能亢进时,应当评估及治疗甲状腺机能亢进,若无功能,行甲状腺 B 超检查;若 TSH 正常或升高,行甲状腺 B 超检查,发现甲状腺结节,在 B 超引导下行 FNAC 检查,甲状腺 B 超未见结节,如 TSH 正常,不必行 FNAC 检查, TSH 如升高,应评估及治疗甲状腺机能减退。FNAC 结果为良性时,建议随诊;FNAC 为意义不明确的不典型增生或意义不明确的滤泡样增生,考虑滤泡瘤及 Hurthle 细胞瘤,滤泡瘤如果 TSH 低考虑行 ¹³¹I 扫描,如提示功能亢进,建议随诊,功能不亢进时,考虑手术治疗, Hurthle 细胞瘤考虑手术治疗,也可行分子标志物检测,如分子标志物检测阳性建议手术治疗;FNAC 为恶性或可疑恶性,手术治疗;FNAC 无诊断意义时,应当在 B 超引导下重复 FNAC 检查,仍无诊断意义时,密切随诊或征求患者意见手术治疗,也可考虑分子标志物检测,如为阳性,建议手术治疗^[14]。

7 FNAC 无法明确诊断的细胞学

FNAC 结果中 AUS/FLUS、FN/SFN 及 SUSP 又称为无法明确诊断的细胞学,对于这类细胞学,恶性结节不能排除,应当重复 FNAC 检查或分子标志物检测,以评估其恶性风险,针芯穿刺活检(core-needle biopsy)可以提高确诊率,避免不必要的诊断性手术^[15], AUS/FLUS 穿刺标本行 BRAF 突变检测,具有较高的恶性肿瘤特异性,但是敏感性较低,基因突变面板检测(BRAF、NRAS、HRAS、KRAS、RET/PTC1、RET/PTC3、PAX8/PPAR γ)具有 63%~80%高度敏感性。研究表明:术前基因突变检测阳性的患者术后组织病

理学证实 63% 是恶性肿瘤, 而基因突变分析阴性的患者术后组织学病理证实 94% 为良性结节, BRAF、RET/PTC 或 PAX8/PPAR γ 检测阳性恶性肿瘤特异性为 100%, 而 RAS 突变检测中 84% 有恶性肿瘤风险, 16% 为良性滤泡肿瘤。如果重复 FNAC 及分子标志物检测仍不能明确诊断, 应结合患者临床风险因素、超声特征及患者个人意愿密切随访或行诊断性手术治疗, 但对于 FN/SFN 如经重复 FNAC 及分子标志物检测仍不能明确诊断, 建议手术切除结节以进一步明确诊断。对于 SUSP, 结合患者临床风险因素、超声特征、患者个人意愿及基因突变检测结果综合分析, 建议应当同恶性结节一样手术治疗^[11]。

8 甲状腺结节的治疗

甲状腺结节确诊后, 需要密切随访, 结节迅速增大提示恶性可能性大, 应定期复查甲状腺 B 超动态观察结节变化, 必要时 B 超引导下重复 FNAC 检查。目前对于“增长”尚无明确的概念, 但如体积增加超过 50%, 或者实性结节长宽或高增长超过 20%, 或混合性囊实性结节实性成份增加, 都是重复 FNAC 的指征^[16]。甲状腺癌术前诊断主要依靠 FANC 检查, 但须同时查颈部淋巴结 B 超, 以明确有无淋巴结转移, 这有助于外科医生决定手术方式。

8.1 甲状腺良性结节的治疗

绝大多数甲状腺良性结节不需要处理, 只需针对病因进行治疗, 每 6~12 个月随诊一次, 必要时复查甲状腺 B 超和 FNAC 检查。多项研究表明: 在轻度碘缺乏地区, 足量 L-T4 替代治疗抑制血清 TSH 低于正常水平, 可缩小甲状腺结节, 或者预防新的结节出现, 但是在碘充足地区尚不能证实这个结论^[17]。

8.1.1 手术治疗 甲状腺结节伴有甲状腺功能亢进, 结节进行性增大, 结节巨大出现压迫症状或 FNAC 检查提示可疑癌变时需考虑外科手术治疗。

8.1.2 L-T4 抑制治疗 治疗目的是抑制 TSH 分泌, 使结节缩小, 研究发现仅 20% 患者有效, 且停药后结节会增大, 同时长期服用 L-T4 存在增加房颤发生率、绝经后妇女骨密度降低等副作用, 故仅用于少数甲状腺良性结节患者, 不适用于血清 TSH < 1.0 m IU/L, 年龄 > 60 岁的女性患者、绝经妇女及合并心血管疾病者。L-T4 治疗 3~6 个月后肿瘤不缩小反而增大者, 需重新考虑 FNAC 检查及手术治疗^[18]。

8.1.3 放射性 ¹³¹I 治疗 目的是去除功能自主性结节, 放射性 ¹³¹I 治疗适用于自主性高功能腺瘤、毒性结节性甲状腺肿且体积小于 100 cm³ 或者不适于手术治疗或手术治疗复发者。放射性 ¹³¹I 治疗不适于

巨大甲状腺结节者, 妊娠和哺乳期妇女禁用^[8]。

8.1.4 超声引导下经皮酒精注射治疗 主要用于治疗甲状腺囊肿或结节合并囊性变, 对单发的实性结节不推荐该治疗。治疗前需行 FNAC 检查, 除外恶性变可能。

8.1.5 中医中药治疗 甲状腺结节属于中医学“瘰疬”范畴, 是由于情志内伤、饮食水土失宜, 以致气滞、痰凝、血瘀凝结于颈前引起的, 以气、痰、瘀三者合而为患, 治疗以理气化痰、消瘰散结为基本法则, 瘰疬质硬者, 适当加强活血化瘀之力。以气郁痰阻为主, 方选四海舒郁丸加减; 以痰结血瘀为主者, 方选海藻玉壶汤加减; 以肝火旺盛为主者, 方选栀子清肝汤合藻药散加减。学者杜正文^[19]等观察消肿方结合四子散外敷治疗甲状腺术后肿胀, 中药治疗组有效率 96.15%, 高于对照组, 治疗后肿瘤坏死因子和白介素-6 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示中药内服合外敷治疗是甲状腺术后肿胀的有效方法, 效果显著, 用药安全。

8.2 甲状腺癌的治疗

重点讨论 PTC 和 FTC 的治疗原则、甲状腺激素治疗、术后 ¹³¹I 治疗和肿瘤复发监测^[20]。TNM 分期是根据肿瘤体积、周围淋巴结受累及远处转移进行分期, 临床甲状腺癌直径小于 1 cm, 没有甲状腺内及腺体外转移属于低危型, 即 TNM 分期 I 型, TNM 分期 II 期、III 期、IV 期都属于高危型。

8.2.1 手术治疗原则 2012 年《中国甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》(简称《指南》)指出: “对于分化型甲状腺癌, 可选择性全/近全甲状腺切除术或甲状腺腺叶+峡部切除术; 术中有效保留甲状旁腺和喉返神经的情况下, 行病灶同侧中央区淋巴结清扫术; 对临床颈部非中央区淋巴结转移的分化型甲状腺癌患者, 行侧颈区淋巴结清扫术; 对部分临床颈部中央区淋巴结转移的分化型甲状腺癌, 行择区域性颈淋巴结清扫术^[21]”。

8.2.2 术后放射性 ¹³¹I 治疗 分化型甲状腺癌通常可保留摄碘和合成 Tg 等正常甲状腺细胞功能, 甚至可合成 TSH。放射性 ¹³¹I 治疗的目的清除术后残留的正常甲状腺肿组织, 便于放射性 ¹³¹I 清除转移病灶, 并在随访中通过血清 Tg 和 ¹³¹I 全身显像监测病情变化, 并杀死具有摄碘功能的转移病灶和残余病灶^[11]。

8.2.3 TSH 抑制治疗 术后患者长期服用甲状腺激素抑制治疗, 一方面是为了满足机体的生理需要, 另一方面分化型甲状腺癌细胞表面可对 TSH 刺激发生反应, 使用超生理剂量 L-T4 抑制血清 TSH 水平, 可减少肿瘤复发。TSH 抑制治疗目标应当个体化, 一般来说, 高危患者, 血清 TSH 应维持在 0.1 mU/L

以下,低危患者,术后1年内血清TSH维持在正常参考值下限,之后维持在2.0 mU/L以下约5~10年^[8]。

8.2.4 肿瘤复发的监测 肿瘤复发多发生在手术后的2~3年,包括局部复发和远处转移。分化型甲状腺癌中约5%的患者可能发生局部复发,10%~18%可能发生远处转移。血清Tg对于分化型甲状腺癌复发具有高度的特异性和敏感性,特别是¹³¹I治疗后及术后^[20]。对于低危患者主要是监测血清Tg及甲状腺或淋巴结B超。如临床无症状,L-T4替代治疗6个月后,应当在停用L-T4后测定血清Tg。

9 结语

甲状腺结节是临床常见病及多发病,甲状腺结节诊疗的目的是尽早发现甲状腺癌,发现甲状腺结节后需行影像学检查如B超证实客观存在,然后结合患者的症状、体征、实验室检查、影像学特点及细胞学检查等结果明确甲状腺结节性质,B超检查及FNAC是临床排除甲状腺癌的最简单、经济的方法,甲状腺结节可分为良性结节及恶性结节,良性结节可选用手术、L-T4、¹³¹I、经皮酒精注射及中医中药等治疗,恶性结节主要是甲状腺癌,治疗包括手术治疗、¹³¹I治疗、抑制TSH治疗及肿瘤复发的监测等,甲状腺结节诊疗的重点在于结节良恶性的鉴别。对于甲状腺结节的诊治规范仍待内分泌科专家进一步完善及补充。

参考文献:

[1] Irani SI, Rashidian A, Yousefi-Nooraie R, et al. Evaluating clinical practice guidelines developed for the management of thyroid nodules and thyroid cancers and assessing the reliability and validity of the AGREE instrument [J]. *J Eval Clin Pract*, 2011, 17(4): 729-736.

[2] Huan Q, Wang K, Lou F, et al. Epidemiological characteristics of nthyroid nodules and risk factors for malignant nodules: a retrospective study from 6,304 surgical cases [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(12): 2286-2292.

[3] Lacout A, Chevenet C, Marcy PY. Suspicious Thyroid Nodule Management with Nondiagnostic Results at Cytologic Examination: How to Diagnosis Mummified Benign Thyroid Nodules[J]. *Radiology*, 2015, 277(1): 303-304.

[4] Cosimo Durante, Giuseppe Costante, Giuseppe Lucisano, et al. The Natural History of Benign Thyroid Nodules [J]. *JAMA*, 2015, 313(9): 926-935.

[5] Lai SW, Roberts DJ, Rabi DM, et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy for detection of malignancy in pediatric thyroid nodules: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2015, 24(4):120.

[6] Huang TW, Lai JH, Wu MY,et al. Systematic review of clinical

practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer[J]. *BMC Med*, 2013, 29(11):191.

[7] Bauer AJ. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Endocr Dev*, 2014, 26(1): 183-201.

[8] Kenneth D Burman, Leonard Wartofsky. Thyroid Nodules [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(24): 2347-2356.

[9] Kim SY, Kim EK, Moon HJ,et al. Application of Texture Analysis in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules: Comparison With Gray-Scale Ultrasound and Elastography[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(3): 343-351.

[10] Crippa S, Mazzucchelli L, Cibas ES, et al. The Bethesda System for reporting thyroid fine-needle aspiration specimens[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134(2): 343 - 344.

[11] Bryan R Haugen, Erik K Alexander, Keith C Bible,et al.2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *THYROID*, 2016, 26(1): 1-133.

[12] 陈灏珠.实用内科学[M].第13版.北京:人民卫生出版社,2006: 1285-1289.

[13] Naykky SO, Spyridoula M, Ana Espinosa D, et al. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical Endocrinology*, 2016, 85 (1): 122-131.

[14] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.

[15] Choi SH, Baek JH, Lee JH, et al. Thyroid nodules with initially non-diagnostic, fine-needle aspiration results: comparison of core-needle biopsy and repeated fine-needle aspiration[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(11): 2819-2826.

[16] Fnais N, Soobiah C, Al-Qahtani K, et al. Diagnostic value of fine needle aspiration BRAF V600E mutation analysis in papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Human Pathology*, 2015, 46(10): 1443-1454.

[17] Wienhold R, Scholz M, Adler JR, et al. The management of thyroid nodules: a retrospective analysis of health insurance data[J]. *Dtsch Rztebl bInt*, 2013, 110(49): 827-834.

[18] Cappola AR, Mandel SJ. Improving the Long-term management of benign thyroid nodules[J]. *JAMA*, 2015, 313(9):903-904.

[19] 杜正文,赵光恒,高迎飞,等.消肿方结合四子散外敷治疗甲状腺术后肿胀临床观察[J].*湖南中医药大学学报*,2016,36(5):67-69.

[20] Corsten MJ, Hearn M, McDonald JT, et al. Incidence of differentiated thyroid cancer in Canada by City of residence [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 44(1):36.

[21] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会,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].*中国肿瘤临床*,2012,39(17):1249-1272.

[22] Henry B Burch, Kenneth D Burman, David S Cooper,et al. A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2853-2862.