

# 难治性Graves病的相关因素分析

王鑫<sup>1</sup>, 刘东方<sup>2</sup>

<sup>1</sup>空军军医大学第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

<sup>2</sup>重庆医科大学第二附属医院内分泌科, 重庆

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月16日; 发布日期: 2023年8月23日

## 摘要

目的: 本文回顾性分析Graves病(GD)患者使用抗甲状腺药物(ATD)治疗后的临床资料, 观察临床因素对GD患者治疗结果的影响因素。方法: 收集2016年9月至2018年9月就诊于重庆医科大学附属第二医院内分泌科门诊随访并给予抗甲状腺药物治疗(ATD) 328例Graves病患者的临床资料, 根据使用ATD后3年是否停药分为非难治性GD组(n = 66)和难治性GD组(n = 262), 比较两组一般临床特征、甲状腺相关指标水平等, 用多因素Logistic回归分析影响抗甲状腺药物治疗结果的相关因素。结果: 与非难治性GD组相比, 难治性GD组初诊时血清FT3、FT4、TRAb水平、TPOAB阳性率、甲状腺肿大率显著升高(P < 0.05), 且女性患者明显较男性患者多(P < 0.05)。经治疗后两组进行比较, 难治性GD组总治疗疗程、血清TSH水平、FT3水平、TRAb水平与非难治性GD组相比有差异(P < 0.05)。多因素Logistic回归分析发现甲状腺肿大(OR = 2.997, P = 0.039), 初诊FT4水平(OR = 1.032, P = 0.005), 初诊TRAb水平(OR = 2.509, P = 0.010), 治疗后TSH水平(OR = 1.084, P = 0.008), 治疗后TRAb水平(OR = 1.066, P = 0.035), 是难治性Graves病的危险因素。结论: Graves病患者经口服抗甲状腺药物治疗3年以上仍不能停药影响因素较多, 初诊时TRAb水平、甲状腺肿大、血清高游离甲状腺素以及治疗后TSH、TRAb水平可作为预测患者治疗疗程以及预后的相关指标。

## 关键词

Graves病, 抗甲状腺药物, 甲状腺自身抗体, 甲状腺激素

# Analysis of Related Factors in Refractory Graves' Disease

Xin Wang<sup>1</sup>, Dongfang Liu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To retrospectively analyze the clinical data of patients with Graves's disease treated with antithyroid drug (ATD), and to observe the influencing factors of clinical factors on the treatment results of GD patients. **Methods:** A total of 328 GD patients referred to the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University between September 2016 to September 2018 were treated with antithyroid drugs. Patients were divided into non-refractory group ( $n = 66$ ) and refractory group ( $n = 262$ ) based on whether they stopped taking ATD for 3 years. The general clinical features and thyroid related indexes of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the related factors affecting the results of antithyroid drug therapy. **Results:** Compared with the non-refractory group, the levels of serum FT3, FT4, TRAb, the positive rate of TPOAB and the goiter rate in the refractory group were significantly higher ( $P < 0.05$ ). The number of female patients was significantly higher than that of the male patients ( $P < 0.05$ ). After treatment, the total course of treatment, serum TSH level, FT3 level and TRAb level in refractory group were significantly higher from those in non-refractory group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed goiter (OR = 2.997,  $P = 0.039$ ), initial FT4 level (OR = 1.032,  $P = 0.005$ ), initial TRAb level (OR = 2.509,  $P = 0.010$ ), post-treatment TSH level (OR = 1.084,  $P = 0.008$ ) and post-treatment TRAb level (OR = 1.066,  $P = 0.035$ ) were risk factors for refractory Graves' disease. **Conclusion:** There are many influencing factors in patients with Graves' disease who cannot stop taking oral antithyroid drugs for more than 3 years. The level of TRAb, goiter, serum high free thyroxine and the levels of TSH and TRAb after treatment can be used as related indexes to predict the course of treatment and prognosis of the patients.

## Keywords

Graves' Disease, ATDS, Thyroid Auto-Antibody, Thyroid Hormone

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Graves 病(GD)是最常见的自身免疫性疾病,好发于女性人群,是最常见的特定器官自身免疫性疾病,占甲状腺功能亢进症病因 80%以上,被认为是遗传因素、环境因素和免疫系统之间相互作用的结果[1] [2], CD4+T 细胞识别甲状腺自身抗原并与其受体相结合而被激活,从而产生各种黏附分子和细胞因子,并激活 T、B 淋巴细胞[3],最终造成机体免疫紊乱产生促甲状腺激素受体抗体(Thyrotropin receptor antibody, TRAb)刺激甲状腺受体(thyroid stimulating hormone, TSH)产生过量的甲状腺激素,其临床表现主要为心悸、大汗、易怒、腹泻等高代谢症候群和神经精神症状,若长期不能得到控制,可能会导致甲亢性心脏病、周期性麻痹、甲亢性肌病、肝功能受损等并发症,严重影响患者的生活质量[4] [5] [6] [7]。

目前针对 GD 的治疗主要有抗甲状腺药物(ATD)、 $^{131}\text{I}$ 、手术切除三种治疗方式,国内首选抗甲状腺药物(ATD)治疗,主要为硫脲类制剂,常用的是甲巯咪唑(MMI)、丙基硫氧嘧啶(PTU),相比较其他两种治疗方式,药物治疗能使甲状腺有效恢复到正常状态同时具有部分免疫调节作用,并且无创伤、不会导致永久性甲状腺功能减退等情况,治疗时间较长,目前认为较合适的治疗疗程为 18~24 个月,最大的

不足是停用 ATD 后复发率可高达 30%~50%左右, 多在甲亢缓解停药后的 3~6 月内[4]。60%的患者复发发生在停药后 1~5 年之间, 另外有 10%发生在 5~10 年之间[8]。近年来关于影响 GD 复发的相关因素较多, 随着加碘食盐的推广, 增加了碘摄入后 GD 的发病率, 通常发生在碘缺乏或不足的地区, 认为与高碘诱发免疫机制从而导致 TRAB 水平及 B 细胞活动升高有关[9]。而在高碘地区, 在抗甲状腺药物治疗后过量碘摄入不会增加 GD 的复发率[10]。另外吸烟是最常见的导致 GD 复发及缓解率下降的危险因素之一[11]。近年来利用基因测序病例对照研究发现多个 GD 易感位点, 遗传因素占 GD 发病风险 75%, TSHR 相关的 SNP 直接与疾病的严重程度相关, TPO 基因、人类白细胞抗原(HLA)、CD40、白细胞介素、CTLA-4、FCRL-3 等基因位点与 GD 的易感性密切相关或参与其中的免疫系统反应[12]。

然而临床仍有部分 Graves 病患者在口服 ATD 达 3 年仍不能停药, Graves 病复发或长期不能停药者是目前国内外 GD 治疗的难题。目前针对 GD 复发患者多数仍采取 ATD 或  $^{131}\text{I}$  治疗, 更有临床研究指出长期给予甲巯咪唑(MMI) 2.5 mg 降低 Graves 病的复发率[13]。也有研究指出可给予免疫抑制剂(皮质类固醇)治疗有一定降低复发的风险, 但对其安全性仍有争议[14]。

本研究收集重庆地区汉族人群 328 例 Graves 病患者, 回顾性分析患者一般临床特征以及进行 Logistic 回归分析其经过长期药物治疗仍不能达到缓解的影响因素分析, 以便指导临床治疗方案及评判预后情况。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究对象

选择在 2016 年 9 月至 2018 年 9 月于重庆医科大学附属第二医院内分泌科门诊诊断为 Graves 病患者 328 例, 并给予抗甲状腺药物(ATD)治疗, 包括丙基硫氧嘧啶(PTU)和甲巯咪唑(MMI)。Graves 病的诊断符合 2010 版中国甲状腺功能亢进症诊治指南标准[4]。其中女性 253 例, 男性 75 例, 女性患者年龄中位数为 39 岁(30~53), 男性患者年龄中位数 46 岁(31~59)。

### 2.2. 排除标准

1) 对抗甲状腺药物过敏者; 2) 肝功能损伤转氨酶达 2 倍以上者; 3) 排除其他原因所致的甲状腺功能亢进症; 4) 既往行甲状腺手术或放射性核素治疗者; 5) 排除精神疾病患者以及其他严重疾病。

## 3. 研究方法

### 3.1. 病史采集

收集 2016.9 月至 2018.9 月门诊 Graves 病患者临床资料信息, 包括: 年龄、性别、BMI、病程、甲状腺肿大程度、甲状腺激素水平(FT3, FT4)、促甲状腺激素(TSH)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb), 甲状腺自身免疫疾病家族史、吸烟史、饮酒史等。

### 3.2. 停药标准

符合以下所有标准 1) 患者接受 ATD 治疗至少 18 个月; 2) 药物最小量维持  $\text{MMI} \leq 5 \text{ mg/d}$  或  $\text{PTU} \leq 50 \text{ mg/d}$ , 可维持血 FT3、FT4、TSH 正常至少 6 个月以上; 3) TRAB 阴性[4]。

### 3.3. 研究分组

难治性组: GD 患者服用抗甲状腺药物治疗时间  $\geq 3$  年以上, 包括未能停药者及停药后复发者。复发定义: 患者达停药标准, 停药后再次发生甲状腺功能亢进的状态(血清游离甲状腺素(FT4)  $> 24.5 \text{ pmol/l}$ , 血清促甲状腺激素(TSH)  $< 0.35 \text{ uIU/ml}$ )。

非难治性组: GD 患者服用抗甲状腺药物停药时间 < 3 年, 并随访 1 年以上未复发者。

3.4. 实验室检查

使用德国罗氏 cobase 411 电化学发光全自动免疫分析仪器及配套试剂盒系统测定血清促甲状腺激素 (TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb), 参考值范围 TSH 为 0.35~5.00 uIU/ml, FT4 为 9.5~24.5 pmol/l、FT3 为 2.1~6.3 pmol/l, TPOAb 为 0.0~34 IU/mL, TgAb 为 0.0~115 IU/mL。使用瑞士罗氏 cobase 601 电化学发光全自动免疫分析仪器及配套试剂盒分析甲状腺素受体抗体(TRAb) (参考值范围 0~1.75 IU/l)。

4. 统计学方法

以 SPSS 22.0 版本分析资料, 计量资料, 符合正态分布则采用均数  $\pm$  标准差, 其比较予以独立样本 t 检验; 非正态分布使用非参数检验, 以中位数(IQR)进行表示, 中位数表示均值, 四分位数表示离散程度。而计数资料用例数或百分比进行表示, 比较则予以卡方检验。多因素 Logistic 回归法分析难治性 GD 患者的相关影响因素。P < 0.05 时, 有统计学差异。

5. 结果

5.1. Graves 病患者难治性组与非难治性组的一般临床特征及生化指标比较

与非难治性 GD 组相比(表 1), 难治性 GD 组初诊时血清 FT3、FT4、TRAb 水平、TPOAB 阳性率、甲状腺肿大率有明显差异(P < 0.05), 且女性患者明显较男性患者多(P < 0.05)。两组患者初诊时在年龄、BMI、家族史、饮酒史、吸烟史、合并其他自身免疫性疾病、初诊 TSH、初诊 TGAb、初诊 TPOAb、眼征上等无统计学意义(P > 0.05)。

Table 1. Comparison of clinical features of the refractory and non refractory GD groups  
表 1. 难治性 GD 组和非难治性 GD 组的基础临床资料比较

| 分组                       | 非难治性 GD 组<br>(n = 66) | 难治性 GD 组<br>(n = 262) | P 值    |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| 发病年龄(岁)                  | 38 (27~48)            | 34 (25~47)            | 0.779  |
| 性别(男/女)                  | 8/58                  | 67/195                | 0.002  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 21.8 $\pm$ 2.6        | 22.4 $\pm$ 3.5        | 0.215  |
| 家族史(%)                   | 5 (7.6)               | 35 (13.4)             | 0.199  |
| 吸烟史(%)                   | 6 (9.1)               | 41 (15.6)             | 0.174  |
| 饮酒史(%)                   | 3 (4.5)               | 27 (10.3)             | 0.147  |
| 合并自身免疫性疾病(%)             | 5 (7.6)               | 15 (5.7)              | 0.574  |
| TSH (uIU/ml) IQR         | 0.005 (0.005~0.005)   | 0.005 (0.005~0.005)   | 0.275  |
| FT3 (pmol/l) IQR         | 13.8 (8.6~24.7)       | 20.7 (11.9~38.2)      | 0.001  |
| FT4 (pmol/l) IQR         | 38.5 (26.1~60.6)      | 57.5 (35.6~100.0)     | <0.001 |
| TRAB (IU/l) IQR          | 6.1 (3.5~16.2)        | 11.5 (6.0~23.3)       | 0.005  |
| TGAb (IU/mL) IQR         | 230.9 (74.73~1004.4)  | 232.8 (42.7~639.7)    | 0.382  |
| TGAB 阳性率(%)              | 29 (43.9)             | 111 (42.4)            | 0.817  |
| TPOAb (IU/mL) IQR        | 265.7 (47.3~439.3)    | 259.6 (92.0~497.6)    | 0.498  |

Continued

|                |           |            |       |
|----------------|-----------|------------|-------|
| TPOAB 阳性率(%)   | 30 (45.5) | 157 (59.9) | 0.034 |
| 甲状腺 I 度肿大(%)   | 9 (13.6)  | 71 (27.2)  | 0.002 |
| II 度肿大及以上肿大(%) | 2 (3)     | 31 (11.9)  | -     |
| 眼征(%)          | 12 (18.2) | 61 (23.3)  | 0.373 |

简称: IQR, 四分位间, FT3, 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4, 游离甲状腺素; TGAb, 甲状腺球蛋白自身抗体; TPOAb, 甲状腺过氧化物酶自身抗体; TRAb, TSH 受体自身抗体; TSH, 促甲状腺激素, BMI: 体重指数。

5.2. Graves 病患者难治性组与非难治性组停药时临床资料对比

治疗后两组进行比较, 难治性 GD 组治疗疗程、血清 TSH 水平、FT3 水平、TRAB 水平与非难治性 GD 组相比有差异( $P < 0.05$ )。但两组血清 FT4 水平、TGAB 水平、TGAB 阳性率、TPOAb 水平、TPOAb 阳性率相比无明显差异( $P > 0.05$ ) (表 2)。

Table 2. Comparison of clinical features of the refractory and nonrefractory GD groups after ATD treatment  
表 2. 用抗甲状腺药物治疗后难治性和非难治性 GD 组资料对比

| 分组                | 非难治性 GD 组<br>(n = 66) | 难治性 GD 组<br>(n = 262) | P 值    |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| 病程(年)             | 2 (1.5~3)             | 4 (3~6)               | 0.000  |
| TSH (uIU/ml) IQR  | 1.5 (1.0~2.1)         | 2.8 (1.3~5)           | <0.001 |
| FT3 (pmol/l) IQR  | 4.8 (4.4~5.3)         | 5.0 (4.3~6.4)         | 0.039  |
| FT4 (pmol/l) IQR  | 16.4 (15.5~18.9)      | 16.9 (14.6~21.4)      | 0.407  |
| TRAB (IU/l) IQR   | 0.8 (0.42~1.36)       | 2.1 (1.1~6.1)         | <0.001 |
| TGAB (IU/mL) IQR  | 124.1 (26.6~426.7)    | 78.3 (21.4~600)       | 0.970  |
| TGAb 阳性率(%)       | 20 (30.3)             | 64 (24.5)             | 0.337  |
| TPOAb (IU/mL) IQR | 204.5 (23.6~382.5)    | 68.6 (36.9~2108.4)    | 0.299  |
| TPOAb 阳性率(%)      | 34 (51.5)             | 103 (39.5)            | 0.076  |

简称: IQR, 四分位间, FT3, 游离三碘甲状腺原氨酸; FT4, 游离甲状腺素; TGAb, 甲状腺球蛋白自身抗体; TPOAb, 甲状腺过氧化物酶自身抗体; TRAb, TSH 受体自身抗体; TSH, 促甲状腺激素。

5.3. 影响 Graves 病患者药物治疗结果的相关因素分析

以治疗结果作为因变量(非难治性 GD 组 = 0, 难治性 GD 组 = 1), 以各种相关因素作为自变量, 校正年龄、性别、BMI、甲状腺激素水平、TPOAb、TGAb、家族史、吸烟史、饮酒史等, 纳入回归模型中发现甲状腺肿大( $OR = 2.997, P = 0.039$ ), 治疗后 TSH 水平( $OR = 1.084, P = 0.008$ ), 治疗后 TRAB 水平( $OR = 1.066, P = 0.035$ ), 初诊 FT4 水平( $OR = 1.032, P = 0.005$ ), 初诊 TRAB 水平( $OR = 2.509, P = 0.010$ )是难治性 Graves 病的危险因素(表 3)。

Table 3. The influence factors of Refractory GD  
表 3. 难治性 GD 的相关因素分析

| 自变量        | 多因素 Logistic 回归分析   |         |
|------------|---------------------|---------|
|            | OR (95%CI)          | P value |
| 甲状腺肿大      | 2.997 (1.057~8.504) | 0.039   |
| 治疗后 TSH 水平 | 1.084 (1.173~2.885) | 0.008   |

Continued

|             |                     |       |
|-------------|---------------------|-------|
| 治疗后 TRAB 水平 | 1.066 (1.004~1.131) | 0.035 |
| 初诊 FT4 水平   | 1.032 (1.009~1.054) | 0.005 |
| 初诊 TRAB 水平  | 2.509 (1.241~5.074) | 0.010 |

6. 讨论

抗甲状腺药物(ATD)是目前国内主要的治疗方案,口服药物有一定的复发率。目前临床上仍存在部分 GD 患者给予药物长期治疗仍不能达到停药标准。本研究共收集三甲医院 Graves 病患者 328 例进行回顾性分析,根据 GD 患者口服 ATD 治疗后 3 年是否停药,分为难治性 GD 组和非难治性 GD 组。其结果显示女性,初诊时 TRAB 高水平、甲状腺肿大、血清高游离甲状腺素以及治疗后 TSH 持续低下、TRAB 阳性是导致复发或缓解率降低的因素。

本研究中女性患者 253 例,男性 75 例,女性年龄中位数为 39 岁(30~53),男性年龄中位数 46 岁(31~59)。甲亢患者以女性人群为主,目前性别差异原因的尚不清楚,可能与雌激素对淋巴细胞反应有关[15],并且有研究发现雌激素与 TRAB 水平呈正相关,与 TPOAB、TGAB 及甲状腺激素无关[16]。GD 患者中雌激素受体明显高于健康人。雌激素可诱导免疫调节,在感染自身免疫疾病的雌性小鼠中发现脾中性粒细胞数量增加,诱发多种促炎因子产生,在给予雌激素治疗后 CD4+细胞减少[17][18]。相反,男性 GD 患者有低缓解率和高复发率,同时初诊时甲状腺肿大更明显[19]。

本研究中难治性 GD 组的年龄中位数 34 岁(25~47)较非难治性 GD 组年龄 38 岁(27~48)低。这与 Manji 等对英国 2050 例白种人 GD 患者初诊时年龄结果相似,其女性中位数年龄为 41 岁,而男性中位数年龄为 45 岁[20]。有研究指出男性病人、年龄小于 20 岁其 GD 的缓解率较低,可能与男性病人吸烟频率高,生活压力大有关[19]。儿童及青少年 GD 缓解率约为 17%~33%,明显低于成人,且停药更容易复发。与成人相似的是,初诊时高甲状腺激素、GD 家族史及甲状腺体积大会导致缓解率降低,不同的是,睡眠时间是青春期 GD 儿童预后的保护因素,但仍需进一步研究[21]。与本文中未发现年龄、吸烟对 GD 的影响,可能与收集到的样本人群以成人及女性为主有关。

TRAB 作用于 TSH 受体刺激甲状腺素分泌及释放,初诊 TRAB 高水平以及停药时 TRAB 未能转阴均是 GD 患者预测预后以及复发的独立危险因素。TRAB 水平越高,表示机体的免疫紊乱越严重,药物治疗时间较长[22][23]。Arjola Bano 等人进行前瞻性临床研究显示高 TRAb 水平与高复发风险有关,但 TRAB 与甲状腺激素的关系随着年龄改变,是因为衰老改变下丘脑-垂体-甲状腺轴的设定,老年患者中甲状腺对 TSH 的反应性减弱,不受性别、吸烟、TPOAB 抗体等影响。在年轻 GD 患者中,高 TRAb 与高甲状腺激素水平和更高的复发风险有关,但是在老年患者中,高 TRAb 与甲状腺激素水平的显著增加,但与复发风险无关[24][25]。TRAB 抗体在 GD 患者初诊时约 90%以上为阳性,一直被认为是甲亢治疗及复发的重要指标[26]。Nalla P 等对 66 个 GD 患者进行临床观察发现治疗 1 年后 TRAb 阳性约 45%,5 年仍阳性的约 23% [27]。Xander G Vos 等人对初诊甲亢患者进行检测发现约有 5.4%的患者为 TRAB 阴性,阴性的 GD 患者甲状腺毒症和免疫反应较轻,TRAB 水平与甲状腺肿大呈正相关,与 FT3 和 FT4 直接相关,TRAB 阳性和阴性的人群在环境影响因素方面无明显差异[28]。Cappelli 等进行 10 年前瞻性研究发现 GD 初诊 TRAb 的水平及治疗 6 个月后 TRAb 的下降程度与其预后相关。初发时 TRAb  $\geq 46.5$  IU/L 以及治疗 6 个月后 TRAb 降低于一般者与长期不能缓解相关[23]。同时也与实验室检测相关,ATD 停药时多以 TRAB 阴性为参考,TRAB 分为刺激性 TSAB 和阻断性 TIAB,TSAB 预测 Graves 甲亢的复发更为准确,但目前临床检测有限,仍以 TRAB 为主要检测手段代替 TSAB [29]。GD 患者中常合并有 TPOAB 和 TGAB 阳性,本研究在初诊时 GD 患者中发现难治性 GD 组的 TPOAB 阳性率较非难治性 GD 组升高,但经抗甲

甲状腺药物治疗后两组 TPOAB 无明显的差异。Masahito Katahira 等人对 GD 患者进行长期随访发现较低的 TgAbs 基线水平(而非 TPOAbs)与接受 ATDs 治疗病情缓解率低有关,同时日本的一项研究发现 TGAB 与 HLA-DR3 等位基因相关,发现缺乏该基因位点者 GD 缓解率降低[8]。

甲状腺肿大是 GD 患者的临床表现之一,腺体的肿大程度与甲亢的复发率有关。Laurberg 等人对初发时不同甲状腺肿大的患者进行 ATD 治疗后停药随访 5 年以上,没有甲状腺肿大的患者其缓解率发现超过 80% [30]。同时该研究者还发现男性比女性患者的甲状腺体积明显增大,在女性患者中甲状腺体积与体重呈正相关[31]。

甲状腺激素水平与患者临床症状程度相关,现有研究指出 FT3/FT4 比值增加与 GD 复发相关。但血清 FT3、血清 FT4 关系与 Graves 病的复发尚未确切性关系。法国一项儿童研究中指出血清 FT4 水平偏低相比较者缓解率增加。而另外有研究尚未发现血清 FT4 和 FT3 水平与复发率存在相关性。本文中多因素 Logistic 回归分析中发现血清 FT4 与抗甲状腺药物治疗情况有关。另有一项 Meta 分析同样指出血清 FT4 水平与复发有关,但这与男女性别无关[32]。在无甲状腺肿大的患者中,初诊时 FT4 水平较高者给予大剂量的抗甲状腺药物治疗其药物反应性较好,最佳截断值为 47.3 pmol/L 时,特异度 79.6%,灵敏性 70.0%左右,考虑到 ATD 与酪氨酸残基竞争碘化物的作用,认为 TSH 阻断抗体的共存可能会增强药物竞争的作用[33]。

GD 患者发病及缓解均与免疫调节相关。以往 GD 患者使用 ATD 后病情缓解被认为最有可能的机制是硫酰胺药物的直接免疫抑制作用,但研究证实发现缓解仅与恢复正常甲状腺功能状态相关[34]。但临床中发现 TSH 较甲状腺激素恢复时间长,这种差异平均出现在治疗 8 个月左右,治疗约 2 年左右仍有 16/86 例患者 TSH 未恢复正常[25]。缪婕等人也发现超过 2 年仍未能停药的患者甲状腺激素水平经常波动,以及虽然甲状腺激素恢复正常范围,但 sTSH 水平始终未能恢复正常,认为 TSH 水平持续抑制的现象是由于垂体-甲状腺轴的平衡恢复延迟所致,与 TRAB 持续存在相关。这些病人通常需要长期的治疗,而且有很高的复发率,认为与甲状腺免疫功能未恢复有关[35]。近年来促甲状腺激素(TSH)也得到了更多的关注,负反馈抑制是甲状腺激素对 TSH 的主要调节机制。认为 TSH 水平长期被抑制得不到缓解同样是预测 GD 复发的指标[36] [37]。

目前缺乏对 Graves 病复发风险的预测较为准确的相关指标,遗传因素被广泛认为是 GD 的重要发病机制。越来越多的研究旨在探讨 GD 患者基因多态性与复发风险的关系,以及发现新型的治疗方式[38] [39]。

## 7. 结论

综上所述,本研究主要收集三甲医院的 Graves 病患者,主要分析 GD 患者长达 3 年以上未能停药的相关因素,主要影响因素与初诊时 TRAB 水平、甲状腺肿大、血清高游离甲状腺素以及治疗后 TSH、TRAB 水平相关。本研究不足之处是样本量少且区域局限,为回顾性研究,Graves 病受多种因素影响,本文未能纳入其他指标,在后续研究中需要增加样本量及完善更多影响因素。

## 参考文献

- [1] Jia, L., Jing, F., Yan, D. and Wang, G. (2017) Predictive Value of Gene Polymorphisms on Recurrence after the Withdrawal of Antithyroid Drugs in Patients with Graves' Disease. *Frontiers in Endocrinology*, 8, Article 258. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00258>
- [2] Piantanida, E., Lai, A., Sassi, L., et al. (2015) Outcome Prediction of Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Hormone & Metabolic Research*, 47, 767-772. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555759>
- [3] 郑慧娟, 魏璠, 魏军平. Graves 病发病机制新进展[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4): 621-624.

- [4] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [5] Galindo, R.J., Hurtado, C.R., Pasquel, F.J., García Tome, R., Peng, L. and Umpierrez, G.E. (2019) National Trends in Incidence, Mortality, and Clinical Outcomes of Patients Hospitalized for Thyrotoxicosis with and without Thyroid Storm in the United States, 2004-2013. *Thyroid*, **29**, 36-43. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0275>
- [6] 敖小凤. 甲亢性肌病研究进展[J]. 现代临床医学, 2020, 46(1): 77-80.
- [7] Cui, H. and Zhang, X. (2022) Thyrotoxic Myopathy: Research Status, Diagnosis, and Treatment. *Endokrynologia Polska*, **73**, 157-162. <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0004>
- [8] Katahira, M. and Ogata, H. (2016) Thyroglobulin Autoantibodies Are Associated with Refractoriness to Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease. *Internal Medicine*, **55**, 1519-1524. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6095>
- [9] 陈威, 满娜, 李玉姝, 单忠艳, 滕卫平. 血清甲状腺自身抗体、碘摄入量与 Graves 病发病及临床转归的关系[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 95-99.
- [10] Park, S.M., Cho, Y.Y., Joung, J.Y., Sohn, S.Y., Kim, S.W. and Chung, J.H. (2015) Excessive Iodine Intake Does Not Increase the Recurrence Rate of Graves' Disease after Withdrawal of the Antithyroid Drug in an Iodine-Replete Area. *European Thyroid Journal*, **4**, 36-42. <https://doi.org/10.1159/000375261>
- [11] Holm, I.A., Manson, J.E., Michels, K.B., Alexander, E.K., Willett, W.C. and Utiger, R.D. (2005) Smoking and Other Lifestyle Factors and the Risk of Graves' Hyperthyroidism. *Archives of Internal Medicine*, **165**, 1606-1611. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.14.1606>
- [12] Razmara, E., Salehi, M., Aslani, S., et al. (2021) Graves' Disease: Introducing New Genetic and Epigenetic Contributors. *Journal of Molecular Endocrinology*, **66**, R33-R55. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0078>
- [13] García, F.M., Cayuela, A., Hernández, N.G., et al. (2008) Long-Term Maintenance of Low-Dose Antithyroid Drugs versus Drug Withdrawal in Patients with Graves' Hyperthyroidism. *Endocrinología y Nutrición*, **55**, 123-131. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(08\)70648-X](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(08)70648-X)
- [14] Struja, T., Guebelin, L., Kutz, A., Fehlberg, H., Mueller, B. and Schuetz, P. (2016) Does Immunosuppressive Therapy Improve Outcomes in Graves' Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, **26**, 634-640. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0647>
- [15] Allahabadia, A., Daykin, J., et al. (2000) Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 1038-1042. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6430>
- [16] Chailurkit, L.O., Aekplakorn, W. and Ongphiphadhanakul, B. (2014) The Relationship between Circulating Estradiol and Thyroid Autoimmunity in Males. *European Journal of Endocrinology*, **170**, 63-67. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0455>
- [17] 王深明, 毛盛明, 赵国强, 等. 雌激素受体与 Graves 病的相关性[J]. 中华外科杂志, 2000, 38(8): 619-621.
- [18] Dai, R., Edwards, M.R., Heid, B. and Ahmed, S.A. (2019) 17 $\beta$ -Estradiol and 17 $\alpha$ -Ethinyl Estradiol Exhibit Immunologic and Epigenetic Regulatory Effects in NZB/WF1 Female Mice. *Endocrinology*, **160**, 101-118. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00824>
- [19] Zuhur, S.S., Yildiz, I., Altuntas, Y., et al. (2020) The Effect of Gender on Response to Antithyroid Drugs and Risk of Relapse after Discontinuation of the Antithyroid Drugs in Patients with Graves' Hyperthyroidism: A Multicentre Study. *Endokrynologia Polska*, **71**, 207-212. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0007>
- [20] Manji, N., Carr-Smith, J.D., Boelaert, K., et al. (2006) Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 4873-4880. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1402>
- [21] Cui, Y., Chen, J., Guo, R., et al. (2023) Relapse of Graves' Disease in Chinese Children: A Retrospective Cohort Study. *European Thyroid Journal*, **12**, e230018. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0018>
- [22] Liu, J., Fu, J., Xu, Y. and Wang, G. (2017) Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. *International Journal of Endocrinology*, **2017**, Article ID: 3813540. <https://doi.org/10.1155/2017/3813540>
- [23] Cappelli, C., Gandossi, E., Castellano, M., et al. (2007) Prognostic Value of Thyrotropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' Disease: A 120 Months Prospective Study. *Endocrine Journal*, **54**, 713-720. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K06-069>
- [24] Bano, A., Gan, E., Addison, C., et al. (2018) Age May Influence the Impact of TRAbs on Thyroid Function and Relapse-Risk in Patients with Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 1378-1385. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01738>
- [25] Lu, L., Gao, C. and Zhang, N. (2021) Age Moderates the Associations between TRAbs, Free T3 and Outcomes of

- Graves' Disease Patients with Radioactive Iodine Treatment. *Clinical Endocrinology*, **94**, 303-309. <https://doi.org/10.1111/cen.14301>
- [26] Barbesino, G. and Tomer, Y. (2013) Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 2247-2255. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4309>
  - [27] Nalla, P., Young, S., Sanders, J., *et al.* (2019) Thyrotrophin Receptor Antibody Concentration and Activity, Several Years after Treatment for Graves' Disease. *Clinical Endocrinology*, **90**, 369-374. <https://doi.org/10.1111/cen.13908>
  - [28] Vos, X.G., Smit, N., Endert, E., Tijssen, J.G.P. and Wiersinga, W.M. (2008) Frequency and Characteristics of TBII-Seronegative Patients in a Population with Untreated Graves' Hyperthyroidism: A Prospective Study. *Clinical Endocrinology*, **69**, 311-317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03192.x>
  - [29] Kwon, H., Kim, W.G., Jang, E.K., *et al.* (2016) Usefulness of Measuring Thyroid Stimulating Antibody at the Time of Antithyroid Drug Withdrawal for Predicting Relapse of Graves Disease. *Endocrinology and Metabolism*, **31**, 300-310. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.300>
  - [30] Laurberg, P., Hansen, P.E.B., Iversen, E., Jensen, S.E. and Weeke, J. (1986) Goitre Size and Outcome of Medical Treatment of Graves' Disease. *European Journal of Endocrinology*, **111**, 39-43. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1110039>
  - [31] Laurberg, P., Nygaard, B., Andersen, S., *et al.* (2014) Association between TSH-Receptor Autoimmunity, Hyperthyroidism, Goitre, and Orbitopathy in 208 Patients Included in the Remission Induction and Sustenance in Graves' Disease Study. *Journal of Thyroid Research*, **2014**, Article ID: 165487. <https://doi.org/10.1155/2014/165487>
  - [32] Struja, T., Fehlberg, H., Kutz, A., *et al.* (2017) Can We Predict Relapse in Graves' Disease? Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **176**, 87-97. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0725>
  - [33] Choi, H.S. and Yoo, W.S. (2017) Free Thyroxine, Anti-Thyroid Stimulating Hormone Receptor Antibody Titers, and Absence of Goiter Were Associated with Responsiveness to Methimazole in Patients with New Onset Graves' Disease. *Endocrinology and Metabolism*, **32**, 281-287. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.281>
  - [34] Laurberg, P. (2006) Remission of Graves' Disease during Anti-Thyroid Drug Therapy. Time to Reconsider the Mechanism. *European Journal of Endocrinology*, **155**, 783-786. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02295>
  - [35] 缪婕, 赵咏桔, 王曙, 等. Graves 病患者甲状腺激素水平正常后 sTSH 长期抑制机制的探讨[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(2): 170-173.
  - [36] Liu, L., Lu, H., Liu, Y., Liu, C. and Xun, C. (2016) Predicting Relapse of Graves' Disease Following Treatment with Antithyroid Drugs. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 1453-1458. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3058>
  - [37] Subekti, I., Kartiko, G.J., Suhardi, Z.F., Muhadi and Wisnu, W. (2021) Serum TSH Level as Predictor of Graves' Disease Recurrence Following Antithyroid Drug Withdrawal: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **16**, e0245978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245978>
  - [38] Lang, B.H.-H., Woo, Y.-C., Wong, I.Y.-H. and Chiu, K.W.-H. (2017) Single-Session High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Persistent or Relapsed Graves Disease: Preliminary Experience in a Prospective Study. *Radiology*, **285**, Article ID: 162776. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162776>
  - [39] Vejrazkova, D., Vcelak, J., Vaclavikova, E., *et al.* (2018) Genetic Predictors of the Development and Recurrence of Graves' Disease. *Physiological Research*, **67**, S431-S439. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934018>