

“拨乱反正”谈甲功异常

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003132

Graves 病患者的促甲状腺素受体抗体与甲状腺刺激性免疫球蛋白及甲硫咪唑治疗反应的相关性

陈莹¹, 谭捷¹, 李兴佳², 陈国芳¹, 王志国³, 徐书杭¹

(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028; 2. 江苏省中医药研究院, 南京 210028;

3. 南京中医药大学附属中西医结合医院检验科, 南京 210028)

【摘要】目的:评估 Graves 病 (Graves' disease, GD) 患者促甲状腺素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb) 与甲状腺刺激性免疫球蛋白 (thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI) 水平之间的相关性, 比较 TRAb 和 TSI 对甲硫咪唑治疗反应的临床预测能力。**方法:**收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在江苏省中西医结合医院就诊的患者 2 145 例。使用 Pearson 分析方法对游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4)、TRAb、TSI 进行相关性分析。从 2 145 名患者中选取 50 名接受甲硫咪唑治疗的 GD 患者并进行随访。收集患者基线资料, 甲硫咪唑治疗期间患者甲状腺自身抗体水平及甲硫咪唑剂量变化 ($\Delta_{\text{甲硫咪唑}}$) 等。使用 logistic 回归分析确定与甲硫咪唑治疗快速反应性相关的预测因子。**结果:**GD 患者的 TRAb 与 TSI 水平极强相关 ($P < 0.001$)。甲硫咪唑 ≥ 10 mg/d 治疗的 GD 患者中 FT4、TRAb、 $\Delta_{\text{甲硫咪唑}}$ 与治疗反应显著相关 (均 $P < 0.05$), TSI 无统计学意义; 甲硫咪唑 < 10 mg/d 治疗的 GD 患者中各指标均与治疗反应无关 (均 $P > 0.05$)。受试者工作特征 (receiver operating characteristics, ROC) 曲线显示 FT4 水平是 GD 患者对甲硫咪唑治疗快速反应的最佳预测因子。**结论:**GD 患者的 TRAb 水平与 TSI 水平密切相关。与 TRAb 相比, TSI 对甲硫咪唑的治疗反应性可能更弱。

【关键词】Graves 病; 促甲状腺素受体抗体; 甲状腺刺激性免疫球蛋白; 甲硫咪唑; 治疗反应**【中图分类号】**R581.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-05-23

Correlation between thyrotropin receptor antibody and thyroid-stimulating immunoglobulin and methimazole responsiveness in patients with Graves' disease

Chen Ying¹, Tan Jie¹, Li Xingjia², Chen Guofang¹, Wang Zhiguo³, Xu Shuhang¹

(1. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,

Nanjing University of Chinese Medicine; 2. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine;

3. Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,

Nanjing University of Chinese Medicine)

【Abstract】Objective: To evaluate the correlation between thyrotropin receptor antibody (TRAb) and thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) levels, and to compare the clinical ability of TRAb and TSI in predicting methimazole responsiveness in patients with Graves' disease (GD). **Methods:** A total of 2 145 patients treated in the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine from January 2020 to December 2021 were recruited. The correlations between free thyroxine (FT4), TRAb and TSI levels were assessed by Pearson correlation analysis. Of the 2 145 patients, 50 GD patients treated with

作者介绍: 陈莹, Email: 2273065705@qq.com,

研究方向: 甲状腺精准化诊疗。

通信作者: 徐书杭, Email: shuhangxu@163.com。

基金项目: 江苏省重点研发计划 (社会发展) 资助项目 (编号: BE2020726); 江苏省卫生健康委医学科研面上资助项目 (编号: M2020102)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1119.030.html>

(2022-11-16)

methimazole were followed up in our center. Baseline characteristics, thyroid autoantibody levels and doses of methimazole during treatment ($\Delta_{\text{methimazole}}$) were retrospectively analyzed. Clinical predictors of rapid responsiveness to methimazole in GD patients were identified by logistic regression analysis. **Results:** TRAb level was strongly correlated with TSI level in GD patients ($P < 0.001$). FT4, TRAb and $\Delta_{\text{methimazole}}$ were significantly correlated with rapid respon-

siveness to methimazole in GD patients treated with ≥ 10 mg/d methimazole (all $P < 0.05$), and TSI was not statistically significant. While all indicators were not correlated with the rapid responsiveness to methimazole in GD patients treated with < 10 mg/d methimazole (all $P > 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curves revealed that FT4 level was the optimal predictor of rapid responsiveness to methimazole in GD patients. **Conclusion:** TRAb level is closely correlated with TSI level in GD patients. Compared with TRAb, TSI is likely less predictive of methimazole responsiveness.

[Key words] Graves' disease; thyrotropin receptor antibody; thyroid-stimulating immunoglobulin; methimazole; responsiveness

Graves 病 (Graves' disease, GD) 是甲状腺滤泡细胞膜上促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 受体 (TSH receptor, TSHR) 产生的抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb) 所引起的一种自身免疫性疾病。其发病机制与 TRAb 有关, TRAb 结合 TSHR 胞外区的构象表位, 诱导甲状腺的连续信号传导活性, 导致弥漫性甲状腺肿伴功能亢进^[1]。既往研究中, TRAb 在大多数 GD 患者中可检测到, 被认为是 GD 的重要诊断和预后标志。2018 年《欧洲甲状腺学会 Graves 甲状腺功能亢进症管理指南》和 2016 年《美国甲状腺学会甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》均推荐 TRAb 作为甲状腺功能亢进的诊断标志物^[2-3]。TRAb 还可用于预测停药后甲状腺功能亢进症的复发。

TRAb 根据其功能特点可分为 3 类: 中性 TRAb、阻断 TRAb (TBAb)、刺激性 TRAb。其中, 只有刺激性 TRAb, 即甲状腺刺激性免疫球蛋白 (thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI) 被认为负责诱导甲状腺的持续信号活动^[4]。考虑到 TSI 的特异性检测, TSI 生物测定法在甲亢患者的治疗中可能更有用, 但目前仍缺乏针对 TRAb 和 TSI 对抗甲状腺药物 (anti-thyroid drug, ATD) 治疗反应的相关研究。本研究旨在通过评估 GD 患者 TRAb 和 TSI 水平之间的相关性, 并比较两者对甲硫咪唑治疗反应性的临床预测能力。

1 研究方法

1.1 研究对象

本研究收集 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在江苏省中西医结合医院就诊的 2 145 例受试者, 收集相关检测指标, 包括游离三碘原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4)、TSH、TRAb 和 TSI 水平, 进行 Pearson 相关性分析。从中选取 50 名接受甲硫咪唑治疗的 GD 患者并进行随访, 收集患者的基线资料、ATD 治疗期间患者 GD 相

关指标 (包括 FT3、FT4、TSH、TRAb 和 TSI 水平) 及药量变化等, 最后统计分析收集到的数据。

GD 患者纳入标准: 年龄 ≥ 18 周岁; 有 Graves 病史; 无吸烟史; 接受甲硫咪唑治疗; 随访时间超过 3 个月。排除标准: 合并心脑血管、肝、肾、造血系统和恶性肿瘤等原发性疾病及精神病; 有甲硫咪唑副作用 (如粒细胞缺乏症、胆汁淤积性黄疸、皮疹、瘙痒和荨麻疹); 有放疗或化疗病史; 服用抗抑郁药或免疫抑制剂、服用影响甲状腺功能的药物史; 患者依从性低或医疗资料不完整; 妊娠或哺乳。

1.2 甲状腺功能及相关抗体测定

采用罗氏 E602 电化学免疫发光仪及其公司提供的配套试剂测定血清 TSH、FT3、FT4、TRAb 水平, 西门子 IMMULITE 2000XPI 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测 TSI 水平。正常参考范围: TSH 0.270~4.200 μ IU/mL, FT4 12.00~22.00 pmol/L, FT3 3.10~6.80 pmol/L, TRAb 0.00~1.75 IU/L, TSI 0.00~1.58 IU/L。

IMMULITE 2000XPI 全自动发光 TSI 检测本实验室分析性能均能符合厂家声明。本院检验科前期对 IMMULITE 2000XPI TSI 的临床检测性能分析显示, 在 GD 患者和健康体检者的血液样本中, 正常及异常 2 个水平的重复性精密度分别为 3.38%、3.14%; 中间精密度分别为 3.70%、6.62%, 均小于厂家声明值; 靶值分别为 0.94 IU/L 和 20.2 IU/L, 实验室测定均值分别为 0.94 IU/L 和 19.85 IU/L, 验证区间范围均包含定值质控靶值; 制造商声明的线性区间 (0.10 ~ 40 IU/L) 也得到了验证^[5]。

1.3 对甲硫咪唑的反应性评估

ATD 治疗方案和随访检查在整个研究期间采用统一方案, 基于最新指南。根据甲硫咪唑治疗剂量将 GD 患者分为小剂量组 (< 10 mg/d) 和中等剂量组 (≥ 10 mg/d)。GD 患者对甲硫咪唑反应性的定义是基于甲硫咪唑治疗后 FT4 水平的下降 (Δ_{FT4})^[6]。根据反应性将患者分为 2 组: 快速反应组为 Δ_{FT4} , 位于前 50 百分位; 慢反应组为 Δ_{FT4} , 位于后 50 百分位。小剂量组, 第 50 百分位: Δ_{FT4} 为 4.205 pmol/L; 在中等剂量组, 第 50 百分位: Δ_{FT4} 是 35.06 pmol/L。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件包进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布计量资料以

$M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。符合正态分布的连续变量采用独立样本 t 检验或单因素方差分析;非正态分布的连续变量采用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学差异, $P < 0.01$ 表示有显著性差异。使用 Pearson 分析方法对变量进行相关性分析。使用 logistic 回归来确定甲巯咪唑治疗反应性的预测因子。使用受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线分析来评价 FT4、TRAb 和 TSI 水平预测甲巯咪唑的最佳截点。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入 2 145 名受试者的检测结果,其中 TRAb 阳性、TSI 阴性者 71 例,TRAb 阴性、TSI 阳性者 208 例。完整随访和收集了 50 名 GD 患者的资料,其中男性 10 例,女性 40 例,平均年龄为 (35.94 ± 13.29) 岁,中位病程为 24 个月,中位 FT4、TRAb 及 TSI 水平分别为 22.15 pmol/L 、 6.73 IU/L 、 5.69 IU/L ,服用甲巯咪唑中位剂量为 10 mg/d (表 1)。

表 1 患者基线资料 [$\bar{x} \pm s; n; M_d(P_{25}, P_{75})$]

基线特征	GD 患者 ($n=50$)
年龄/岁	35.94 ± 13.29
男/女	10/40
病程/月	24 (10, 39)
FT4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	22.15 (15.53, 45.14)
TRAb/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	6.73 (2.95, 18.88)
TSI/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.69 (2.04, 11.85)
甲巯咪唑/($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	10 (3.44, 20)

2.2 TRAb、TSI、FT4 之间的关系

在单纯 TRAb 阳性而 TSI 阴性患者中未观察到任何特殊性。对 2 145 例受试者的 TRAb、TSI、FT4 检测结果进行 Pearson 相关性分析。结果显示,TRAb 与 TSI 之间 Pearson 相关系数 $r=0.802$, $P < 0.001$, 表明两者之间极强相关 (图 1A)。FT4 与 TRAb 之间 Pearson 相关系数 $r=0.392$, $P < 0.001$; FT4 与 TSI 之间 Pearson 相关系数 $r=0.379$, $P < 0.001$, 两者之间均呈弱相关 (图 1B、C)。

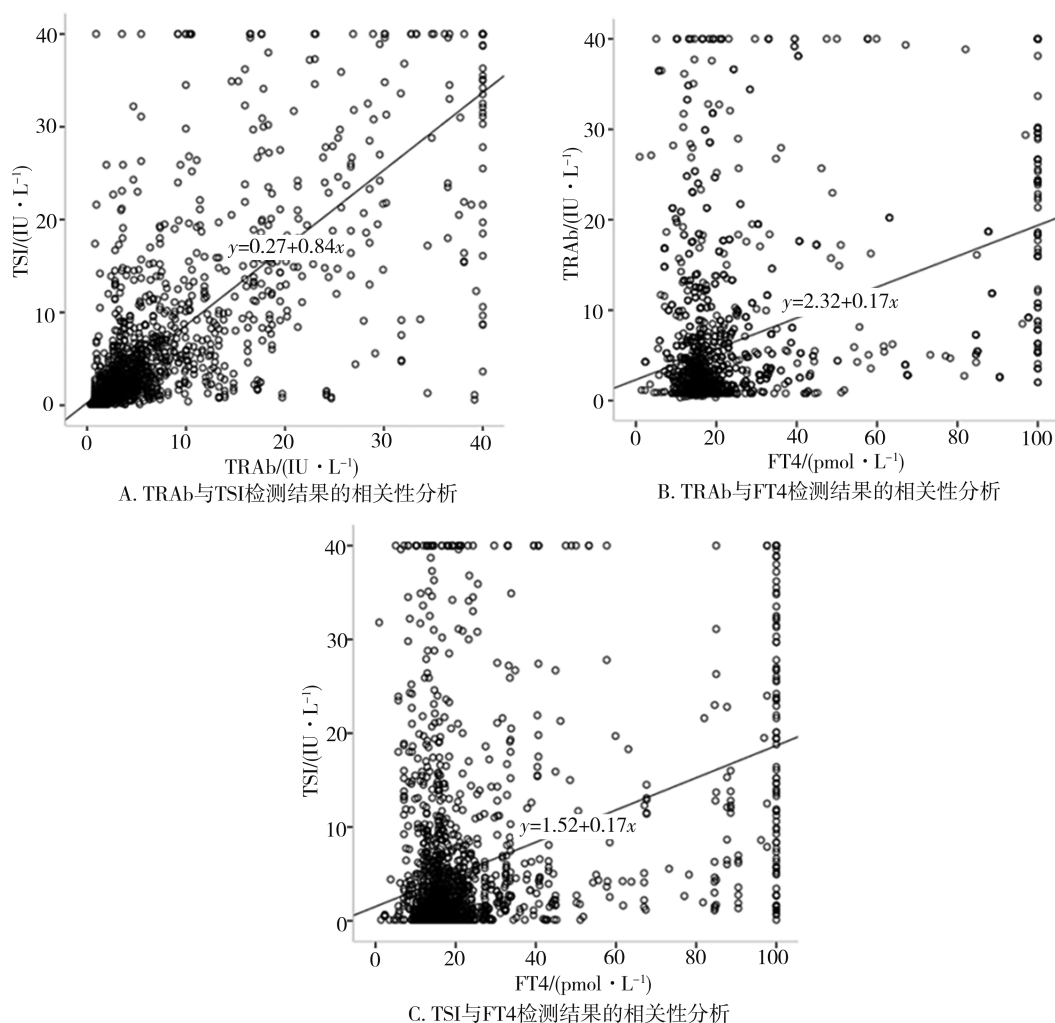


图 1 TRAb、TSI、FT4 之间的相关性分析

2.3 甲巯咪唑治疗反应性的预测因子

为寻找影响甲巯咪唑治疗反应性的因素,本研究将患者 FT4、TRAb、TSI、服用甲巯咪唑剂量及治疗期间甲巯咪唑变化量($\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$)作为纳入因素,与 Δ_{FT4} 进行回归分析。单因素 logistic 回归分析显示,高 FT4、TRAb 水平以及较大的甲巯咪唑剂量、 $\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$ 是甲巯咪唑治疗快速反应的显著预测因子 ($P < 0.05$)。多因素分析显示,甲巯咪唑治疗反应性仅与 FT4 有关 ($P < 0.05$),而与 TRAb、TSI 等均无统计学差异 (均 $P > 0.05$) (表 2)。

为探究甲巯咪唑治疗剂量对治疗反应性是否存在影响,本研究将 GD 患者按纳入研究时服用甲巯咪唑剂量大小分为小剂量组 ($< 10 \text{ mg/d}$) 和中等剂量组 ($\geq 10 \text{ mg/d}$)。中等剂量组的 FT4 中位数为 44.22 pmol/L , TRAb 和 TSI 中位数分别为 10.47 IU/L 和 8.82 IU/L ,均显著高于小剂量组 (均 $P < 0.05$),但年龄、性别和病程 2 组间无统计学差异 (均 $P > 0.05$) (表 3)。Logistic 回归分析显示,在中等剂量组中,FT4、TRAb 及 $\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$ 与治疗反应显著相关 ($P < 0.05$),而与 TSI 均不相关。小剂量组中各变量均与治疗反应不相关 (均 $P > 0.05$) (表 4)。

2.4 预测甲巯咪唑治疗反应性的最佳截点

为确定预测反应性的最佳截点,本研究对 FT4、TRAb 和

$\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$ 进行了 ROC 曲线分析。FT4、TRAb、 $\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$ 的曲线下面积分别为 85.4%、67.6%、86.2%。FT4、TRAb、 $\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$ 的最佳截点分别为 27.33 pmol/L (敏感度为 84%;特异度为 92%)、 11.17 IU/L (敏感度为 48%;特异度为 84%)、 5.5 mg/d (敏感度为 72%、特异度为 88%)。总体而言,FT4 水平是快速反应的最佳预测因子 (图 2)。

3 讨论

GD 是甲状腺功能亢进最常见的原因,约占所有甲亢的 85%。考虑到 GD 的发病机制,TRAb 检测可能是一种有用的工具。Tong MH 等^[7]评估了第三代 TRAb 检测的分析性能,灵敏度和特异性分别为 94.20% 和 96.70%。尽管 TRAb 对 GD 诊断有显著优势,但并非所有 GD 患者在治疗前 TRAb 均为阳性,据报道,4%~8% 的 GD 患者 TRAb 为阴性^[8]。一项对 TSI 检测的临床性能评估显示,TSI 与 TRAb 对于 GD 诊断的灵敏度与特异性分别为 89.0% vs. 49.0%、94.7% vs. 54.7%,TSI 显示出更优的临床性能^[5]。指

表 2 GD 患者 ($n=50$) 甲巯咪唑快速反应预测因子的逻辑回归分析

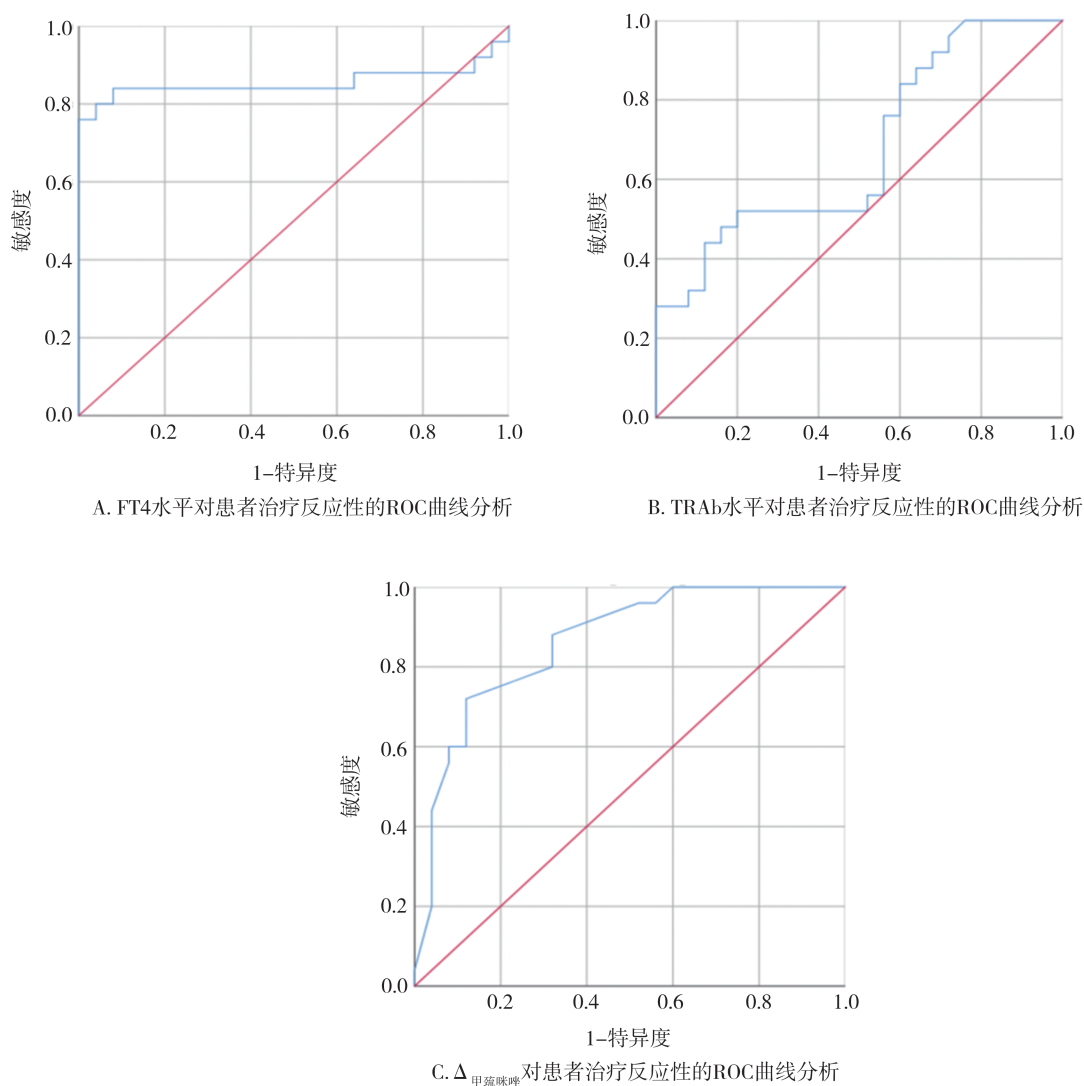
指标	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
FT4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.139	1.051~1.235	0.002	1.178	1.035~1.340	0.013
TRAb/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.088	1.013~1.170	0.021	0.988	0.757~1.291	0.932
TSI/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.069	0.998~1.144	0.055	1.074	0.866~1.333	0.517
甲巯咪唑/($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	1.167	1.065~1.279	0.001	0.795	0.576~1.097	0.162
$\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$ /($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	1.301	1.108~1.528	0.001	1.540	0.930~2.552	0.094

表 3 小剂量组和中等剂量组 GD 患者的基线资料 [$\bar{x} \pm s; n; M_d(P_{25}, P_{75})$]

指标	小剂量组 ($n=24$)	中等剂量组 ($n=26$)	P 值
年龄/岁	37.33 ± 11.38	34.65 ± 14.95	0.482
男/女	19/5	21/5	0.889
病程/月	24(12,48)	12(6,36)	0.130
FT4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	18.06(15.41,24.01)	44.22(22.00,77.35)	<0.001
TRAb/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.18(1.50,9.16)	10.74(4.95,24.51)	0.001
TSI/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.72(0.88,7.53)	8.82(4.50,16.50)	0.002
甲巯咪唑/($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	3.13(1.56,5.0)	20.0(12.5,21.25)	<0.001

表 4 小剂量组和中等剂量组 GD 患者甲巯咪唑治疗快速反应预测因子的 logistic 回归分析

指标	小剂量组			中等剂量组		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
FT4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.073	0.952~1.210	0.248	1.114	1.020~1.218	0.017
TRAb/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.036	0.879~1.222	0.670	1.128	1.020~1.248	0.019
TSI/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.002	0.885~1.135	0.974	1.079	0.992~1.175	0.076
甲巯咪唑/($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	1.205	0.832~1.747	0.324	1.103	0.973~1.251	0.126
$\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$ /($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	1.603	0.886~2.902	0.119	1.261	1.051~1.512	0.013

图2 FT4水平、TRAb水平及 Δ 甲巯咪唑治疗反应性的ROC曲线分析

南中建议 TRAb 仅用于评估 GD 患者的治疗反应,而不是用于初步诊断^[3,9]。据我们所知,目前尚未有研究涉及 TRAb 和 TSI 与 ATD 治疗反应之间的关系。

TSI 与 GD 相关的甲状腺功能亢进密切相关,可能是 GD 可重复且更敏感的特异性生物标志物。随后的几项研究结果表明,TSI 与疾病的严重程度和甲状腺外表现密切相关,如甲状腺眼病^[10-11]。本研究发现 GD 患者 TRAb 和 TSI 水平与甲状腺功能状态有关。相关性分析显示,TRAb 和 TSI 水平极强相关,FT4 水平与 TRAb、TSI 水平均呈弱但显著相关,FT4 与 TSI 水平的相关性弱于 FT4 与 TRAb 水平之间的相关性。这与之前的研究结果一致^[6]。事实上,尽管 TRAb 具有异质性,但只有 TSI 诱导甲状腺中持续的信号转导。Scappaticcio L 等^[12]发现 TSI 和

FT4 之间的相关性比 TRAb 和 FT4 之间的相关性更强。FT4 水平作为甲状腺功能状态的灵敏指标,在 ATD 治疗后随着疾病的缓解逐渐下降。因此,基于 FT4 水平,应明确 TRAb 和 TSI 预测 GD 患者甲巯咪唑治疗反应性的能力。

高 FT4、TRAb 水平及较大的甲巯咪唑剂量、 Δ 甲巯咪唑与甲巯咪唑治疗的快速反应性显著相关,而在 TSI 中未发现这种相关性。通常,TRAb 较高患者,FT4 水平往往也较高,所需 ATD 的剂量也越大,ATD 治疗后,其 TRAb 水平下降更为明显,提示自身免疫程度越强,对 ATD 治疗反应越敏感,从而甲巯咪唑剂量变化越大。本研究中,中等剂量组的 FT4、TRAb 和 TSI 水平及服用甲巯咪唑的剂量均明显高于小剂量组。Logistic 回归分析显示,在中等剂量组

中,FT4、TRAb 及 Δ _{甲疏咪唑} 是甲疏咪唑治疗快速反应的显著预测因子。小剂量组中各变量均无统计学意义。在 2 组患者中均未发现 TSI 与甲疏咪唑治疗反应有关,表明与 TRAb 相比,TSI 受甲疏咪唑治疗的影响较小,对甲疏咪唑反应性的预测较差。在 Zhou YL 等^[13]的研究中,TRAb 阴性的 GD 患者中约有 20% 的患者复发,且大多数患者 TSI 阳性,提示当 TSI 和 TRAb 均为阴性时停用 ATD 可明显降低复发风险。Hwang S 等^[14]发现通过可以检测 TSI 水平来预测 GD 复发,具有更高的特异性和预测价值。在对 55 名 GD 患者随访 5 年的一项前瞻性研究中,TSI 具有改善阴性预测值和敏感性的趋势^[15]。此外,多项研究均表明,TSI 是接受 ATD 治疗的 GD 患者复发的良好预测指标^[16-18]。因此,当 GD 患者 TRAb 为阴性而 TSI 为阳性时,建议延长 ATD 治疗时间。

本研究仍存在不足。首先,本研究样本量较小,可能会导致潜在偏差,应纳入更多的 GD 患者进行分层分析。其次,纳入的 GD 患者并非初诊断未经治疗的患者,这对研究结果有一定的影响。最后,由于随访相对较短,无法判断 TSI 的预后价值,需要更长的随访期来验证结论。

总之,GD 患者的 TRAb 与 TSI 水平密切相关。与 TRAb 相比,TSI 对甲疏咪唑治疗反应的预测性较差。对于 TSI 阳性患者,建议延长 ATD 治疗。

参 考 文 献

- [1] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(16):1552-1565.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Morshed SA, Davies TF. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10):727-734.
- [5] 钟 丽,张 静,张双婕,等. IMMULITE 化学发光 TSI 检测分析性能验证及临床性能评估[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(2):339-342.
- [6] Zhong L, Zhang J, Zhang SJ, et al. An analytical verification and clinical performance evaluation for IMMULITE chemiluminescence TSI detection[J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2021, 28(2):339-342.
- [7] Liu K, Fu Y, Li T, et al. Clinical efficacy of thyroid-stimulating immunoglobulin detection for diagnosing Graves' disease and predictors of responsiveness to methimazole[J]. Clin Biochem, 2021, 97:34-40.
- [8] Tong MH, Ding J, Huang B, et al. Evaluation of the application of TSH receptor stimulating autoantibodies and the optimization of detection strategy in Graves' disease[J]. Clin Chimica Acta, 2021, 521:34-39.
- [9] Zuhur SS, Bilen O, Aggul H, et al. The association of TSH-receptor antibody with the clinical and laboratory parameters in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism: experience from a tertiary referral center including a large number of patients with TSH-receptor antibody-negative patients with Graves' hyperthyroidism[J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(1):14-21.
- [10] Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6):2247-2255.
- [11] Kahaly GJ, Diana T, Kanitz M, et al. Prospective trial of functional thyrotropin receptor antibodies in Graves disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 105(4):e1006-e1014.
- [12] Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(4):703-712.
- [13] Scappaticcio L, Trimboli P, Keller F, et al. Diagnostic testing for Graves' or non-Graves' hyperthyroidism: a comparison of two thyrotropin receptor antibody immunoassays with thyroid scintigraphy and ultrasonography[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 92(2):169-178.
- [14] Zhou YL, Zhou MX, Qi YC, et al. The prognostic value of thyroid-stimulating immunoglobulin in the management of Graves' disease[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2021, 12:20420188211044943.
- [15] Hwang S, Shin DY, Song MK, et al. High cut-off value of a chimeric TSH receptor (Mc4)-based bioassay may improve prediction of relapse in Graves' disease for 12 months[J]. Endocrine, 2015, 48(1):89-95.
- [16] Giuliani C, Cerrone D, Hariri N, et al. A TSHR-LH/CGR Chimera that measures functional thyroid-stimulating autoantibodies (TSAb) can predict remission or recurrence in Graves' patients undergoing antithyroid drug (ATD) treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7):E1080-E1087.
- [17] Da Silva Santos T, Oliveira JC, Freitas C, et al. Thyroid-stimulatory antibody as a predictive factor for Graves' disease relapse[J]. Cureus, 2022, 14(2):e22190.
- [18] Kwon H, Kim WG, Jang EK, et al. Usefulness of measuring thyroid stimulating antibody at the time of antithyroid drug withdrawal for predicting relapse of Graves disease[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2016, 31(2):300-310.
- [19] Baek HS, Lee J, Jeong CH, et al. The prediction model using thyroid-stimulating immunoglobulin bioassay for relapse of Graves' disease[J]. J Endocr Soc, 2022, 6(5):bvac023.

(责任编辑:唐秋娟)