“拨乱反正”谈甲功异常

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.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巯咪唑治疗反应的相关性

陈　莹[1]，谭　婕[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）患者促甲状腺激素受体抗体（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对甲巯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名接受甲巯咪唑治疗的GD患者并进行随访。收集患者基线资料，甲巯咪唑治疗期间患者甲状腺自身抗体水平及甲巯咪唑剂量变化（$\Delta_{甲巯咪唑}$）等。使用logistic回归分析确定与甲巯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（$P<0.001$）。甲巯咪唑≥10 mg/d治疗的GD患者中FT4、TRAb、$\Delta_{甲巯咪唑}$与治疗反应显著相关（均$P<0.05$），TSI无统计学意义；甲巯咪唑<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患者对甲巯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对甲巯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；甲巯咪唑；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 Ying[1]，*Tan Jie*[1]，*Li Xingjia*[2]，*Chen Guofang*[1]，*Wang Zhiguo*[3]，*Xu Shuhang*[1]

（*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 methimazole were followed up in our center. Baseline characteristics, thyroid autoantibody levels and doses of methimazole during treatment ($\Delta_{methimazole}$) 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 $\Delta_{methimazole}$ were significantly correlated with rapid respon-

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）

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，并比较两者对甲巯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名接受甲巯咪唑治疗的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；接受甲巯咪唑治疗；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；有甲巯咪唑副作用（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 μIU/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 对甲巯咪唑的反应性评估

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。根据甲巯咪唑治疗剂量将GD患者分为小剂量组（<10 mg/d）和中等剂量组（≥10 mg/d）。GD患者对甲巯咪唑反应性的定义是基于甲巯咪唑治疗后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±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

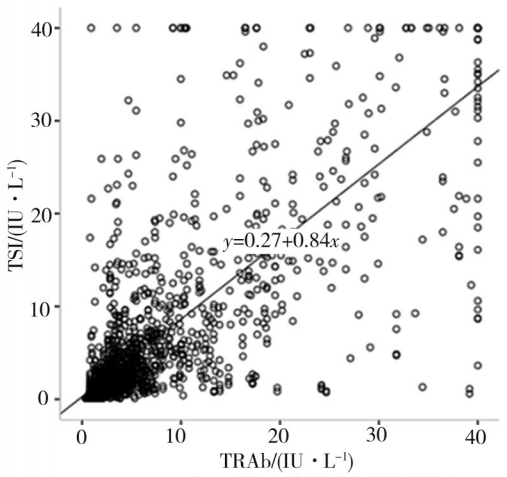
本研究共纳入2 145名受试者的检测结果，其中TRAb阳性、TSI阴性者71例，TRAb阴性、TSI阳性者208例。完整随访和收集了50名GD患者的资料，其中男性10例，女性40例，平均年龄为（35.94 ± 13.29）岁，中位病程为24个月，中位FT4、TRAb及TSI水平分别为22.15 pmol/l、6.73 IU/L、5.69 IU/L，服用甲巯咪唑中位剂量为10 mg/d（表1）。

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

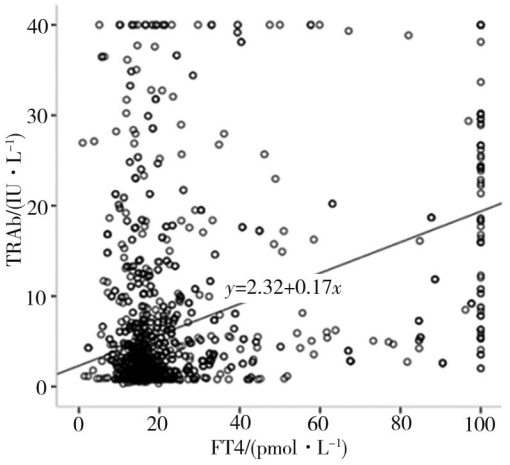
基线特征	GD患者（n=50）
年龄/岁	35.94 ± 13.29
男/女	10/40
病程/月	24（10，39）
FT4/（pmol·L^{-1}）	22.15（15.53，45.14）
TRAb/（IU·L^{-1}）	6.73（2.95，18.88）
TSI/（IU·L^{-1}）	5.69（2.04，11.85）
甲巯咪唑/（mg·d^{-1}）	10（3.44，20）

2.2 TRAb、TSI、FT4之间的关系

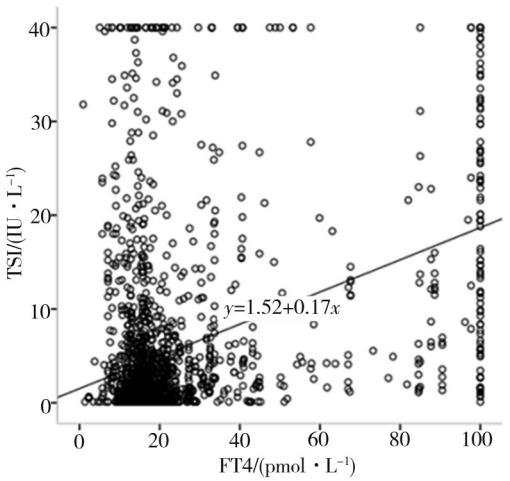
在单纯TRAb阳性而TSI阴性患者中未观察到任何特殊性。对2 145例受试者的TRAb、TSI、FT4检测结果进行Pearson相关性分析。结果显示，TRAb与TSI之间Pearson相关系数r=0.802，$P<0.001$，表明两者之间极强相关（图1A）。FT4与TRAb之间Pearson相关系数r=0.392，$P<0.001$；FT4与TSI之间Pearson相关系数r=0.379，$P<0.001$，两者之间均呈弱相关（图1B、C）。



A. TRAb与TSI检测结果的相关性分析



B. TRAb与FT4检测结果的相关性分析



C. TSI与FT4检测结果的相关性分析

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（$\Delta_{甲巯咪唑}$）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、$\Delta_{甲巯咪唑}$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 mg/d）和中等剂量组（≥10 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$\Delta_{甲巯咪唑}$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$\Delta_{甲巯咪唑}$进行了ROC曲线分析。FT4、TRAb、$\Delta_{甲巯咪唑}$的曲线下面积分别为85.4%、67.6%、86.2%。FT4、TRAb、$\Delta_{甲巯咪唑}$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

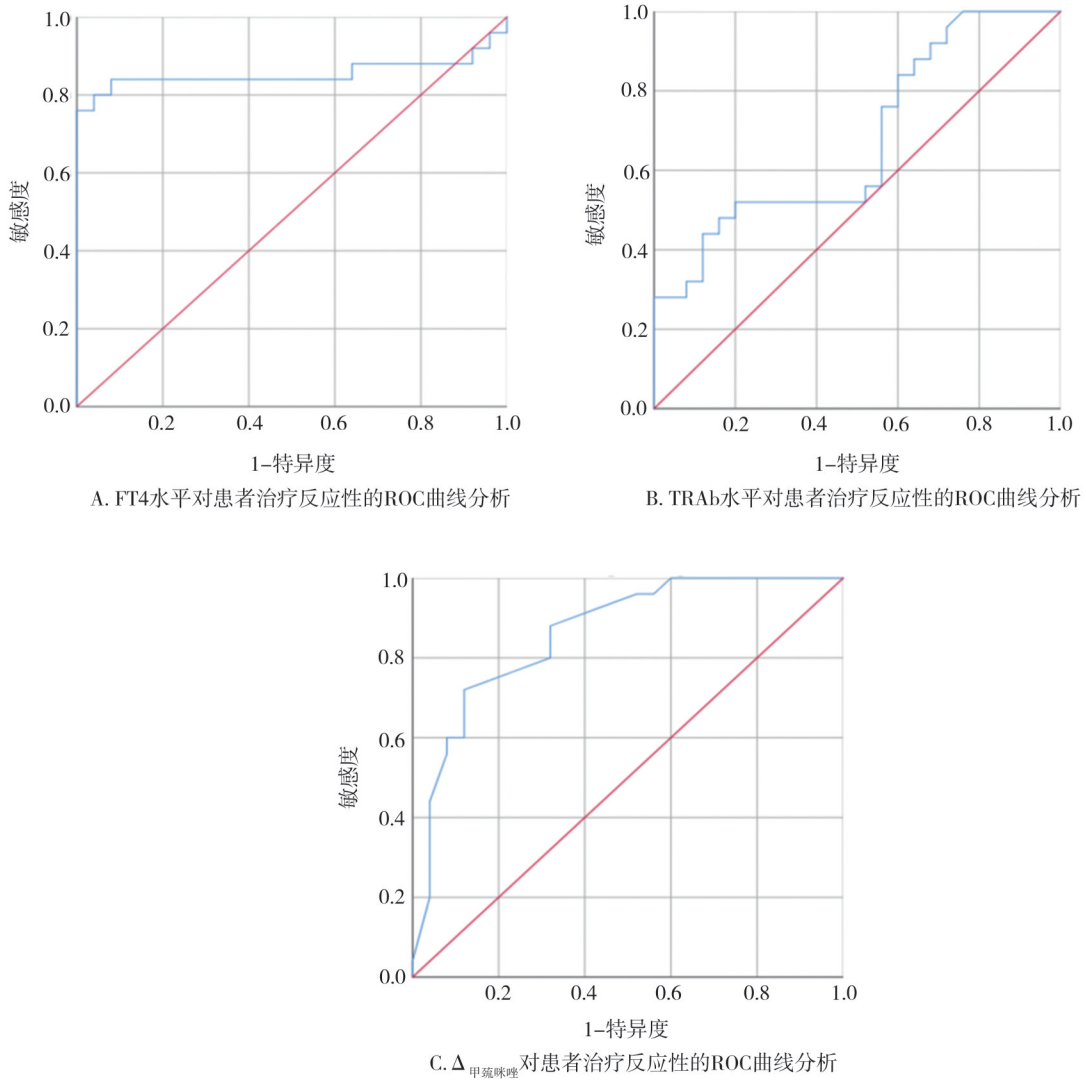
指标	单因素			多因素		
	OR	95%CI	*P*	*OR*	95%CI	*P*
FT4/(pmol·L^{-1})	1.139	1.051~1.235	0.002	1.178	1.035~1.340	0.013
TRAb/(IU·L^{-1})	1.088	1.013~1.170	0.021	0.988	0.757~1.291	0.932
TSI/(IU·L^{-1})	1.069	0.998~1.144	0.055	1.074	0.866~1.333	0.517
甲巯咪唑/(mg·d^{-1})	1.167	1.065~1.279	0.001	0.795	0.576~1.097	0.162
$\Delta_{甲巯咪唑}$/(mg·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/(pmol·L^{-1})	18.06（15.41,24.01）	44.22（22.00,77.35）	<0.001
TRAb/(IU·L^{-1})	3.18（1.50,9.16）	10.74（4.95,24.51）	0.001
TSI/(IU·L^{-1})	2.72（0.88,7.53）	8.82（4.50,16.50）	0.002
甲巯咪唑/(mg·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/(pmol·L^{-1})	1.073	0.952~1.210	0.248	1.114	1.020~1.218	0.017
TRAb/(IU·L^{-1})	1.036	0.879~1.222	0.670	1.128	1.020~1.248	0.019
TSI/(IU·L^{-1})	1.002	0.885~1.135	0.974	1.079	0.992~1.175	0.076
甲巯咪唑/(mg·d^{-1})	1.205	0.832~1.747	0.324	1.103	0.973~1.251	0.126
$\Delta_{甲巯咪唑}$/(mg·d^{-1})	1.603	0.886~2.902	0.119	1.261	1.051~1.512	0.013



A. FT4水平对患者治疗反应性的ROC曲线分析

B. TRAb水平对患者治疗反应性的ROC曲线分析

C. $\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$对患者治疗反应性的ROC曲线分析

图2　FT4水平、TRAb水平及$\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$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、$\Delta_{\text{甲巯咪唑}}$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$\Delta_{甲巯咪唑}$是甲巯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与甲巯咪唑治疗反应有关，表明与TRAb相比，TSI受甲巯咪唑治疗的影响较小，对甲巯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对甲巯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.

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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2247-2255.

[10] 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.

[11] Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(4): 703-712.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Giuliani C, Cerrone D, Harii 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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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：唐秋姗）