

甲状腺疾病专题

· 综述 ·

促甲状腺激素受体抗体的检测及应用进展

刘天琪 张秀英 纪立农

北京大学人民医院内分泌科 100044

通信作者:张秀英, Email: zhangxiuying717@163.com

【摘要】 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb)在自身免疫性甲状腺病患者体内特异性存在,其中甲状腺刺激性抗体(thyroid stimulating antibody, TSAb)/TSI受体刺激性免疫球蛋白(TSI)被认为是Graves病(Graves' disease, GD)的致病因素。TRAb的检测技术不断更新,新一代针对特异性TSI的检测方法正逐步应用于临床。TRAb尤其是TSI不仅对GD和Graves眼病的诊断、治疗及预后评估有重要的意义,对妊娠期甲状腺功能亢进症的治疗以及新生儿甲状腺功能异常的风险评估也具有重要价值。

【关键词】 促甲状腺激素受体抗体; Graves病; 甲状腺功能亢进症; 甲状腺相关眼病

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200608-06021

Progression of assay and clinical practice of thyroid stimulating hormone receptor antibody Liu Tianqi, Zhang Xiuying, Ji Linong. Department of Endocrinology and Metabolism, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: zhangxiuying717@163.com

【Abstract】 Thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibody (TRAb) exists specifically in patients with autoimmune thyroid disease. Thyroid stimulating antibody (TSAb)/TSHR stimulating immunoglobulin (TSI) is considered to be the pathogenic antibody of Graves' disease (GD). The methods and technologies of measuring TRAb are constantly being explored and updated, with a new generation assay of TSI is gradually being applied in the clinical practice. TRAb, especially TSI, not only has important clinical significance for the diagnosis, treatment and prognostic evaluation of GD and Graves' orbitopathy, but also has important guiding value in the treatment of hyperthyroidism during pregnancy and the risk assessment of fetal thyroid dysfunction.

【Key words】 Thyroid Stimulating hormone receptor antibody; Graves' disease; Hyperthyroidism; Graves' orbitopathy

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200608-06021

促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb)在自身免疫性甲状腺病患者体内特异性存在,是一组针对促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)的异质性多克隆抗体,当与TSHR结合时,因结合位点不同而产生不同的生理效应。TRAb是鉴别甲状腺功能亢进(简称甲亢)病因、诊断Graves病(Graves' disease, GD)的重要指标,也可用于判断抗甲状腺药物治疗的停药时机、预测复发风险,并辅助诊断、评估Graves眼病(Graves' orbitopathy, GO)和孕期胎儿及新生儿甲状腺功能障碍的发生风险^[1-2]。

1 TRAb 的分类及致病机制

根据TRAb对TSHR的作用不同,可将其分为TSHR刺激性抗体(TSHR stimulating antibody, TSAb)/TSHR刺激性免疫球蛋白(TSHR stimulating immunoglobulin, TSI)、TSHR阻断性抗体(TSHR blocking antibody, TSBAb)/TSHR抑制性免疫球蛋白(TSHR blocking immunoglobulin, TBI)和中性抗体。其中TSI被认为是GD的致病性抗体。TSI与TSHR A-亚基上富含亮氨酸重复序列的结构域结合,可激活腺苷酸环化酶,产生环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),引起甲状腺滤泡上皮细胞增

殖,甲状腺增生,甲状腺激素(T_3 、 T_4)合成及释放增加,并通过负反馈抑制垂体前叶 TSH 的释放,影响了 TSH 的正常调节作用^[3]。此外,免疫细胞(如 B 细胞、T 细胞和抗原呈递细胞)会产生白细胞介素 1β 、6、12 和干扰素- γ 、肿瘤坏死因子 α 、CD40 配体和其他细胞因子,引起炎症反应进而改变甲状腺滤泡上皮细胞的分泌功能^[4]。TBI 与 TSHR A-亚基结合,阻断 TSH 对甲状腺滤泡上皮细胞的刺激,使甲状腺激素分泌减少,在自身免疫性甲状腺炎(特别是桥本甲状腺炎)中引起甲状腺功能减退。而中性抗体与 TSHR 结合位点不同,不会影响 TSH 与 TSHR 的结合及甲状腺激素的产生^[3]。

在绝大多数 GO 患者中可检测到 TSI,GO 患者眼眶脂肪组织和眼外肌组织中存在 TSHR;在体外培养的眼眶成纤维细胞中,TSH 和 TSI 可以刺激细胞因子和透明质酸的合成,提示 TSI 可能与 GO 的发病相关^[5]。GO 的发病机制尚不完全明确,目前认为 TSI 与眼眶成纤维细胞上的 TSHR 结合,激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 和腺苷酸环化酶/cAMP 信号通路,增强透明质酸合成和脂类生成,从而影响 GO 的发病^[4]。

2 TRAb/TSI 的检测方法

2.1 TRAb 检测 近 30 年来,临床上广泛应用的指标是 TRAb。TRAb 的标记免疫分析是通过检测患者血清中 TRAb 与标记的 TSHR 配体(TSH 或抗 TSHR 单克隆抗体)竞争性结合 TSHR 的能力来进行检测分析,该方法无法区分抗体的类型,所测结果包含刺激性(TSI)、抑制性(TBI)和中性抗体。1974 年 Smith 和 Hall 开发了一种受体检测法,该测定法使用来自 GD 患者甲状腺组织的 TSHR 和 ^{125}I 标记的牛 TSH,检测患者 TRAb 和放射性标记 TSH 对 TSHR 的竞争性结合^[1]。随后开发的第一代液相检测法,使用猪甲状腺提取物,通过竞争抑制检测放射性标记的牛 TSH 与猪 TSHR 结合的能力^[1]。第二代检测法由液相法改为固相酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),简化了检测过程^[3]。

2002 年, Sanders 等^[6]从 GD 患者的淋巴细胞中研发了一种人源性甲状腺刺激性单克隆抗体,命名为 M22。M22 和患者的 TRAb 在 TSHR 的结合位点相似,使用 M22 取代牛 TSH,由此开始了具有更高灵敏度的第三代检测法。在 2007 年以前,所有检测都是人工操作的,易受操作人员的影响且需要较长的孵育时间。罗氏公司在 2007 年开发了自动化的第

三代电化学发光法,该方法使用钆标记 M22 进行检测。猪 TSHR 固定在链霉亲和素包被的微粒上, M22 与未被患者 TRAb 占据的猪 TSHR 结合,通过检测复合物中 M22 示踪信号的强度间接反映人 TRAb 的水平^[7]。另一种基于 M22 的全自动荧光酶联免疫分析方法也在近些年投入临床使用。这些方法被称为自动化第三代测定法。意大利的一项荟萃分析显示,第三代检测法的敏感性和特异性可分别达到 97% 和 99%^[8]。然而,这些方法仍然不能区分所测抗体是 TSI、TBI 或中性抗体。

2.2 TSI 检测 最早开发的 TSI 检测方法是生物测定法,该方法是基于 TSI 与 TSHR 相互作用后 cAMP 水平增加,可仅检测 TSI。第一代检测法使用人、猪或大鼠的甲状腺细胞与患者血清一起孵育,检测 cAMP 的水平^[3]。在对 TSHR 进行克隆和测序后,利用转染了人 TSHR 的中国仓鼠卵巢细胞建立了第二代 TSI 检测方法^[3]。第三代检测方法将表达 TSHR 的细胞与患者的血清共同孵育后,使用荧光素酶报告基因检测细胞 cAMP 的水平^[3]。与第二代和第三代人工 TRAb 检测相比,第三代 TSI 检测在无痛性甲状腺炎和桥本甲状腺炎患者中的阳性率明显降低^[9]。目前已商业化的 Quidel 公司的 Thyretain 生物测定法,检测所需时间为 2 d,敏感性为 92%,特异性为 99.4%。由于生物测定法的检测过程较为繁琐、耗时,且需要手工操作,目前其应用尚局限于专业实验室,未能广泛应用于临床检测。

2015 年西门子公司首个开发了可用于临床的化学发光 TSI 检测法,即 Immulite TSI 检测法,该方法使用桥联法,通过人 TSH 嵌合受体直接检测患者血清中 TSI 的浓度。TSH 嵌合受体去除了 TBI 的主要结合位点。其中捕获受体是将人 TSHR 的 261 ~ 370 氨基酸片段替换为大鼠黄体生成素或促性腺激素受体 261 ~ 329 氨基酸片段形成的,固定在微量滴定板上,与所测 TSI 的一条抗体臂结合。标记受体由 TSHR(aa. 21 ~ 261)和被标记的分泌性碱性磷酸酶(aa. 1 ~ 519)组成,可与所测 TSI 的另一条抗体臂结合^[10]。这种新型 TSI 定量测定可在自动化的检测仪器中进行(Immulite 2000)。该检测所需时间为 65 min,敏感性为 98.6%,特异性为 98.5%。该试剂盒最早在欧洲上市,近两年完成了在中国的多中心临床研究,该研究纳入 1 013 例受试者,其中包括新诊断的 GD 患者、已接受治疗的 GD 患者、自身免疫性甲状腺炎、非免疫相关性甲状腺疾病患者及健

康受试者。使用 Immulite 2000 TSI 和 Cobas TRAb 试剂盒对所有样本进行检测,对结果不一致的 86 个样本进行了生物法测定 TSI。根据受试者工作特征曲线分析得出 Immulite 2000 TSI 检测阳性的最佳临界值为 0.42 IU/L,敏感性和特异性分别为 100% 和 97.1%。此外,与 TRAb 检测相比,Immulite TSI 与生物法测定 TSI 的一致性更高^[11]。基于这些研究结果,该试剂盒于 2019 年在中国开始临床应用。

3 TRAb/TSI 的临床应用

3.1 TRAb 在 GD 诊断中的应用 TRAb 对 GD 诊断具有高度的特异性。若患者 TRAb 阳性,则其患 GD 的可能性比 TRAb 阴性者高 1 367 ~ 3 420 倍^[8]。与 TRAb 检测结果相比,不检测 TRAb 时 GD 临床诊断的假阴性率为 12%,假阳性率为 34%,由此可见,TRAb 检测可以帮助减少误诊和漏诊^[12]。2016 年美国甲状腺协会的指南建议,对于无甲状腺结节且无眼病的甲亢患者,可以通过检测 TRAb 或放射性碘 (radioiodine, RAI) 摄取率将 GD 与其他病因的甲亢患者区分开^[2]。另有研究显示,与 RAI 摄取率相比,使用 TRAb 诊断 GD 的成本降低了 47%,诊断速度加快了 46%^[13]。

与 TRAb 检测相比,TSI 检测在鉴别 GD 与其他甲状腺疾病中,显示出更好的临床一致性。在一项纳入 187 例疑似甲状腺疾病患者的研究中,分别检测血清 TRAb 和 TSI,二者一致性为 93.0%,在结果不一致的 13 例病例中,10 例临床诊断与 TSI 结果相符^[14]。另有研究显示,部分自身免疫性甲状腺炎、甲状腺肿大和甲状腺癌患者接近 TRAb 阳性临界值,而化学发光法检测 TSI 仅 2 例自身免疫性甲状腺炎患者接近阳性临界值,甲状腺肿大或甲状腺癌患者均为 TSI 阴性且与临界值有较大差异^[15]。

3.2 TRAb 在 GD 治疗和监测中的应用 在 GD 治疗过程中,TRAb 浓度会随着治疗发生变化。在一项评估 GD 治疗对 TRAb 影响的前瞻性研究中,131 例新诊断的 GD 患者被随机分配接受抗甲状腺药物 (antithyroid drugs, ATD)、手术或 RAI 治疗,并随访 5 年监测 TRAb 滴度的变化。该研究显示,在 ATD 和手术治疗后,患者血清 TRAb 逐渐降低,约 18 个月后 70%~80% 的患者 TRAb 转阴。而在接受 RAI 治疗的患者中,TRAb 浓度在治疗后显著升高,在治疗后 3 个月达到峰值,以后逐渐下降,1 年后降到治疗前水平,随后几年逐渐下降。停止 ATD 治疗后,约三分之一的患者出现复发,复发时 TRAb 水平再次升

高。在 ATD 和手术治疗的患者中,TRAb 水平与治疗反应平行^[16]。

目前国内针对 GD 的治疗方法以 ATD 治疗为主,ATD 治疗相对安全、方便,但停药后复发率高。此外,GD 的复发与发病时 TRAb 浓度有关,近年研究显示,在 ATD 治疗结束时 TRAb 浓度持续升高者,复发率高达 80%~100%,而 TRAb 浓度较低或无法检测到的患者,复发率在 20%~30%^[16-17]。在疗程 18 个月时,第二代放射受体分析法所测 TRAb 浓度超过 3.85 IU/L,对 GD 复发具有良好的特异性和阳性预测价值 (96.7%)^[17]。此外,与 TRAb 检测相比,TSI 检测在 GD 监测和复发预测中具有更好的表现。研究显示,在治疗期间 TSI 水平升高是疾病活动的标志,与 TRAb 相比,TSI 水平是对疾病进展、缓解或治疗效果更好的早期预测指标^[18]。一项纳入 94 例经过 ATD 治疗的 GD 患者研究中,分别在治疗结束时进行 TRAb 和 TSI 检测,并随访 12 个月,根据受试者工作特征曲线分析得出最佳的临界值,结果发现,TSI 水平检测可以提高复发的预测能力,具有更高的特异性和预测价值^[19]。

3.3 TRAb 在 GO 中的应用 有 50%~70% 的 GD 患者有轻度 (或亚临床) 眼眶受累,3%~5% 的患者有明显的突眼和疼痛^[20]。多项研究表明,TSI 水平与 GO 的发生率、严重性显著相关^[21]。但 TRAb 水平与 GO 的关系仍存在争议。一项 105 例 GO 患者的回顾性研究表明,患者的 TRAb 水平随时间发生变化,与疾病活动相关,连续监测 TRAb 水平可以指导 GO 的治疗,帮助预防不良的临床结局^[22]。但韩国一项 50 例 GO 患者的回顾性研究显示,在甲状腺功能正常的慢性非活动性 GO 患者中,TSI 水平与 GO 严重程度相关,而 TRAb 水平与 GO 严重程度无关^[23]。Jang 等^[24] 对 317 例 GO 患者同时进行了 Thyretain TSI 和 M22-TRAb 检测,发现 TSI 和 TRAb 水平均与 GO 的临床活动和严重程度呈正相关,但 TSI 是更好的评估指标,更能反映 GO 的眼部表现。

笔者研究组新近对 48 例甲状腺相关性眼病患者进行了 TSI 与 TRAb 的检测评估,两指标对诊断定性的符合率达 89.5%;在 5 例诊断不一致的患者中,TRAb 均为阴性,而 TSI 均为阳性,其中 3 例为正在接受 ATD 治疗的 GO 患者,1 例为甲状腺功能正常的突眼患者,1 例是 RAI 治疗后发生甲状腺功能减退的 GO 患者 (数据未发表)。

3.4 TRAb 在妊娠期甲亢中的应用 妊娠期甲亢

不能使用基于 RAI 的检查或治疗,因此,TRAb在妊娠期甲亢的诊治中发挥重要作用。在妊娠前已经接受过 ATD 治疗的 GD 患者,TRAb可帮助确定妊娠期间的治疗。对于TRAb阴性者,可以考虑在妊娠前 3 个月停药,监测甲状腺功能^[2]。若妊娠中期TRAb水平仍高,ATD 停用后甲亢迅速复发的风险高,这类患者应维持ATD治疗^[3]。此外,TRAb是流产的独立性危险因素。在一项对 468 例 GD 孕妇的研究中发现,TRAb阳性组的流产率显著高于阴性组,电化学发光法所测TRAb临界值为3.53 IU/L,以此评估流产风险的敏感性和特异性分别为 83.5% 和 85.3%,其预测能力优于 TSH、FT₄ 和 FT₃^[25]。

GD 患者怀孕期间,母体TRAb可以通过胎盘刺激胎儿甲状腺,引发胎儿和新生儿甲亢。在患有 GD 或既往有 GD 病史的妊娠期女性中,胎儿和新生儿甲亢的发生率为 1% ~ 5%,如果未接受治疗,则会增加胎儿/新生儿甲亢的发病率和死亡率^[26]。47 例妊娠期母亲经电化学发光法检测TRAb阳性(中位数 8.7 IU/L),对她们所生新生儿的回顾性研究发现,9 例新生儿患有甲亢,其中 5 例(9%)需要接受 ATD 治疗,3 名新生儿患有甲状腺功能减退。该研究显示妊娠中期TRAb > 5 IU/L可预测新生儿甲亢,其敏感性为 100%,但特异性仅为 43%^[27]。而另一项对 29 例有 GD 病史且生物测定法所测 TSI 为阳性的孕中期孕妇的研究发现,TSI > 5 IU/L预测新生儿甲亢的敏感性为 100%,特异性为 76.0%,阳性预测值为 40.0%,阴性预测值为 100%^[28]。

TRAb 检测对产后甲亢无明确的预测价值,但 TSI 检测可预测产后甲亢。一项研究纳入了 609 例甲状腺功能正常的孕妇,在孕早期检测 TRAb,并对其中甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)阳性的 38 例孕妇检测 TSI,其中TRAb 阳性的 2 例孕妇均未出现产后甲亢,而 TSI 阳性的 4 例孕妇中 2 例出现产后甲亢,1 例出现无痛性甲状腺炎^[29]。

最新美国甲状腺协会妊娠期甲状腺疾病诊治指南建议,对于从未接受治疗、正在使用 ATD 治疗、既往接受过 RAI 治疗或甲状腺切除术、曾经分娩过甲亢新生儿的妊娠期 GD 患者,妊娠早期即应检测 TRAb。如果妊娠早期 TRAb 水平升高,建议妊娠 18 ~ 22 周时复查。若在妊娠中期检测到 TRAb 水平升高或行 ATD 治疗,则应在怀孕后期(30 ~ 34 周)再次进行 TRAb 检测,以评估新生儿和产后监护的必

要性^[26]。

综上所述,TRAb/TSI 的检测方法及技术正在不断探索和更新过程中,新一代针对特异性 TSI 的检测正逐步应用于临床。TRAb不仅对 GD 和 GO 的诊断、治疗及预后评估有重要的意义,对妊娠期甲亢的治疗以及母婴风险的评估也具有重要的指导价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86 (5): 652-657. DOI: 10.1111/cen.13327.
- [2] 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. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- [3] Kotwal A, Stan M. Thyrotropin receptor antibodies-an overview [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2018, 34 (4S Suppl 1): S20-S27. DOI: 10.1097/iop.0000000000001052.
- [4] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (16): 1552-1565. DOI: 10.1056/NEJMra1510030.
- [5] Neumann S, Place RF, Krieger CC, et al. Future prospects for the treatment of Graves' hyperthyroidism and eye disease [J]. Horm Metab Res, 2015, 47 (10): 789-796. DOI: 10.1055/s-0035-1555901.
- [6] Sanders J, Jeffreys J, Depraetere H, et al. Thyroid-stimulating monoclonal antibodies [J]. Thyroid, 2002, 12 (12): 1043-1050. DOI: 10.1089/105072502321085135.
- [7] Doroudian S, Pedersen IB, Knudsen CS, et al. Comparison of three competitive immunoassays for measurement of TSH receptor antibodies in patients with Graves' disease [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77 (7): 535-540. DOI: 10.1080/00365513.2017.1354257.
- [8] Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, et al. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2012, 12 (2): 107-113. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.003.
- [9] Araki N, Iida M, Amino N, et al. Rapid bioassay for detection of thyroid-stimulating antibodies using cyclic adenosine monophosphate-gated calcium channel and aequorin [J]. Eur Thyroid J, 2015, 4 (1): 14-19. DOI: 10.1159/000371740.
- [10] Frank CU, Braeth S, Dietrich JW, et al. Bridge technology with TSH receptor Chimera for sensitive direct detection of TSH receptor antibodies causing Graves' disease: analytical and clinical evaluation [J]. Horm Metab Res, 2015, 47 (12): 880-888. DOI: 10.1055/s-0035-1554662.
- [11] Cheng XQ, Chai XF, Ma CC, et al. Clinical diagnostic performance of a fully automated TSI immunoassay vs. that of an automated antiTSHR immunoassay for Graves' disease: a Chinese multicenter study [J]. Endocrine, 2020. DOI: 10.1007/s12020-020-

- 02386-2.
- [12] Bell L, Hunter AL, Kyriacou A, et al. Clinical diagnosis of Graves' or non-Graves' hyperthyroidism compared to TSH receptor antibody test[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(4): 504-510. DOI: 10.1530/ec-18-0082.
- [13] McKee A, Peyrel F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis[J]. *Am J Manag Care*, 2012, 18(1): e1-14.
- [14] Kim JJ, Jeong SH, Kim B, et al. Analytical and clinical performance of newly developed immunoassay for detecting thyroid-stimulating immunoglobulin, the Immulite TSI assay[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(6): 443-448. DOI: 10.1080/00365513.2019.1658216.
- [15] Allelein S, Ehlers M, Goretzki S, et al. Clinical evaluation of the first automated assay for the detection of stimulating TSH receptor autoantibodies[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(12): 795-801. DOI: 10.1055/s-0042-121012.
- [16] Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1): 69-75. DOI: 10.1530/eje-07-0450.
- [17] Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period[J]. *Thyroid*, 2006, 16(3): 295-302. DOI: 10.1089/thy.2006.16.295.
- [18] Kahaly G J, Diana T, Kanitz M, et al. Prospective trial of functional thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1006-1014. DOI: 10.1210/clinem/dgz292.
- [19] 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. DOI: 10.1007/s12020-014-0325-8.
- [20] Rosenberg Bezalet S, Elbirt D, Leiba H, et al. Graves' ophthalmopathy[J]. *Isr Med Assoc J*, 2017, 19(3): 188-192.
- [21] Seo S, Sánchez Robledo M. Usefulness of TSH receptor antibodies as biomarkers for Graves' ophthalmopathy: a systematic review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(12): 1457-1468. DOI: 10.1007/s40618-018-0945-6.
- [22] Roos JCP, Paulpandian V, Murthy R. Serial TSH-receptor antibody levels to guide the management of thyroid eye disease: the impact of smoking, immunosuppression, radio-iodine, and thyroidectomy[J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(2): 212-217. DOI: 10.1038/s41433-018-0242-9.
- [23] Woo YJ, Jang SY, Lim TH, et al. Clinical association of thyroid stimulating hormone receptor antibody levels with disease severity in the chronic inactive stage of Graves' orbitopathy[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2015, 29(4): 213-219. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.213.
- [24] Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(4): 1033-1039. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.4.1033.
- [25] Li Y, Xu T, Mo Q, et al. Thyrotropin receptor antibody: a novel risk indicator for pregnancy loss[J]. *Clin Biochem*, 2019, 64: 44-48. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.11.017.
- [26] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
- [27] Abeillon-Du Payrat J, Chikh K, Bossard N, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(4): 451-460. DOI: 10.1530/eje-14-0254.
- [28] Peleg D, Cada S, Peleg A, et al. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis[J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(6): 1040-1043. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)01961-0.
- [29] Ide A, Amino N, Nishihara E, et al. Partial prediction of postpartum Graves' thyrotoxicosis by sensitive bioassay for thyroid-stimulating antibody measured in early pregnancy[J]. *Endocr J*, 2016, 63(10): 929-932. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0296.

(收稿日期: 2020-06-08)

(本文编辑: 乔玲)

· 外刊拾贝 ·

1. 补充甲状腺激素对亚临床甲状腺功能减退患者死亡率的影响

最新发表的一项荟萃分析入选了 5 项观察性研究和两项随机对照试验, 共 21 055 例成人患者。结果发现, 在总人群中, 甲状腺激素治疗与全因死亡或心血管死亡无关。但亚组分析显示, 在年龄小于 65 岁的人群中, 甲状腺激素治疗明显降低患者的全因死亡率(相对风险 = 0.50, 95% 可信区间: 0.29 ~ 0.85, $P = 0.011$) 和心血管死亡率(相对风险 = 0.54, 95% 可信区间: 0.37 ~ 0.80, $P = 0.002$)。然而在年龄大于

65 岁的患者中, 甲状腺激素治疗与死亡率之间没有显著相关性。结论: 甲状腺激素治疗不能降低老年亚临床甲状腺功能减退患者的死亡率, 但可能对年龄小于 65 岁的患者有益。

[杨菊红摘译自: Peng CC, Huang HK, Wu BB, et al. Association of thyroid hormone therapy with mortality in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1): 292-303. DOI: 10.1210/clinem/dgaa777.]