

# 促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病复发中的作用机制及其临床意义

杨卫芳<sup>1</sup>,徐宏<sup>1</sup>,刘元涛<sup>2</sup>,赵蕙琛<sup>1</sup>

(1.青岛市市立医院内分泌科,山东 青岛 266011; 2.山东大学齐鲁医院(青岛)内分泌科,山东 青岛 266035)

**摘要:** Graves 病是最常见的自身免疫性甲状腺功能亢进症,其 50% 以上的高复发率显著影响患者的生活质量。促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)是 Graves 病的特异性生物标志物,影响疾病的诊断、治疗和复发预测。TRAb 的水平与疾病活动性及复发风险高度相关,是治疗停药的主要指标之一。然而,TRAb 参与 Graves 病发病的具体机制及其临床应用仍存在许多问题。本文旨在系统探讨 TRAb 在 Graves 病复发中的指导作用,分析其可能机制及临床意义,以期为临床实践提供参考。

**关键词:** 促甲状腺激素受体抗体;甲状腺刺激抗体;Graves 病;复发;预后

中图分类号:R581.1

文献标志码:A

## Mechanism of thyroid-stimulating immunoglobulin in Graves' disease recurrence and clinical significance

YANG Weifang<sup>1</sup>, XU Hong<sup>1</sup>, LIU Yuantao<sup>2</sup>, ZHAO Huichen<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong, China;

2. Department of Endocrinology, Qilu Hospital (Qingdao) of Shandong University, Qingdao 266035, Shandong, China)

**Abstract:** Graves' disease, the leading cause of autoimmune hyperthyroidism, has a recurrence rate exceeding 50%, greatly impacting patients' quality of life. Thyrotrophin receptor antibody (TRAb) is a specific biomarker for diagnosing, treating, and predicting the recurrence of Graves' disease. TRAb levels strongly correlate with disease activity and recurrence risk, and are key for deciding on drug withdrawal. However, the specific mechanism and clinical application of TRAb in Graves' disease still remain unclear. This paper investigates the role of TRAb in Graves' disease recurrence, so as to explore its mechanisms and clinical importance to inform clinical practice.

**Key words:** Thyrotrophin receptor antibody; Thyroid-stimulating antibodies; Graves' disease; Recurrence; Prognosis

甲状腺功能亢进是甲状腺自身分泌过量的甲状腺激素引发甲状腺毒症的表现。甲状腺毒症是由多种原因引起的甲状腺激素水平过高,导致机体出现一系列代谢异常和临床症状的状态。包括甲状腺自身的功能亢进以及外源性激素摄入或甲状腺组织破坏等。Graves 病为常见的自身免疫性甲状腺疾病,是甲状腺功能亢进最常见的原因。促甲状腺激素受体刺激性抗体(thyroid-stimulating antibodies,

TSAb)刺激甲状腺腺体产生过量的甲状腺激素,从而引发甲状腺毒症。Graves 病通常在 20~50 岁发病,女性发病率是男性的 5~6 倍<sup>[1]</sup>。约 62% 的患者在初次治疗后复发<sup>[2]</sup>。复发患者的生活质量评分显著低于未复发患者,且复发与焦虑和抑郁等心理健康问题密切相关<sup>[3]</sup>。因此,降低复发率并及时识别、管理复发患者,对提高患者的生活质量至关重要。

促甲状腺激素受体(thyroid-stimulating recep-

tor, TSHR)是甲状腺自身抗原,其抗体为 TRAb,分为 TSAb 和阻断性抗体(thyroid blocking antibody, TBAb)两种。TBAb 则与甲状腺功能减退相关,其中 TSAb 与 TSHR 受体结合模仿 TSH 的作用,刺激甲状腺滤泡上皮细胞,导致甲状腺激素分泌,引发 Graves 病<sup>[4]</sup>。TSAb 水平与 Graves 病的活动性、严重程度及复发风险密切相关。虽然免疫测定法能够定量检测 TRAb 水平,但是无法区分是 TSAb 还是 TBAb,限制了 TRAb 的准确判断。在临床应用中,需要结合甲状腺功能,如游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)及 TSH 水平来推测抗体的功能特征。

TRAb 的高水平不仅与甲状腺功能亢进的发生发展有关,还是评估治疗效果、预测复发以及停药的重要指标。早期 TRAb 水平的下降与长期缓解相关<sup>[5]</sup>。连续监测 TRAb 水平在 Graves 病的治疗以及停药后的长期管理中具有重要临床意义。

## 1 TRAb 的产生机制

TRAb 的产生源于免疫系统对 TSHR 抗原的耐受性丧失,导致 B 细胞异常活化。TRAb 的产生与遗传易感性、环境因素及病毒感染等因素相关。人类白细胞抗原 DR3(human leukocyte antigen DR3, HLA-DR3)和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)等基因多态性影响对 TSHR 抗原的免疫耐受能力。埃布斯坦-巴尔(Epstein-Barr, EB)病毒再感染激活 B 细胞的多克隆,促使其分化为浆细胞,从而产生 TRAb<sup>[5]</sup>。

TSHR 抗原的呈递是 TRAb 产生的关键环节。受损的甲状腺细胞释放 TSHR 抗原,激活如树突状细胞的抗原呈递细胞,进一步激活 CD4+ T 细胞,激活的 T 细胞释放细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-4 和 IL-10,促进 B 细胞分化及 TRAb 的生成<sup>[6]</sup>。

TSAb 通过与 TSHR 结合,模拟 TSH 的作用,激活甲状腺滤泡上皮细胞<sup>[7]</sup>,持久的刺激作用可诱发甲状腺细胞增生,导致弥漫性甲状腺肿大,即 Graves 病。TSAb 通过交叉反应与眼眶和胫前区域成纤维细胞中的 TSHR 结合,诱发甲状腺相关性眼病和胫前黏液性水肿<sup>[8]</sup>。而 TBAb 则通过抑制 TSH 与 TSHR 的结合,导致甲状腺功能减退。所以,如果不能分别监测 TSAb 和 TBAb,临床监测的 TRAb 需要与患者的甲状腺功能结合判断,尤其是 TSH 水平。在 Graves 病患者中,测定 TRAb 主要是反映 TSAb 的作用。

## 2 Graves 病的复发与 TRAb 的相关性

Graves 病的高复发率是医生和患者面临的严峻问题。TRAb 水平的升高与疾病初发及复发风险密切相关。一项回顾性研究对 1 235 例接受抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATDs)治疗超过 12 个月的 Graves 病患者进行分析,发现持续高水平的 TRAb 是 Graves 病复发的独立风险因素。在停药时高水平的 TRAb 与复发风险呈正相关。经过治疗 24 个月以后,TRAb 持续高水平患者的复发率依然高于经过 12~24 个月治疗后 TRAb 水平正常的患者。TRAb 的水平可帮助医生及时调整治疗方案,来降低疾病复发的风险<sup>[9]</sup>。长期接受 ATDs 治疗的患者中,TRAb 的水平能提高复发风险预测的准确性<sup>[10]</sup>。接受 ATDs 治疗的患者中,持续高水平的 TRAb 与复发风险显著相关,并且在复发患者的 TRAb 水平普遍高于未复发患者<sup>[11]</sup>。TRAb 的变化与 Graves 病的临床活动评分(clinical activity score, CAS)显著相关,TRAb 不仅是疾病活动性的指标,还是预后评估的重要工具<sup>[12]</sup>。

遗传因素、环境以及 ATDs 治疗的不规范均是 Graves 病复发的重要原因。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因负责呈递抗原并激活 T 细胞。特定型的 HLA 基因能增加患者的免疫反应。HLA-DR3 等 HLA 基因可增加 Graves 等自身免疫性疾病的易感性,对 TSHR 抗原产生更强的免疫反应,产生更多的 TRAb,刺激产生更大量的甲状腺激素。精神紧张、吸烟、病原体的感染是 Graves 病复发的环境因素。例如,EB 病毒感染后激活免疫系统,产生大量炎症因子,加剧甲状腺组织的损伤及自身免疫反应。ATDs 通过抑制甲状腺激素的合成控制甲状腺功能亢进,其有效性依赖于足够的治疗剂量和持续的治疗时间。ATDs 用药不规范或治疗时间不足,可能无法完全抑制住甲状腺激素的合成,激素水平的不稳定引起 Graves 病复发。患者可能对 ATDs 产生耐药性,进一步降低药物的疗效。ATDs 在治疗过程中可以调节免疫反应,如果治疗不规范,导致自身免疫反应的恢复,升高 TRAb 的水平,增加复发风险。放射性碘治疗后,如果不及时监测甲状腺功能,调整患者的治疗,甲状腺激素水平不稳定也可能导致复发。遗传易感性与环境触发因素共同作用影响 TRAb 的水平,影响 Graves 病复发。临床中治疗时监测患者的甲状腺功能,稳定甲状腺激素水平,降低免疫反应,并且考

虑到遗传、环境等其他复发因素,针对性的治疗,降低其复发的风险。

TRAb 水平与 Graves 病的活动性相关,在 ATDs 治疗的早期阶段,TRAb 水平的变化能够预测治疗是否成功<sup>[13]</sup>。治疗过程中 TRAb 下降速度越快,表明患者对 ATDs 反应越敏感。较高的 TRAb 水平通常与较差的治疗反应和更高的复发率相关。有研究显示,在 ATDs 治疗后的 3 个月内,TRAb 的显著下降与患者临床症状缓解和生化指标改善密切相关<sup>[14]</sup>。国外指南建议新诊断的 Graves 患者正规治疗 12~18 个月,如果 TSH 水平正常且 TRAb 阴性则可以停止治疗<sup>[15-16]</sup>。国内指南建议新诊断的 Graves 患者需要正规治疗 18~24 个月<sup>[17]</sup>。ATDs 治疗的缺点是复发率高,停药后的前 6 个月复发率约 50%<sup>[18-19]</sup>。

如果治疗过程中 TRAb 持续高水平或停药后再次升高,提示患者为复发高风险,可适当延长 ATDs 治疗的时间以降低复发风险,提高缓解率。有研究在对 128 例复发性 Graves 病患者进行的纵向研究中,接受抗 ATDs 第二疗程治疗后超过 75% 的患者得到长期缓解<sup>[20]</sup>。长期(5~10 年)或终生使用低剂量 ATD 治疗也是一种安全有效的选择<sup>[21-22]</sup>。长期低剂量抗甲状腺药物治疗是控制甲状腺功能亢进和避免复发的可行策略,对 Graves 病安全有效<sup>[23]</sup>。此外,TRAb 的持续高水平还可能提示患者对 ATDs 出现耐药性,临床医生需及时与患者协商选择其他治疗方案,如放射性碘治疗或甲状腺手术。目前临床上仍然没有很好的预测缓解和停药时机的指标,在理论上 TRAb 是预测缓解和复发的良好指标。TRAb 阴性预测有较高的缓解率。因此,及时动态监测 TRAb 水平不仅有助于评估 ATDs 疗效,还为患者个体化治疗提供了重要的实验室依据。

### 3 TRAb 在放射性碘治疗中的指导作用

TRAb 在放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗 Graves 病的过程中也有一定的指导意义。TRAb 的基线水平与 RAI 治疗预后密切相关。在一项 226 例 Graves 病的研究中,TRAb 基线水平较低的患者在接受<sup>131</sup>I 治疗后出现早期缓解的风险显著增加<sup>[24]</sup>。RAI 治疗的成功率与治疗前的 TRAb 水平也密切相关,TRAb 高水平通常与 RAI 治疗后的复发风险相关<sup>[25]</sup>。在年轻患者中,TRAb 水平的降低与治疗成功率的提高显著相关<sup>[26]</sup>。在 RAI 治疗前

后动态监测 TRAb 水平,有助于判断患者的缓解率。

## 4 TRAb 在桥本甲状腺功能亢进中的应用

临床中 TRAb 与甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TGAb)等其他甲状腺自身抗体进行联合检测,能提高对自身免疫性甲状腺疾病的诊断和鉴别诊断。TPOAb 和 TGAb 阳性是慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)的诊断性抗体,TRAb 则是 Graves 病的诊断性抗体。如果甲状腺功能亢进患者 TRAb 阳性合并高滴度的 TPOAb 和 TGAb,提示桥本甲状腺炎合并 Graves 病,在治疗中需及时减量 ATDs,避免过度治疗导致甲状腺功能减退。如果患者的 TRAb 阴性合并高滴度 TPOAb 和 TGAb,则提示桥本性甲状腺功能亢进,而非 Graves 病,必要时结合甲状腺彩超或甲状腺血流显像进行鉴别。近年研究显示,基因组(如 HLA-DR 变异)、蛋白质组及代谢组标志物,可构建预测模型,鉴别桥本甲状腺功能亢进与 Graves 病的准确性<sup>[27-28]</sup>。对桥本甲状腺炎导致甲状腺功能亢进,无需 ATDs 治疗,对症治疗的同时动态监测甲状腺功能,如果出现甲状腺功能减退,及时开始甲状腺激素替代治疗。如果桥本甲状腺功能亢进患者在感染期间存在严重的甲状腺功能亢进表现且对药物治疗无反应,可行 RAI 治疗<sup>[29]</sup>。患者如果存在甲状腺肿瘤的风险,可行甲状腺切除手术。Treg/Th17 失衡是桥本甲状腺炎发病机制之一<sup>[30]</sup>,靶向 Th17/Treg 失衡(如抗 IL-17 生物制剂)及代谢干预有可能用于桥本甲状腺功能亢进的治疗,但仍需大规模临床试验验证其安全性和长期疗效。

## 5 TRAb 在妊娠期和哺乳期甲状腺功能异常的应用

TRAb 在妊娠期和哺乳期甲状腺功能异常的诊断与鉴别诊断中有重要作用。妊娠期甲状腺功能亢进最常见的是 Graves 病和妊娠一过性甲状腺毒症。妊娠一过性甲状腺毒症是由于人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)对甲状腺的刺激作用导致甲状腺激素水平增加,并反馈抑制 TSH 的合成与分泌。妊娠早期随 HCG 水平的明显升高出现 TSH 水平下降,一般在妊娠 8~12 周降至最低,随着 HCG 下降,TSH 水平逐渐回升。妊娠一

过性甲状腺毒症患者 TRAb 阴性,需要对症处理,而不需要抗甲状腺治疗。在对孕妇进行 Graves 病管理时,监测 TRAb 水平可识别胎儿是否受母体抗体的影响,发现潜在的胎儿甲状腺功能异常<sup>[31]</sup>。如果患者 TRAb 在孕早期升高,需要在 18~22 周和孕晚期监测 TRAb 的水平。TRAb 水平如果在妊娠中晚期高于正常范围上限 3 倍,需要行胎心监护,用超声探测胎儿甲状腺的生长发育状况,在产后监测新生儿的甲状腺功能,及时发现胎儿及新生儿的甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退,并进行干预<sup>[32]</sup>。

哺乳期甲状腺功能亢进最常见的是 Graves 病和产后甲状腺炎。约 5% 的女性会在产后 12 个月内发生产后甲状腺炎<sup>[33]</sup>。虽然产后甲状腺炎患者出现甲状腺功能亢进,但 TRAb 阴性,必要时对症处理,不需要抗甲状腺治疗,需动态监测甲状腺功能变化。对出现的甲状腺功能异常的妊娠期和哺乳期女性应及时监测 TRAb,避免误诊误治。

## 6 新型冠状病毒对 TRAb 的影响

研究显示,新型冠状病毒感染后,部分患者的 TRAb 水平显著升高<sup>[34]</sup>,伴随甲状腺肿大和甲状腺功能亢进的表现。原有 Graves 病的患者,新型冠状病毒感染可能加重其病情<sup>[35]</sup>,免疫系统被激活,产生抗体以对抗病毒。因为 SARS-CoV-2 刺突蛋白(S 蛋白)与 TSHR 存在部分同源序列,免疫反应不仅针对病毒本身,可能因“分子模拟”错误地攻击甲状腺组织,产生 TRAb<sup>[36]</sup>。甲状腺滤泡细胞高表达 ACE2 受体,且与呼吸道 ACE2 表达量相当,SARS-CoV-2 通过 S 蛋白-ACE2 结合侵入甲状腺滤泡细胞,破坏甲状腺结构,释放 TSHR 抗原,激活自身免疫反应<sup>[37]</sup>。有研究认为,甲状腺损伤主要由病毒感染触发“细胞因子风暴”引起,IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放形成级联反应,引起 Th1/Th17 过度的免疫应答和调节性 T 细胞(Treg)功能抑制,打破自身免疫耐受,促进 TRAb 生成。新型冠状病毒感染与 TRAb 水平之间具体的机制涉及直接细胞毒性、自身抗原暴露及免疫失调等作用。临床需对感染新型冠状病毒后出现心悸、体质量下降或甲状腺肿大的患者,应检测 TRAb 及甲状腺功能。原有 Graves 病患者感染后需密切随访 TRAb 水平,警惕病情复发。新发 TRAb 阳性患者首选 ATDs 治疗,若合并严重甲状腺毒症可短期使用糖皮质激素抑制免疫应答。

## 7 TRAb 在 Graves 病治疗中的应用

目前 ATDs 治疗是 Graves 病的首要选择<sup>[38]</sup>。TRAb 水平的变化与 Graves 病的活动性及复发密切相关。我国指南推荐:足疗程(18~24 个月)、TRAb 阴性、小剂量 ATDs(甲巯咪唑 1.25 mg/d)维持 TSH 正常,为停药的指征,预示可能有更高的缓解率<sup>[17]</sup>。如果将 TRAb 在阴性范围内降至更低的滴度,和小剂量 ATDs 结合起来是否有更高的缓解率,更低的复发率,疗程多久合适尚需进一步探讨。不同人群中 TRAb 水平的变异性、TRAb 与其他生物标志物(如 TSH、甲状腺激素)的相互作用等,需进一步研究。如果将 TSAb 与 TRAb 分别监测,能更好地理解 TSAb 在 Graves 病长期管理中的作用。

## 8 Graves 免疫治疗的进展

传统治疗 Graves 病的方法有 ATDs、RAI 治疗和手术切除,ATDs 治疗时间长并且复发率高,RAI、手术治疗有永久性甲状腺功能减退的风险。生物制剂和小分子等新型免疫治疗有望恢复甲状腺功能。TSHR 是理想的免疫调节靶点。现已有多种免疫治疗方案:使用 TSHR 阻断性抗体阻断 TSH 或 TRAbs 对 TSHR 的刺激,TSHR 小分子拮抗剂直接抑制 TSHR 信号,TSHR 免疫调节肽诱导免疫耐受。B 细胞产生致病性 TRAb 自身抗体,作为抗原提呈细胞,将 TSHR 表位提呈给 T 细胞<sup>[39]</sup>。针对 B 细胞的免疫治疗均表现出治疗潜力,例如:利妥昔单抗使 B 淋巴细胞耗竭,贝利尤单抗抑制 B 细胞增殖和存活。阻断 TSH 受体治疗、调节免疫耐受、B 细胞免疫调节还有阻断免疫球蛋白循环等免疫治疗在提供靶向治疗的同时避免功能性免疫系统的损伤<sup>[40]</sup>,有望缩短治疗时间,但潜在的免疫失调风险需要考虑。

## 9 总结

TRAb 是 Graves 病特征性分子标记物,其产生与免疫失调、遗传易感性和环境因素有关,并且与这些因素相关作用影响疾病复发。临床中 TRAb 水平可用于鉴别诊断及预测 Graves 病复发风险,指导 ATDs 的合理使用和停药时机,并且贯穿诊断、治疗及预后评估的全周期。TRAb 阳性孕妇需监测胎儿甲状腺功能需超声评估胎儿甲状腺。新型冠状病毒

通过分子模拟、ACE2介导的甲状腺损伤及细胞因子风暴,可能诱发 TRAb 升高或 Graves 病复发,感染者需加强甲状腺功能及抗体监测。通过监测 TRAb 水平,临床医生可以更准确地监测治疗疗效及复发风险,为特殊个人如孕妇、新型冠状病毒患者等个体化治疗方案提供依据。针对 TSHR、B 细胞的免疫治疗,为 Graves 病患者提供更精准的治疗,有望改善患者预后。

## 参考文献:

- [1] Kaplowitz PB, Vaidyanathan P. Update on pediatric hyperthyroidism [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(1): 70-76.
- [2] Tsukada D, Iizuka K, Takao K, et al. Graves' disease with thymic hyperplasia: the response of the thyroid function, thyrotropin receptor autoantibody, and thymic size to thiamazole treatment[J]. *Intern Med*, 2022, 61(18): 2753-2757.
- [3] Darouassi Y, Hanine MA, Aljalil A, et al. Surgical management of hyperthyroidism: about 60 cases[J]. *Pan Afr Med J*, 2018, 31: 43. doi: 10.11604/pamj.2018.31.43.16695
- [4] Lee JK, Kong Y, Choi JB, et al. TSH receptor antibody as a predictor of difficult robotic thyroidectomy in patients with Graves' disease[J]. *J Rob Surg*, 2024, 18(1): 108.
- [5] Kumata K, Nagata K, Matsushita M, et al. Thyrotropin receptor antibody (TRAb)-IgM levels are markedly higher than TRAb-IgG levels in Graves' disease patients and controls, and TRAb-IgM production is related to Epstein-Barr virus reactivation[J]. *Viral Immunol*, 2016, 29(8): 459-463.
- [6] Suzuki N, Inoue K, Yoshimura R, et al. The mediation role of thyrotropin receptor antibody in the relationship between age and severity of hyperthyroidism in Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2022, 32(10): 1243-1248.
- [7] Edo N, Kawakami K, Fujita Y, et al. Exosomes expressing thyrotropin receptor attenuate autoantibody-mediated stimulation of cyclic adenosine monophosphate production [J]. *Thyroid*, 2019, 29(7): 1012-1017.
- [8] Paik JS, Kim SE, Kim JH, et al. Insulin-like growth factor-1 enhances the expression of functional TSH receptor in orbital fibroblasts from thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Immunobiology*, 2020, 225(2): 151902. doi: 10.1016/j.imbio.2019.151902
- [9] Jin M, Kim CA, Jeon MJ, et al. Dynamic risk model for the medical treatment of Graves' hyperthyroidism according to treatment duration[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2024, 39(4): 579-589.
- [10] Dwivedi SN, Kalaria T, Buch H. Thyroid autoantibodies [J]. *J Clin Pathol*, 2023, 76(1): 19-28.
- [11] Struja T, Jutzi R, Imahorn N, et al. Comparison of five TSH-receptor antibody assays in Graves' disease: results from an observational pilot study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 38. doi:10.1186/s12902-019-0363-6
- [12] Moledina M, Roos J, Murthy R. Thyrotropin receptor autoantibody assessment in thyroid eye disease: does the assay type matter? [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2023, 37(2): 147-156.
- [13] Grubczak K, Starosz A, Stozek K, et al. Regulatory B cells involvement in autoimmune phenomena occurring in pediatric Graves' disease patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 10926.
- [14] Wolstenhulme F, Bibby I, Cole M, et al. Graves-PCD: protocol for a randomised, dose-finding, adaptive trial of the plasma cell-depleting agent daratumumab in severe Graves' disease[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(6): e079158.
- [15] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(4): 167-186.
- [16] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [17] 中华医学会内分泌学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会核医学分会,等. 中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(8): 700-748.
- [18] Park S, Song EY, Oh HS, et al. When should antithyroid drug therapy to reduce the relapse rate of hyperthyroidism in Graves' disease be discontinued? [J]. *Endocrine*, 2019, 65(2): 348-356.
- [19] Park SY, Kim BH, Kim M, et al. The longer the antithyroid drug is used, the lower the relapse rate in Graves' disease: a retrospective multicenter cohort study in Korea [J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 120-127.
- [20] Liu X, Qiang W, Liu X, et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(3): 321-326.
- [21] Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, et al. Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial[J]. *Thyroid*, 2019, 29(9): 1192-1200.
- [22] Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, et al. The long-term follow-up of patients with thionamide-treated Graves' hyperthyroidism [J]. *Endocr J*, 2019, 66(6): 535-545.
- [23] Laurberg P, Berman DC, Andersen S, et al. Sustained

- control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2011, 21(9): 951-956.
- [24] Song Q, Fang Z, Wang S, et al. Correlation between TRAb and early onset hypothyroidism after <sup>131</sup>I treatment for Graves' disease [J]. *Horm Metab Res*, 2024, 56(11): 779-784.
- [25] Listewnik MH, Piwowarska-Bilska H, Jasiakiewicz K, et al. Influence of high tissue-absorbed dose on anti-thyroid antibodies in radioiodine therapy of Graves' disease patients[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(9): 913-921.
- [26] Lu L, Gao C, Zhang N. Age moderates the associations between TRAbs, free T3 and outcomes of Graves' disease patients with radioactive iodine treatment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94(2): 303-309.
- [27] Masahito, Katahira, Hidetada, et al. Critical amino acid variants in HLA-DRB1 allotypes in the development of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis in the Japanese population[J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(4): 226-231.
- [28] Zheng H, Xu J, Chu Y, et al. A global regulatory network for dysregulated gene expression and abnormal metabolic signaling in immune cells in the microenvironment of Graves' disease and hashimoto's thyroiditis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 879824. doi: 10.3389/fimmu.2022.879824
- [29] Tajiri J. Radioactive iodine therapy for goitrous Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4497-4500.
- [30] Vassallo A, Ferrari F, di Filippo L, et al. Transition from hashimoto thyroiditis to Graves' disease: an unpredictable change? [J]. *Endocrine*, 2024, 84(2): 541-548.
- [31] Rotondi M, Bendotti G, Croce L, et al. A unique presentation of Graves' disease in a pregnant woman with severe hypothyroidism [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(8): 697-701.
- [32] 《孕产期甲状腺疾病防治管理指南》编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 中华预防医学会妇女保健分会. 孕产期甲状腺疾病防治管理指南 [J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2022, 13(4): 1-15.
- [33] Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): 334-342.
- [34] Pizzocaro A, Colombo P, Vena W, et al. Outcome of SARS-COV-2-related thyrotoxicosis in survivors of COVID-19: a prospective study [J]. *Endocrine*, 2021, 73(2): 255-260.
- [35] Zetting G. Thyroid and SARS-CoV-2 [J]. *J Klin Endokrinol Stoffwechs*, 2022, 15(3): 100-104.
- [36] Sousa B, Pestana Santos C, Ferreira AG, et al. Graves' disease caused by SARS-CoV-2 infection [J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2022, 9(7): 003470.
- [37] Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(5): 1085-1090.
- [38] Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, et al. Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2024, 403(10428): 768-780.
- [39] Xia N, Ye X, Hu X, et al. Simultaneous induction of Graves' hyperthyroidism and Graves' ophthalmopathy by TSHR genetic immunization in BALB/c mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174260.
- [40] Lane LC, Cheetham TD, Perros P, et al. New therapeutic horizons for Graves' hyperthyroidism [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(6): 873-884.

(编辑:徐苗蓁)

(上接第 105 页)

- [30] Dimitrova A, McElroy S, Levy M, et al. Precipitation variability and risk of infectious disease in children under 5 years for 32 countries; a global analysis using demographic and health survey data [J]. *Lancet Planet Health*, 2022, 6(2): e147-e155.
- [31] Yu JF, Zhao L, Liang XZ, et al. The mediatory role of water quality on the association between extreme precipitation events and infectious diarrhea in the Yangtze River Basin, China [J]. *Fundam Res*, 2024, 4(3): 495-504.
- [32] Wu XX, Lu YM, Zhou S, et al. Impact of climate change on human infectious diseases: empirical evidence and human adaptation [J]. *Environ Int*, 2016, 86: 14-23. doi:10.1016/j.envint.2015.09.007
- [33] 杨廉平, 刘立, 刘雨晨, 等. 暴雨洪涝影响感染性腹泻发病的环境-社会因素与社会驱动过程模型构建 [J]. *环境与职业医学*, 2022, 39(3): 296-303.
- YANG Lianping, LIU Li, LIU Yuchen, et al. Review on environmental-social factors and social driving process model construction of infectious diarrhea affected by rainstorm and flood [J]. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*, 2022, 39(3): 296-303.

(编辑:郑潇)