

· 临床论著 ·

Graves 病患者抗甲状腺药物治疗停药后复发相关临床因素分析

徐海龄 冉建民 劳干诚 林燕珊 马慧璇 冯琼 郭坚 谢彬

【摘要】 目的 分析 Graves 病 (Graves' disease, GD) 患者抗甲状腺药物 (antithyroid drugs, ATD) 治疗停药后复发的相关临床因素。方法 对 66 例行 ATD 治疗且达到停药标准的 GD 患者进行随访, 根据停药后 3 年内是否复发分为复发组 ($n=28$) 和未复发组 ($n=38$)。比较两组性别、年龄、甲状腺功能亢进家族史、初诊或复发、甲状腺大小、是否加用左甲状腺素 (L-thyroxine, L-T4)、治疗中及停药后是否食用无碘盐、基线及停药时促甲状腺激素受体抗体 (thyroid stimulating hormone antibodies, TRAb) 水平等的差异。结果 (1) 临床特点: 相对于未复发组, 复发组年龄较小 ($P<0.05$); 家族史阳性率高 ($P<0.01$); 复发就诊患者比例及甲状腺 III 度肿大比例高 (均 $P<0.01$); 基线及停药时 TRAb 水平显著升高 ($P<0.01$); 治疗中及治疗后食用无碘盐者比例显著降低 ($P<0.01$)。两组在甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibodies, TGAb) 及甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) 水平、ATD 种类及是否加用 L-T4 方面无显著差异 ($P>0.05$)。(2) Logistic 回归分析显示停药后未食用无碘盐及基线高水平 TRAb 是复发的独立危险因素。结论 GD 患者 ATD 治愈后复发受多种临床因素影响; 长期无碘盐摄入及根据 TRAb 水平调整 ATD 疗程可能减少停药后复发的机会。

【关键词】 格雷夫斯病; 抗甲状腺药; 复发; 自身抗体; 碘

Predictors related to relapse after discontinuation of antithyroid drugs in patients with Graves' disease

Xu Hailing, Ran Jianmin, Lao Gancheng, Lin Yanshan, Ma Huixuan, Feng Qiong, Guo Jian, Xie Bin. Department of Endocrinology, The Fourth Affiliated Hospital of Medical College, Jinan University, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, China

Corresponding author: Ran Jianmin, Email: ranjm@163.com

【Abstract】 Objective To explore various predictors related to Graves' disease (GD) relapse after withdrawal of antithyroid drugs (ATD). **Methods** Sixty-six GD patients who targeted to discontinue their ATDs were divided into relapse group ($n=28$) and non-relapse group ($n=38$) according to their clinical aspects within a 3-year follow-up after cure. Differences of gender, age, family history of GD, new onset or recurrent, the degree of goiter, combination of L-thyroxine (L-T4), iodine-free salt intake during ATD treatment and after discontinuation, serum levels of thyroid stimulating hormone antibodies (TRAb) at baseline and cure, etc., were compared between two groups. **Results** (1) Clinical features: In contrast to the non-relapse group, relapsed patients showed much younger age ($P<0.05$), higher percentage of GD family history ($P<0.01$), higher percentage of recurrent patients and more severe goiter ($P<0.01$), higher serum levels of TRAb either at baseline or cure ($P<0.01$), lower percentage of iodine-free salt intake during ATD treatment and after cure ($P<0.01$). There were no difference between two groups in serum concentrations of thyroglobulin antibodies (TGAb) and thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), ATD categories, and combination with L-T4 ($P>0.05$). (2) In a Logistic regression model, not adhering to iodine-free salt intake and high level of TRAb at baseline were independent risk factors for recurrence. **Conclusion** Various clinical predictors may relate to relapse of GD after discontinuation of ATD.

Especially, Long-term iodine-free salt intake, and prolonging the course of ATD treatment according to serum TRAb level may reduce the recurrence of GD.

【Key words】 Graves disease; Antithyroid agents; Recurrence; Autoantibodies; Iodine

Graves 病是一种由遗传和环境共同起作用的多基因遗传病,其具体的发病机制尚不清楚。抗甲状腺药物(ATD)治疗目前仍然是 Graves 病基础和主要的治疗措施,但 ATD 治疗的复发比例高达 60%,是目前 ATD 治疗 Graves 病的最大障碍之一^[1]。既往的研究认为 Graves 病患者 ATD 治疗后复发的因素包括男性、甲状腺显著肿大及血流丰富、吸烟、高水平促甲状腺素受体抗体(TRAb)、ATD 最小维持量时间过短等^[2-3]。然而国内外也有较多报道认为合理的控制有关药物治疗后复发的危险因素、选择合适的患者进行长期的 ATD 治疗亦能显著提高 ATD 治疗的缓解率^[4]。针对不同地区的 Graves 病患者,探讨影响 ATD 治疗后复发的因素,从而为这些患者选用适宜的治疗措施、改善 Graves 病患者的预后具有重要意义。本研究对 66 例 Graves 病并甲状腺功能亢进行 ATD 治疗停药的患者进行长期随访,分析该人群中影响复发的相关临床特点,以期改善本地区 Graves 病患者 ATD 治疗的预后发现新的靶点。

资料与方法

一、研究对象

66 例就诊于我院内分泌科门诊、诊断为 Graves 病经 ATD 治疗停药的患者,男 19 例,女 47 例;年龄在 14~59 岁,平均 33.71 岁。根据停药后 3 年内复发情况分为复发组(28 例)和未复发组(38 例)。两组一般指标对比见表 1。

二、随访及观察方法

全部 Graves 病患者在停用 ATD 三年内每 3~6 个月复查甲状腺功能(FT4、FT3、TSH),了解复发情况。停药后及随访期间记录患者如下指标:年龄;性别;是否有甲状腺疾病家族史;甲状腺肿大程度分级;ATD 种类;治疗中是否合用左甲状腺素(L-T4);治疗中及停药后是否坚持使用无碘盐;开始 ATD 治疗时的甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、TRAb(TRAb0);停药时的 TRAb(TRAb1)等指标。

三、Graves 病诊断标准

(1) 临床甲状腺功能亢进症状和体征;(2) 甲状腺弥漫性肿大(触诊和超声证实);(3) 血

清 TSH 浓度降低,甲状腺激素浓度升高;(4) 眼球突出和其他浸润性眼征;(5) 胫前黏液性水肿;(6) 甲状腺 TSH 受体抗体阳性。以上标准中(1)(2)(3)项为诊断必备条件,(4)(5)(6)项为诊断辅助条件。

甲状腺肿大分度根据我国的方法:I度:甲状腺可触及但一般看不到;II度:甲状腺可触及,易看到,但未超过胸锁乳突肌外缘;III度:甲状腺肿大超过胸锁乳突肌外缘。

四、Graves 病复发标准

有 Graves 病病史,ATD 正规治疗至少 1 年半以上,停药至少半年复发者。排除间断用药、治疗依从性差、放射性¹³¹I 治疗或手术切除治疗后再发者。

五、治疗方法及停药标准

所有患者确诊后均给予 ATD 治疗。初治期:甲巯咪唑(methimazole, MMI) 30~45 mg/d 或丙基巯氧嘧啶(propylthiouracil, PTU) 300~450 mg/d,分 3 次口服,治疗约 4~8 周。减量期:甲状腺功能亢进症状缓解,FT3、FT4 降至正常时开始减量,每 2~4 周减 5~10 mg/d(PTU 25~100 mg/d),逐渐减至维持量。维持期:MMI 5~10 mg/d 或 PTU 50~100 mg/d。

治疗全程行戒碘及无碘盐饮食教育,在治疗开始的前 3 个月每 1~2 个月复查一次 FT3、FT4、TSH 水平,3 个月后至停药每 3 个月复查一次 FT3、FT4、TSH 及 TRAb 水平。根据甲状腺激素水平决定是否使用 L-T4 和调整其用量。

停药标准:高代谢的症状和体征缓解;维持 FT3、FT4、TSH 在正常水平一年以上;连续两次复查 TRAb 水平正常。全部患者给予停药后随访及限制碘摄入等生活方式指导。

六、统计学处理

应用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本的 *t* 检验,其中 TRAb 用中位数表示并采用秩和检验进行组间比较;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验;各种因素对停药后复发与否的影响采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

表1 复发和未复发组临床资料及实验室指标比较

组别	例数	男/女 [例, (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	家族史(有/无) [例, (%)]	病情情况 (初发/复发) [例, (%)]	甲状腺肿大分级[例, (%)]			ATD 疗程 (月, $\bar{x} \pm s$)
						I 度	II 度	III 度	
未复发组	38	9/29(23.68)	36.9 ± 12.22	12/26(31.58)	31/7(81.58)	15(39.5)	18(47.4)	5(13.2)	25.3 ± 5.8
复发组	28	10/18(35.72)	30.5 ± 12.60 ^a	18/10(64.29) ^b	13/15(46.43) ^b	1(3.6) ^b	10(35.7) ^a	17(60.7) ^b	25.6 ± 8.0

组别	例数	疗程中无碘盐 (是/否)[例, (%)]	停药后无碘盐 (是/否)[例, (%)]	ATD(MMI/PTU) [例, (%)]	L-T4(是/否) [例, (%)]	基线 TGA b (kIU/L, $\bar{x} \pm s$)	基线 TpoAb (kIU/L, $\bar{x} \pm s$)	TRAb0 (IU/L) ^f	TRAb1 (IU/L) ^f
未复发组	38	32/6(84.21)	35/2(92.11)	30/8(78.95)	23/15(60.53)	952.79 ± 1376.49	281.38 ± 225.17	4.27 (1.31, 17.85)	0.33 (0.27, 1.10)
复发组	28	14/14(50.00) ^b	1/27(3.57) ^b	24/4(85.71)	16/12(57.14)	916.16 ± 1398.31	268.31 ± 256.66	17.46 (4.57, 40.00) ^b	1.53 (0.30, 31.18) ^b

注: 与未复发组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ 。°数据表示为: 中位数及其 95% 可信区间

结 果

1. 临床特征及实验室指标比较: 如表 1 所示。相对于未复发组, 复发组患者年龄较小; 有甲状腺功能亢进家族史者比例明显增高; 因复发就诊者比例亦明显增高; 60.7% 患者甲状腺 III 度肿大; ATD 治疗过程中及停药后坚持食用无碘盐的比例显著较低 ($P < 0.01$), 尤其是停药后该组仅 1 例患者坚持无碘盐食用; 基础状态 TRAb 水平显著升高 ($P < 0.01$); 停药前 TRAb 水平虽属于实验室检验的正常范围, 但仍显著高于未复发组 ($P < 0.01$)。两组在性别构成、ATD 药物选择、加用 L-T4 比例、基础 TGA b 及 TPOAb 水平、ATD 疗程等方面无显著差异 ($P > 0.05$)。

2. Logistic 回归分析: 以是否复发为因变量, 各种相关因素作为自变量的 Logistic 回归分析显示, 停药后食用无碘盐与复发呈显著负相关 ($B = -6.805$, $P = 0.003$), 而 TRAb0 水平 ($B = 0.497$, $P = 0.019$) 与复发呈显著正相关, 其他相关因素变量未进入回归方程。

讨 论

Graves 病合并甲状腺功能亢进患者 ATD 治疗后的高复发率是该病临床治疗的重要障碍^[1]。在研究中, 我们发现 Graves 病经 ATD 治疗达到临床治愈的患者在停药后 3 年内复发与未复发的患者在临床和实验室特征方面存在诸多不同, 这与既往的报道大致类似^[1-4]。本研究中对这些因素进行了回归分析, 结果发现在全部患者中, 开始 ATD 治疗前高水平的 TRAb 是复发的重要标志, 而停药后长期食用无碘盐可能明显减少 Graves 病的长期复发率, 为本研究较新的发现。

停用 ATD 后 Graves 病长期的复发率受诸多因素的影响, 但在不同的研究中, 对这些因素的评价不尽相同, 结合本研究结果分析如下。

对于年龄, 大部分研究显示儿童、青少年的 Graves 病需要长疗程 ATD 治疗, 且停药后易复发^[5], Léger 等^[6]对 154 例青少年 10 年的随访中发现随年龄的增大, 停用 ATD 后 18 个月内的完全缓解率可接近 50%, 但在 10 岁以后年龄对于 ATD 治疗缓解率的影响达到平台。性别对于 ATD 治疗后的缓解率多数研究无明显影响^[7]。

甲状腺肿大程度在一些研究中被认为是影响 ATD 治疗后复发的重要因素^[8]。严重的甲状腺肿大提示甲状腺血流供应丰富, 是 Graves 病患者药物治疗难以缓解的重要因素。我们的研究中也观察到复发组患者 III 度甲状腺肿大者比例明显增多, 但在回归分析中并未显示其变量影响优势, 可能与本研究中成人患者比例较高有关。即使在青少年患者中, 一些前瞻性研究^[6,9]中也并未发现甲状腺肿大程度与 ATD 短期缓解率的明确关系, 考虑可能与部分甲状腺肿大程度较高的患者合并高滴度 TGA b、TPOAb, 甲状腺破坏程度较严重, 从而使 ATD 疗效“增强”有关。

本研究中抗甲状腺药物选用 MMI 或 PTU、疗程中是否加用 L-T4 对 Graves 病的复发并无明显影响, 这与目前国内外的研究是一致的^[10], 尽管有早期报道认为不同 ATD 种类及加用 L-T4 可能对甲状腺相关自身免疫性抗体影响不同^[11]。ATD 的疗程与停药后复发可能也有一定的关系, Konishi 等^[12]在日本人群中的研究中发现长疗程最小剂量 ATD 维持有助于提高缓解率, 对于 TRAb 阳性, 而最小剂量 ATD 使用小于 6 个月的 Graves 病患者不能停药。

但在欧美人群中的研究^[13]发现 18 个月 ATD 治疗并不能提高临床缓解率。本研究中 ATD 疗程对于停药后 Graves 病的复发亦无明显影响,可能与本组患者平均达到了 2 年以上的 ATD 疗程,且根据我国甲状腺功能亢进治疗的指南已达到临床及实验室的停药标准。但本组患者并未统计最小 ATD 剂量治疗的时间,有待于以后在前瞻性研究中进一步观察。另外,在 ATD 治疗停药后复发的 Graves 病患者可以选择第二疗程的药物治疗^[14],但被研究的结果提示在复发的患者中选用 ATD 复治的患者比例显著升高,提示复治患者本身即具有较高的复发倾向,因此国外的临床研究中^[15]针对此类患者倾向于采用放射性碘或手术切除治疗,但对一些青春期前的 Graves 病患者,何种方案更有益处有待于进一步的观察研究。

甲状腺自身抗体既可能是 Graves 病本身的病因,但同时也是影响抗甲状腺药物疗效及缓解的重要因素。Graves 病患者可以合并多种甲状腺自身抗体及其他器官自身免疫性抗体^[1],本研究中主要观察了 TGAb、TPOAb、TRAb 对于 ATD 停药后缓解率的影响。研究中发现复发与未复发组 TGAb、TPOAb 在 ATD 治疗前的水平无明显差异,且在回归分析中亦未见到此两种抗体的影响。本组患者未进行停药前两种抗体水平的检测,是考虑到本组患者初始水平较高,多数病例可能合并了桥本甲状腺炎,而在既往的研究中,Graves 病合并桥本甲状腺炎的患者在 ATD 治疗中 TGAb、TPOAb 的水平多数无明显下降^[16]。

与 TGAb、TPOAb 不同,TRAb 对 Graves 病患者 ATD 治疗停药后复发可能性的预测具有准确、特异性高的优点^[17]。TRAb 包含刺激性抗体(TSAb)和抑制性抗体(TIAb)两种类型,一般认为 TSAb 对于 Graves 病停药后复发的预测意义较 TRAb 更大^[17],但由于 TSAb 的检测方法繁杂且难以标准化,目前在临床上尚难推广,代之以 TRAb 的检测。多数临床研究^[17-18]认为停用 ATD 前 TRAb 水平与停药后的缓解率显著相关,本研究中也发现复发组停药前 TRAb 水平显著高于未复发组,但在回归分析中停药前 TRAb 水平相对于基础 TRAb 并未显示出变量优势,可能与复发组基础 TRAb 水平过高有关;另外本组患者 ATD 治疗的疗程较长,平均约为 2 年时间,停药前复发组大多数患者的 TRAb 水平在正常范围内,未复发组多数患者 TRAb 为阴性,两

组仅有统计学数值的差异;且研究中未检测 TSAb,因此停药前 TRAb 水平对于复发的判断可能价值略显有限。同时也提示根据基础 TRAb 水平决定 Graves 病患者的 ATD 治疗疗程是 Graves 病临床治疗的更合理选择。

碘的摄入对于甲状腺疾病的发病具有重要的影响,而国外在早期即有报道^[19-20]认为环境中碘摄入量的增加会明显减少 Graves 病患者药物治疗后的缓解率。国内近 10 年来也有相关的研究^[21-22]发现碘的摄入增加显著增加 Graves 病患者药物治疗后的复发率。在本研究中患者在开始 ATD 治疗后即给予限制碘摄入的生活方式指导,并根据规定为患者开具食用无碘盐的相关证明,之后随访患者的依从情况,结果发现无论在药物治疗中或是停药后复发组食用无碘盐的依从性均较未复发组明显降低,尤其是在停药后复发组绝大多数患者未再食用无碘盐。尽管研究中未检测尿碘含量以准确判断两组患者的碘摄入量,根据本地区已有的资料^[23]分析,Graves 病患者采用限制碘含量是必要的。由于甲状腺功能亢进患者多数较年轻,在停药后由于生活方式的限制,多数存在限制碘困难的因素,有必要对这些患者进行停药后的随访和教育,从而最大程度地提高 ATD 停药后的治疗缓解率。

综上所述,本组资料认为 Graves 病患者在足量疗程的 ATD 治疗停药后是否复发存在较多的异质性因素,不同地区和人群的差异巨大。在 Graves 病的 ATD 治疗过程中,根据基础的 TRAb 判断疗程,直至停药前 TRAb 转为阴性;同时加强患者生活方式指导,尤其在停药后给予长期的无碘盐等限碘措施,将有助于提高 ATD 治疗后的缓解率。

参 考 文 献

- [1] Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(12): 724-734.
- [2] Jonas M, Ambroziak U, Bednarczuk T, et al. Predicting a relapse of Graves' hyperthyroidism in adults during the early phase of treatment with anti-thyroid drugs[J]. Endokrynol Pol, 2006, 57(6): 596-604.
- [3] Nagasaki T, Inaba M, Fujiwara-Ueda M, et al. Thyroid blood flow as a useful predictor of relapse of Graves' disease after normal delivery in patients with Graves' disease[J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64(2): 113-117.
- [4] Kaguclidou F, Carel JC, Léger J, et al. Graves' disease in childhood: advances in management with antithyroid drug therapy[J]. Horm Res, 2009, 71(6): 310-317.
- [5] Ohye H, Minagawa A, Noh JY, et al. Antithyroid Drug Treatment for Graves' Disease in Children: A Long-Term Retrospective Study at a Single Institution[J]. Thyroid, 2013.
- [6] Léger J, Gelwane G, Kaguclidou F, et al. Positive impact of

- long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 110-119.
- [7] 马利丹, 闫胜利, 李鹏, 等. GRAVES 病药物治疗停药后早期复发相关临床因素分析[J]. 青岛大学医学院学报, 2012, 48(1): 71-73.
- [8] Kim KW, Park YJ, Kim TY, et al. Susceptible alleles of the CD40 and CTLA-4 genes are not associated with the relapse after antithyroid withdrawal in Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2007, 17(12): 1229-1234.
- [9] Choo YK, Yoo WS, Kim DW, et al. Hypothyroidism during antithyroid drug treatment with methimazole is a favorable prognostic indicator in patients with Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2010, 20(9): 949-954.
- [10] Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(5): 583-589.
- [11] Maugendre D, Gatel A, Campion L, et al. Antithyroid drugs and Graves' disease-prospective randomized assessment of long-term treatment[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1999, 50(1): 127-132.
- [12] Konishi T, Okamoto Y, Ueda M, et al. Drug discontinuation after treatment with minimum maintenance dose of an antithyroid drug in Graves' disease: a retrospective study on effects of treatment duration with minimum maintenance dose on lasting remission[J]. *Endocr J*, 2011, 58(2): 95-100.
- [13] Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States[J]. *Thyroid*, 1991, 1(2): 129-135.
- [14] Rajput R, Goel V. Indefinite antithyroid drug therapy in toxic Graves' disease: What are the cons[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl1): S88-S92.
- [15] Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9): 3671-3677.
- [16] Ignjatovic VD, Matovic MD, Vukomanovic VR, et al. Is there a link between Hashimoto's thyroiditis and primary hyperparathyroidism? A study of serum parathormone and anti-TPO antibodies in 2267 patients[J]. *Hell J Nucl Med*, 2013, 16(2): 86-90.
- [17] Okamoto Y, Tanigawa S, Ishikawa K, et al. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs[J]. *Endocr J*, 2006, 53(4): 467-472.
- [18] Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study[J]. *Endocr J*, 2007, 54(5): 713-720.
- [19] Wartofsky L. Low remission after therapy for Graves disease. Possible relation of dietary iodine with antithyroid therapy results[J]. *JAMA*, 1973, 226(9): 1083-1088.
- [20] Solomon BL, Evaul JE, Burman KD, et al. Remission rates with antithyroid drug therapy: continuing influence of iodine intake?[J]. *Ann Intern Med*, 1987, 107(4): 510-512.
- [21] 赵世华, 王颜刚, 闫胜利, 等. 碘营养状况对 Graves 病抗甲状腺药物的影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2004, 40(3): 195-196.
- [22] 陈威, 满娜, 李玉姝, 等. 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.
- [23] 梁小红, 王庆雄, 袁广德, 等. 广州市孕妇碘营养状况研究[J]. 中国地方病学杂志, 2003, 22(5): 420-421.

(收稿日期: 2014-01-06)

(本文编辑: 戚红丹)

徐海龄, 冉建民, 劳干诚, 等. Graves 病患者抗甲状腺药物治疗停药后复发相关临床因素分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (3): 380-384.

中 华 临 床 医 生 杂 志