

Graves病抗甲状腺药物治疗停药后复发的相关因素

陈立静^{1,2}, 龙 健^{1*}

¹重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆

²重庆医科大学附属南川医院内分泌科, 重庆

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘 要

Graves病的治疗方法多种, 其中以抗甲状腺药物治疗为主, 一般疗程12~18个月。最近半年小剂量抗甲状腺药物治疗下甲功正常、TRAb阴性一般可以停药, 但停药后复发率高。准确把握停药指针对于降低复发十分重要。研究表明停药时甲状腺体积大、ATD疗程短、偏高的TRAb水平、偏低TSH的水平、较快的甲状腺上动脉血流速度、较高的T3/FT4比值、较高的碘摄入、高NRL及低TPOAb和TgAb滴度等与停药后复发相关。因此在停用ATD之前, 应该关注上述指标, 避免不恰当停药导致复发。

关键词

甲亢, ATD, 停药, 文献综述

Related Factors of Recurrence of Graves' Disease after Withdrawal of Antithyroid Drugs

Lijing Chen^{1,2}, Jian Long^{1*}

¹Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Endocrinology, Nanchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

Abstract

There are many treatments for Graves' disease, among which antithyroid drugs are the main treat-

*通讯作者。

ment, and the general course of treatment is 12~18 months. In the last six months, patients with normal thyroid function and negative TRAb can generally stop taking antithyroid drugs, but the recurrence rate is high after stopping taking them. It is very important to master the withdrawal indicator accurately to reduce recurrence. Studies have shown that the recurrence after drug withdrawal is related to large thyroid volume, short ATD course, high TRAb level, low TSH level, fast blood flow velocity of superior thyroid artery, high T3/ft4 ratio, high iodine intake, high NRL and low TPOAb and TgAb titers. Therefore, before stopping ATD, we should pay attention to the above indicators to avoid the recurrence caused by improper withdrawal.

Keywords

Hyperthyroidism, ATD, Stop Taking Medicine, Literature Review

Copyright © 2025 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病是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病。其治疗方法主要包括抗甲状腺药物(ATD)治疗、 I^{131} 治疗、手术治疗三种, ATD治疗是我国的首选方案。ATD的主要作用机制是抑制甲状腺激素合成。2016年ATA版《甲亢和其他病因导致的甲状腺毒症诊治指南》推荐一般总疗程12~18个月, TSH及TRAb水平正常后可考虑停药, 但停药后复发率高, 约20%~30%。如何降低复发是ATD治疗停药前考虑的关键问题。停药后复发有哪些危险因素呢? 近年来一些研究探讨了这个问题, 本文搜集整理了相关研究资料, 以期临床工作提供合理指导及参考。

2. ATD停药后复发的危险因素

2.1. 甲状腺的大小

徐海燕等研究[1]通过随访66例门诊收治的GD伴甲亢行ATD治疗并达到停药指征的患者, 结果表明在停药后复发的患者中, III度甲状腺肿大比例高(52.1% vs. 13.6%, $P < 0.01$), 提示停药时甲状腺肿大患者复发风险较大, 反之亦然。周爱新[2]报道甲状腺肿大III度者复发率为75% (10/12), 显著高于II度肿大者的37.9% (66/174), 和I度肿大者的32% (24/76)及无明显肿大者19% (4/21) ($U = 3.246; 3.596; 4.058$, $P < 0.01$), 而后两者的复发率之间无显著差异, 同样证明甲状腺严重肿大者复发率高。柳林等[3]的研究提示发病时甲状腺肿大者, 其复发率高于甲状腺正常者。国外也有研究报道[4], 甲状腺大小与ATD治疗停药后复发之间呈正相关。值得注意的是上述研究中提及的均是指诊断时甲状腺的大小, 停药时甲状腺大小是否与复发相关暂无相关研究数据, 有待进一步探讨。这些研究结论也提醒我们临床医生对于甲状腺严重肿大的GD患者, 可能不推荐首选ATD治疗。

2.2. ATD治疗疗程及剂量

王玉英等[5]通过观察门诊116例GD患者ATD治疗疗效, 发现抗甲状腺药物治疗疗效与治疗疗程呈正相关, 其研究表明治疗时间长者, 停药1年后复发率明显降低($P < 0.05$)。周爱新[2]通过观察287例GD患者ATD治疗停药后复发进行多因素分析, 报道指出抗甲状腺药物治疗疗程不到1年者复发率为61% (47/77)、1~1.5年为42% (38/81), 两组比较有显著差异($U = 3.418$, $P < 0.01$); 疗程超过1.5年者的复

发率为 19.4% (25/129), 与前两组比较均有显著性差异($U = 6.342; 3.497, P < 0.01$)。沈屹、杨莉的研究表明毒性弥漫性甲状腺肿患者的缓解率随着小剂量抗甲状腺药物的治疗时间的延长而升高[6]。上述研究表明, ATD 治疗疗程越长, 复发率越低, 缓解率越高。因此抗甲状腺激素药物治疗建议疗程为 1.5 至 2 年或更长, 甚至有人认为疗程越长, 甲亢复发风险越小, 但此观点尚存在争议[7]。目前, 2016 年 ATA 版《甲亢和其他病因导致的甲状腺毒症诊治指南》推荐一般总疗程 12~18 个月, 结合其他因素综合评估是否停药。

2.3. TRAb 水平

ATD 停药时测定 TRAb 值的必要性已被广泛、深入研究。多个研究表明 TRAb 在甲亢抗甲状腺药物治疗中对停药时机的把握和甲亢停药后是否复发的判断均起着重要作用。如徐海燕等研究表明停药后复发的患者中其停药前(中位数 1.53 KIU/L vs. 0.33 KIU/L, $P < 0.01$) TRAb 水平显著增高[1]。张晓丽等研究发现经有效抗甲状腺药物治疗的患者, 其甲状腺激素的恢复程度与 TRAb 的恢复并不一致, 说明 ATD 治疗的抑制免疫作用是一个缓慢持续的过程, 过早的停用抗甲状腺药物治疗可能增加患者甲亢的复发风险[8]。此研究中, 复发组血清 TRAb 的浓度水平及阳性率与正常对照组比较有显著差异, 但与初诊组比较差异无统计学意义。瑞典的一项前瞻性随机研究[9]提示 TRAb 值在甲状腺功能亢进诊断时和 ATD 治疗 6 个月后复发患者和缓解期患者之间无显著差异; 然而, 在 ATD 治疗停止前的 18 个月后, 观察到 TRAb 阳性者, 复发率明显升高。这可能与 ATD 治疗在停药前持续时间的长短有关。同时孙爽等研究发现对于早期妊娠的甲亢患者, 停药时 TRAb 阳性是其甲亢复发的独立危险因素[10]。因此 ATD 治疗甲亢停药时 TRAb 阴性可以减少复发率, 在抗甲状腺药物停药指征中有重要意义, 可以进一步指导临床用药。

2.4. TSH 水平

孙爽[10]在研究甲亢患者妊娠早期停药因素的影响时发现低 TSH 会增加停药后复发风险。王少波等选取 136 例经 ATD 治疗的 Graves 病患者, 观察其停药 1 年、2 年、3 年甲亢的复发率, 结果表明 ATD 治疗甲亢复发率 TSH 增高组与 TSH 正常组无明显区别, TSH 减低组甲亢最容易复发[11]。张勤等的研究也表明 TSH 正常组的复发率低于 TSH 减低组[12]。因此, ATD 停药时 TSH 水平减低, 是预测复发的危险因素之一。

2.5. T3/ft4 比值

目前已有多个研究表明[13]-[15], 三碘甲状腺原氨酸/甲状腺素(T3/T4)比值升高是 ATD 治疗停药后复发的危险因素。但 Suyeon Park 等的研究发现停药时 T3/ft4 的比值越高, 停药后复发率越高[16]。同时表明 T3/ft4 的比值是预测 GD 复发的独立因子, 其敏感性甚至比 TRAb 更高。

2.6. 甲状腺上动脉血流速度改变

Graves 病患者大多数表现为甲状腺血供丰富, ATD 治疗有效时血流速度可降至正常[17] [18]。有研究表示甲亢药物治疗停药时甲状腺上动脉峰值流速高于 40.8cm/s 或峰值血流速度下降幅度(MV1-MV2/MV1)低于 0.525 时甲亢复发概率增加[19]。对于 ATD 治疗的患者, 测定其治疗前后甲状腺上动脉血流速度下降幅度对预测甲亢复发有较高价值。

2.7. 碘摄入量

ATDs 的作用是干扰甲状腺过氧化物酶催化的碘对甲状腺激素合成的利用。有研究[20] [21]表明, 经 ATD 治疗后甲状腺功能正常的患者, 如不控制碘的摄入量, 比如进食海带等含碘高食物或暴露于含碘造

影剂等, 会增加甲亢的复发率。也有人[22]提出, 从低碘摄入到高碘摄入, 可能会导致更高的复发率。故在甲功正常甚至停止 ATD 治疗后, 仍需继续限制碘摄入, 并定期复查甲功。

2.8. 中性粒细胞与淋巴细胞比率

中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)是一个简单的、无创性、性价比高的宿主免疫系统标记, 而宿主的免疫反应能力在 GD 病情的缓解与进展中起着重要作用。因此有研究[23]表明高 NLR 是 GD 复发的独立危险因子, 在研究中, 通过多变量分析显示在排除了吸烟、年龄、性别、甲状腺肿大、甲状腺眼病、ATD 治疗时间、T3/ft4 等因素影响下, 诊断时 NLR 高的患者比 NLR 低的患者有更高的复发率。但目前对于该项指标的研究不多, 有待进一步证实。

2.9. TPOAb 及 TgAb

TPOAb 及 TgAb 与 GD 的基础免疫有关, 研究[24][25]显示诊断时 TPOAb 越高, ATD 治疗的疗效越好。Yun Mi Choi 等的研究[26]显示在诊断 GD 时 TPOAb 阳性的患者, 在 ATD 治疗的过程中出现 TPOAb 或 TgAb 升高, 则停药后复发的风险较低。Schott M 等的研究[27]结果提示 TPOAb 水平越高, 复发风险越高。上述研究结果显示 TPOAb 及 TgAb 在 ATD 治疗过程中、停药后的表现各异, 但结论并不冲突, 对临床医师在评估 ATD 疗效及复发风险时有一定的参考意义。

3. 总结

综上所述, 目前抗甲状腺药物治疗的停药指征仍没有明确的统一的标准, 但综合关于甲亢药物治疗的文献, 在 T3、ft4 正常时, 停 ATD 需满足以下几点: ① 临床症状缓解, 包括心悸、手颤、甲状腺肿大及眼征等, ② 疗程不少于 2 年, ③ TRA 阴性, ④ TSH 水平不低, ⑤ 甲状腺上动脉血流速度低及治疗前后甲状腺上动脉血流速度下降幅度大, ⑥ ATD 维持在小剂量。宋巍巍[28]的研究表明长期使用 ATD 在临床上是安全有效的。甚至有人提出 ATD 可维持剂量终身服用, 但目前尚未收集到更多证据, 有待进一步证实。在治疗过程中, 即使 T3、ft4 仍高, 但出现粒细胞缺乏、肝细胞损害或肝衰竭、ANCA 相关血管炎等严重副作用, 以及出现关节疼痛, 也需立即停药, 并做相应处理, 甚至选择手术或 I131 治疗等其他方案。甲亢药物治疗的疗效确切, 但个体差异较大, 对甲状腺药物的反应也不一样, 在治疗过程中需按个体化给予相应剂量、调整药物, 停药也需个体化处理, 避免过早停药导致病情反复或加重。

参考文献

- [1] 徐海龄, 冉建民, 劳干诚, 等. Graves 病并甲亢药物治疗停药后复发相关临床因素分析[C]//中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文集. 2013: 268-269.
- [2] 周爱新. 药物治疗后甲状腺功能亢进症患者复发因素分析——287 例报告[J]. 新医学, 1999, 30(10): 581-582.
- [3] 柳林, 卢洪文, 刘长山, 刘阳. 抗甲状腺药物治疗格雷夫斯病复发情况及相关因素分析[J]. 中华全科医师杂志, 2016, 11(6): 437-440.
- [4] Laurberg, P., Krejbjerg, A. and Andersen, S.L. (2014) Relapse Following Antithyroid Drug Therapy for Graves' Hyperthyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **21**, 415-421. <https://doi.org/10.1097/med.000000000000088>
- [5] 王玉英, 桑淑英. 格雷夫斯病药物治疗探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(6): 729-730.
- [6] 沈屹, 杨莉. 小剂量抗甲状腺药物缓解毒性弥漫性甲状腺肿的临床意义[J]. 中国乡村杂志, 2012, 19(3): 14-15.
- [7] Bahn, R.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Garber, J.R., Greenlee, M.C., Klein, I., et al. (2011) Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, **21**, 593-646. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>
- [8] 张晓丽, 刘馨悦, 刘波. TRAb 的动态监测在 Graves 病中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(4): 651-653.

- [9] Laurberg, P., Wallin, G., Tallstedt, L., Abraham-Nordling, M., Lundell, G. and Tørring, O. (2008) Tsh-Receptor Autoimmunity in Graves' Disease after Therapy with Anti-Thyroid Drugs, Surgery, or Radioiodine: A 5-Year Prospective Randomized Study. *European Journal of Endocrinology*, **158**, 69-75. <https://doi.org/10.1530/eje-07-0450>
- [10] 孙爽. 甲亢患者妊娠早期停药后复发的相关因素分析及对妊娠结局的影响[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [11] 王少波, 周善存, 梁志丽. Hs-TSH 维持水平与 ATD 治疗 Graves 病甲亢预后的关系[J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(3): 281-283.
- [12] 张勤, 池莲祥, 周波, 徐华. ATD 治疗 Graves 病甲亢的预后与血清 TSH 关系的研究[J]. 华西医学, 2006, 21(3): 450-451.
- [13] Laurberg, P., Krejbjerg, A. and Andersen, S.L. (2014) Relapse Following Antithyroid Drug Therapy for Graves' Hyperthyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **21**, 415-421. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000088>
- [14] Orgiazzi, J. and Madec, A. (2002) Reduction of the Risk of Relapse after Withdrawal of Medical Therapy for Graves' Disease. *Thyroid*, **12**, 849-853. <https://doi.org/10.1089/105072502761016467>
- [15] Takamatsu, J., Sugawara, M., Kuma, K., Kobayashi, A., Matsuzuka, F., Mozai, T., et al. (1984) Ratio of Serum Triiodothyronine to Thyroxine and the Prognosis of Triiodothyronine-Predominant Graves' Disease. *Annals of Internal Medicine*, **100**, 372-375. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-3-372>
- [16] Park, S., Song, E., Oh, H., Kim, M., Jeon, M.J., Kim, W.G., et al. (2019) When Should Antithyroid Drug Therapy to Reduce the Relapse Rate of Hyperthyroidism in Graves' Disease Be Discontinued? *Endocrine*, **65**, 348-356. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01987-w>
- [17] 中华医学会内分泌学分会. 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.
- [18] 吴欣, 宋兆杰, 王时宏, 等. 彩超对药物治疗后甲亢复发患者甲状腺上动脉血流的研究[J]. 临床军医杂志, 2013(3): 315-316.
- [19] 刘光清, 黄利, 郑海龙, 梁娴, 赵妍妍. 甲状腺上动脉血流速度改变对药物治疗甲亢复发的预测价值[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(5): 647-650.
- [20] Roti, E. (1993) Effects of Chronic Iodine Administration on Thyroid Status in Euthyroid Subjects Previously Treated with Antithyroid Drugs for Graves' Hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **76**, 928-932. <https://doi.org/10.1210/jc.76.4.928>
- [21] Laurberg, P., Krejbjerg, A. and Andersen, S.L. (2014) Relapse Following Antithyroid Drug Therapy for Graves' Hyperthyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **21**, 415-421. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000088>
- [22] Solomon, B.L., Evaul, J.E., Burman, K.D. and Wartofsky, L. (1987) Remission Rates with Antithyroid Drug Therapy: Continuing Influence of Iodine Intake? *Annals of Internal Medicine*, **107**, 510-512. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-4-510>
- [23] Kim, M., Kim, B.H., Jang, M.H., Kim, J.M., Kim, E.H., Jeon, Y.K., et al. (2019) High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Relapse in Graves' Disease after Antithyroid Drug Therapy. *Endocrine*, **67**, 406-411. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02137-y>
- [24] 颜闪闪, 刘小玉, 刘长山. 格雷夫斯病药物治疗效果影响因素分析[J]. 社区医学杂志, 2020, 18(5): 328-331+335.
- [25] 任丽萍, 卢泽芬, 何庆, 等. 血清甲状腺过氧化物酶抗体对 Graves 病合并桥本甲状腺炎的诊断意义[J]. 天津医药, 2016, 44(11): 1305-1307+1409.
- [26] Choi, Y.M., Kwak, M.K., Hong, S.M. and Hong, E. (2019) Changes in Thyroid Peroxidase and Thyroglobulin Antibodies Might Be Associated with Graves' Disease Relapse after Antithyroid Drug Therapy. *Endocrinology and Metabolism*, **34**, 268-274. <https://doi.org/10.3803/enm.2019.34.3.268>
- [27] Schott, M., Eckstein, A., Willenberg, H., Nguyen, T., Morgenthaler, N. and Scherbaum, W. (2007) Improved Prediction of Relapse of Graves' Thyrotoxicosis by Combined Determination of TSH Receptor and Thyroperoxidase Antibodies. *Hormone and Metabolic Research*, **39**, 56-61. <https://doi.org/10.1055/s-2007-957347>
- [28] 宋巍巍. 长期使用甲疏咪唑治疗甲亢的临床疗效和安全性分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(9): 2230-2231.