

Graves 病复发影响因素研究进展

陈芋澄 韦华*

右江民族医学院 广西百色 533000

摘要: Graves 病 (Graves' disease, GD) 是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病。尽管目前治疗方法明确,但复发率仍较高。本文通过对近年来国内外研究文献的分析,对 Graves 病复发的影响因素进行了综述,并对该领域的最新研究进展进行讨论。

关键词: Graves 病, 复发, 影响因素, 研究进展

Graves 病是自身免疫性甲状腺疾病的一种,是甲状腺功能亢进症最常见的病因,尽管有明确的治疗方法,但疾病的复发仍然是一个问题。因此,研究 GD 复发的影响因素具有重要意义。本文旨在总结 GD 复发的定义、现状以及影响复发的相关因素,包括基因和遗传、外部环境、个体行为等因素,其中就外部环境及个体行为方面重点阐述。

1.Graves 病复发的定义

Graves 病复发通常指患者在经受规范治疗并实现病情缓解一段时间后,再次出现甲状腺功能亢进的临床症状和体征,同时伴有血清促甲状腺激素水平降低,甲状腺激素水平升高。但是,目前对缓解后多久定义为复发没有统一明确的标准。近年来,一些学者将持续缓解 3 个月后再次发生甲亢定义为复发^[1]。在 2016 年美国甲状腺协会指南中指出,停药后 12 个月甲状腺功能仍正常的患者处于缓解状态,因此,也有学者将持续缓解至少 12 月后再次发生甲亢定义为复发^[2]。尽管对缓解时长没有统一标准,但这并不影响开展 GD 复发的相关研究,但完善 GD 复发定义是有必要的。

2.Graves 病复发的现状

Graves 病的复发率因治疗方法、地区和患者特征等因素而异,就治疗方法而言,抗甲状腺药物(ATD)治疗的复发率较高,约在 30%–60% 之间;放射性碘治疗的复发率小于 1%;手术治疗的复发率通常在 0.6%–9.8% 之间^[3]。除北美以外的大部分国家和地区,ATD 治疗仍是首要的治疗方式。且基于 ATD 治疗的优点,目前全球对于 GD 的诊疗策略开始偏向 ATD 治疗。因此,GD 总体复发率高,这使得 GD 成为临床上具有挑战性的疾病。

3.Graves 病复发影响因素

3.1 基因及遗传因素

Graves 病的复发与多种基因有关,CTLA4 多态性、HLA 多态性、CD40 多态性、PTPN22 多态性等基因多态性可能影响 GD 的复发。基因在不同人种之间影响不同,CTLA-4 外显子多态性与白种人 GD 复发风险相关,但与亚洲人群无明显关联^[4]。除基因外,长链非编码 RNA 也与 GD 的复发密切相关^[5]。甲状腺滤泡上皮细胞 Ki67 表达阳性也与 GD 复发存在关联^[6]。尽管有了这些发现,但 GD 复发的基因结构并未完全了解,未来的研究应该继续探索 GD 的基因基础。

3.2 外部环境因素

近年来,外部环境因素对 GD 复发的影响逐渐受到关注。本文主要从社区及家庭因素方面进行阐述。

社区环境: 暴露于环境污染物,如内分泌干扰物(EDCs),与 GD 复发风险增加有关。EDCs 可干扰正常的甲状腺功能,并引发或加剧自身免疫反应。与 Graves 病相关 EDCs 有: 橙剂、多氯联苯、重金属等^[7],长期与此类物品接触或生活在此类环境下,可能增加 GD 复发风险。了解暴露于这些化学物质与疾病复发之间的关系可能为未来的预防提供策略,有助于降低 GD 复发的风险。

获得医疗资源: 获得医疗资源受限,特别是在服务水平低下的社区,可能会影响 GD 预后。这可能是由于治疗后不充分的监测和护理,导致了复发的延迟发现和不理想的治疗效果^[8]。努力改善医疗资源的可及性,基层医生就定期监测和坚持治疗对患者提供有针对性的教育,可能有助于减少 GD 的复发。

家庭方面: 家庭因素在 GD 复发中也起着重要作用。家庭矛盾可能加重患者的心理负担,增加疾病复发的可能性;

而家庭成员给予支持和理解的家庭环境下,可以减轻患者的心理压力,从而减少GD复发的可能性^[9]。因此,建立和谐家庭关系和寻求家庭支持对减少GD复发至关重要。

3.3 个体行为因素

个体行为因素在GD复发中的作用一直是一个重要的研究领域,个人习惯和行为可显著影响疾病管理和预后。

压力管理:压力与多种自身免疫性疾病(包括Graves病)的复发有关。GD患者较健康人群更易产生焦虑、抑郁等不良情绪,压力水平高或压力应对能力差的个体则更容易出现GD复发^[10]。有效的压力管理技术,如心理沟通训练、认知行为疗法等干预可能有助于降低复发的风险^[11]。目前关于压力管理干预对GD患者的影响的研究仍在不断涌现,实施此类干预可能有益于疾病管理。

治疗依从性:坚持治疗对于GD患者实现和维持正常甲状腺功能至关重要。GD患者的用药依从性处于中等水平^[12],不遵守药物治疗或用药调整不及时可能导致治疗效果欠佳,增加疾病复发的风险。因此,对临床患者开展治疗的同时,还需要对患者进行健康教育、积极的护理干预,以提高治疗依从性和降低复发风险。

营养及饮食:健康离不开均衡的饮食和营养。研究显示,补硒可以增强ATDs对复发性GD患者的作用^[13]。维生素D缺乏也被认为是GD复发的因素之一,补充足量水平的维生素D复发时间可得到延迟^[14]。松甾酮A在GD患者中明显升高,被认为可能是GD的特异性危险因素^[15]。避免食用富含松甾酮A的甲壳类动物,可能有助于降低GD复发的风险。饮食在GD管理和预防复发中的作用仍需要进一步研究。

3.4 其他因素

GD复发还受到其他多种因素的影响,如疫苗接种、肠道菌群失调等。已有多例案例报道接种COVID-19疫苗导致的Graves病复发^[16]。此外,肠道菌群也与GD有关,GD患者肠道菌群生物多样性降低,并且二者之间相互影响,肠道菌群失调可能引起GD复发^[17]。针对这些因素,采取相应的预防措施,如密切监测疫苗接种后的甲状腺功能,关注肠道菌群的平衡,以此降低GD复发的风险。

4. 总结与展望

GD的复发受多种因素影响,了解这些影响因素,有助于采取针对性的预防措施,降低复发风险。未来研究应继续深入探讨GD复发的影响因素,为临床实践提供更有力的支

持。同时,研究应关注不同人群的特异性,以便更精准地评估复发风险,为患者提供个性化的预防和治疗方案,提高治疗效果。此外,患者教育和心理、行为干预也应成为未来研究的重点,有助于提高患者自我管理能力,从而降低复发风险。

参考文献:

- [1] Le Moli R, Malandrino P, Russo M, et al. Corticosteroid Pulse Therapy for Graves' Ophthalmopathy Reduces the Relapse Rate of Graves' Hyperthyroidism[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:367.
- [2] Chung J H. Antithyroid Drug Treatment in Graves' Disease[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021,36(3):491-499.
- [3] 中华医学会内分泌学分会中国甲状腺疾病诊治指南编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志*, 2007,46(10):876-882.
- [4] Jiang X, Hu H, Fu Z, et al. ASSOCIATION BETWEEN THE CTLA-4 EXON 1+49A/G POLYMORPHISM AND THE RELAPSE OF GRAVE'S DISEASE AFTER ATD WITHDRAWAL: A META-ANALYSIS[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2022,18(3):324-332.
- [5] Yao Q, Song Z, Wang B, et al. Identification of lncRNA and mRNA Expression Profile in Relapsed Graves' Disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:756560.
- [6] 王月桂,洪理伟,吕国荣,等. 超声联合Ki67分析Graves病患者131I治疗后甲亢未愈或复发的相关因素[J]. *南方医科大学学报*, 2022,42(12):1902-1906.
- [7] Benvenga S, Elia G, Ragusa F, et al. Endocrine disruptors and thyroid autoimmunity[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020,34(1):101377.
- [8] Chen D W, Yeh M W. Disparities in Thyroid Care[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022,51(2):229-241.
- [9] 王卫民. 积极心理干预对甲状腺功能亢进患者焦虑、抑郁情绪的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2020,28(01):83-86.
- [10] Vaivode I, Zake T, Strele I, et al. Stress-Related Immune Response and Selenium Status in Autoimmune Thyroid Disease Patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(3).
- [11] 李利利. 压力管理方案对抑郁症患者病情控制、应

对方式的影响[J]. 罕见疾病杂志, 2021,28(01):81-83.

[12] 吴秀平, 黄清云. 甲状腺功能亢进症患者自我效能感与用药依从性的调查分析[J]. 中国医药科学, 2022,12(14):110-113.

[13] Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, et al. Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function[J]. *Molecules*, 2021,26(23).

[14] Cho Y Y, Chung Y J. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):16.

[15] 夏秦. 儿童 Graves 病的血清非靶向代谢组学研究[D]. 苏州大学, 2021.

[16] Bostan H, Ucan B, Kizilgul M, et al. Relapsed and newly diagnosed Graves' disease due to immunization against COVID-19: A case series and review of the literature[J]. *J Autoimmun*, 2022,128:102809.

[17] Cao J, Wang N, Luo Y, et al. A cause-effect relationship between Graves' disease and the gut microbiome contributes to the thyroid-gut axis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2023,14:977587.