

2016 版美国甲状腺协会《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》 解读:诊断和内科治疗

关海霞

110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科、内分泌研究所

通信作者:关海霞, Email: hxguan@vip.126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.002

【摘要】 2016 年 10 月,美国甲状腺协会(ATA)发表新版《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》,为临床相关人员提供了甲状腺毒症诊治方面更详细、可靠的指导。该文主要对上述指南中诊断和内科治疗部分的内容进行解读。

【关键词】 甲状腺毒症;甲状腺功能亢进症;实践指南;内科学;美国

基金项目:国家自然科学基金(81570708)

Interpretation of 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: diagnosis and medical treatment Guan Haixia
Department of Endocrinology and Metabolism, the Endocrine Institute, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Guan Haixia, Email: hxguan@vip.126.com

【Abstract】 In October 2016, the updated American Thyroid Association (ATA) guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis was officially published, which provided more reliable and detailed information and suggestions on diagnosis and treatment of thyrotoxicosis. This paper interprets the new guidelines, focusing on relevant contents of diagnosis and medical therapies.

【Key words】 Thyrotoxicosis; Hyperthyroidism; Practice guidelines; Internal medicine; United States

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81570708)

美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)发布的 2016 版《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》^[1](简称 2016 版指南)为 ATA 和美国临床内分泌医师协会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)2011 年制定的相关指南^[2]的更新版。笔者就 2016 版指南^[1]中诊断和内科治疗的内容进行解读,重点介绍更新或补充内容,以及与我国指南有所差异和临床实践中容易忽略的内容。2016 版指南^[1]中关于格雷夫斯眼病(Graves orbitopathy, GO)的内容主要集中在如何治疗 GO 患者的甲亢方面,如要更全面了解 GO 的评估和治疗,建议参阅欧洲 GO 协作组(European Thyroid Association/European Group on GO, EUGOGO)发布的指南^[3]。

一、甲状腺毒症的诊断和评估

对已知或疑似甲状腺毒症的患者,应当从下述 3 个方面进行全面的诊断和评估。

1. 疾病严重程度评估。2016 版指南^[1]再次强调全面的病史采集和体格检查的重要性。临床医师应牢记并认真履行这一点。除测定基础的脉搏、血压、呼吸和体质量等外,还应评估甲状腺的大小、质地、对称度、有无结节以及是否存在外周水肿、眼征或胫前黏液性水肿。由于甲状腺激素升高可以影响几乎所有的组织和器官,因此初始评估时不应忽略心脏、肺、神经肌肉功能等方面的临床表现。尽管甲状腺毒症症状的严重程度与血清甲状腺激素升高的程度常不一致,但是做好上述临床表现的评估,尤其是针对潜在心血管或神经肌肉并发症的评估,有助于制定恰当的治疗方案。

2. 甲状腺功能的血液指标评估。对于可疑甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患者,2016 版指南^[1]仍然建议以血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)为诊断的初筛指标。如高度怀疑甲亢,则同时检测血清 TSH 和游离甲状腺素(free thyrox-

ine, FT_4) 以提高诊断的准确性。2016 版指南^[1]指出:由于估算游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)的方法比 FT_4 更缺乏一致性和稳定性,因此在诊断和评估甲状腺毒症和三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)型甲状腺毒症时,检测总 T_3 (total T_3 , TT_3) 优于 FT_3 。这一点与我国更常检测 FT_3 的现状有所差异。在排除了分泌 TSH 的垂体腺瘤和甲状腺激素抵抗的情况下,一般来说,血清 TSH 低于正常而 FT_4 和(或) T_3 升高时,考虑临床甲状腺毒症;仅有血清 TSH 低于正常而甲状腺激素水平正常,考虑亚临床甲状腺毒症。但是,在分析甲状腺功能指标时,需要了解一些因素引起的“甲状腺功能正常的指标异常”,例如:甲状腺素(thyroxine, T_4)结合蛋白异常导致的血清总甲状腺激素水平升高、药物或疾病导致的假性 FT_4 升高、异嗜性抗体引起的假性 TSH 增高、外源性大剂量生物素摄入后发生的 T_4 升高而 TSH 降低等。因此,甲状腺毒症的诊断不能片面依赖实验室指标,对于“不合常理的”或与临床表现不相符的甲状腺功能检测结果,要注意除外干扰检测的因素。

3. 明确甲状腺毒症的病因。2016 版指南^[1]的第 1 条正式推荐指出:应该明确甲状腺毒症的病因,因为不同病因的后续处理不尽相同;如果凭临床表现和最初的生化检查未能明确诊断,可以根据医务人员水平和医疗条件,采用促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)检查、摄碘率检查或甲状腺超声血流测定;如果临床表现提示患者可能为毒性甲状腺腺瘤(toxic adenoma, TA)或毒性结节性甲状腺肿(toxic multinodular goiter, TMNG)所致甲状腺毒症,应加做¹²³I 或⁹⁹Tc^m核素显像。而在 2011 版指南^[2]中,对于病因鉴别的推荐检查主要是摄碘率。新版指南中 TRAb 之所以被列入推荐并置于摄碘率之前,是因为目前 TRAb 检测诊断格雷夫斯病(Graves disease, GD)的灵敏度和特异性已大幅提高,与摄碘率相比花费低、省时、免于辐射暴露,并且不受高碘饮食或碘造影剂的干扰^[4];超声血流测定被列入推荐则是由于其在技术条件允许的情况下,可鉴别真正的甲状腺功能增强和破坏性甲状腺炎^[5],当患者有放射性碘(radioactive iodine, RAI)应用禁忌证时(如妊娠期和哺乳期),此检查更实用、安全。除这 3 项检查外,指南^[1]也提到当患者有 RAI 禁忌证时,可采用 TT_3 /总 T_4 (total T_4 , TT_4) 比值评估甲状腺毒症的病因:GD 或者 TMNG 导致甲亢时, TT_3 / TT_4 的比值($ng/\mu g$)

大于 20;在无毒性或者产后甲状腺炎导致破坏性甲状腺毒症时, TT_3 / TT_4 值小于 20^[6]。

甲状腺毒症的病因鉴别在妊娠期和产后阶段尤其重要。妊娠早期的甲状腺毒症需要鉴别:正常妊娠引起的甲状腺激素生理学改变、绒毛膜促性腺激素相关的妊娠一过性甲亢和妊娠期 GD;产后 1 年内的甲状腺毒症需要鉴别产后甲状腺炎的甲状腺毒症期和产后 GD。在这 2 个特殊时期内,非甲亢的甲状腺毒症很常见,而只有真正的 GD 甲亢才考虑对其用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)治疗,否则可能带来药源性甲状腺功能减退症(简称甲减)、药物相关性胎儿发育缺陷等不良后果。

二、甲状腺毒症的对症治疗

甲状腺毒症的对症治疗药物主要是 β 受体阻滞剂。对非选择性阻滞剂普萘洛尔的应用经验最多,起始剂量可达 10~40 mg/每日 3~4 次口服,高剂量下该药物可阻止 T_4 向 T_3 转化,因此也是甲状腺危象抢救的重要用药之一。但目前所有 β 受体阻滞剂的适应证都是心血管疾病。

2016 版指南^[1]强烈推荐在有症状的甲状腺毒症患者(特别是老年患者),以及静息心率超过 90 次/min 或者伴发心血管疾病的甲状腺毒症患者中,应使用 β 受体阻滞剂对症治疗。合并支气管哮喘的患者忌用普萘洛尔;妊娠和哺乳期间则首选普萘洛尔而避免阿替洛尔。

三、ATD 在 GD 中的应用

当甲亢源于 TA 或 TMNG 时,ATD 很难缓解病情。ATD 主要用于治疗 GD。

1. ATD 在 GD 治疗中的地位。2016 版指南^[1]与 2011 版指南^[2]同样指出:GD 的 3 种治疗方法——ATD、RAI 治疗或甲状腺切除术均可作为初始治疗的选择^[7]。一旦诊断确立,医师应当和患者就治疗选择进行讨论,内容包括治疗方法的易行性、可能获益、疾病恢复的速度、方法存在的缺点及可能的不良反应、治疗的花费等。医师的临床判断和患者的个人偏好均可能影响治疗策略的选择。从临床评估角度,更合适 ATD 治疗的情况如下:甲亢缓解可能性较大(尤其是病情较轻的女性患者、甲状腺体积较小和 TRAb 阴性或低滴度);妊娠妇女;老年患者因合并症致手术风险增加或预期寿命有限;居住在养老院或其他卫生机构的预期寿命有限且不能遵循放射安全规则的患者;既往经历颈部手术或外照射治疗者;无法行甲状腺大部分切除术者;中到重度活动性 GO 的患者;需要更快控制病情者。从患

者偏好角度,当其更看重药物可能有效缓解 GD 且能够避免终身 T_4 替代治疗,以及避免手术和辐射暴露风险的特点时,可能更适合 ATD 治疗。

2. GD 的 ATD 起始治疗。ATD 治疗 GD 的起始药物选择方面,2016 版指南^[1]仍推荐首选甲巯咪唑(methimazole, MMI)而非丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU);但以下情况例外:妊娠早期(前 3 个月),甲状腺危象,患者对 MMI 反应差但拒绝 RAI 治疗或外科手术。该指南^[1]建议个体化选择 MMI 的起始剂量,以使甲状腺功能合理、迅速地达到正常的同时最大限度地减少药物不良反应;并新提出了实用性的指导,即可根据治疗前的 FT_4 水平粗略确定 MMI 的起始剂量: FT_4 为正常上限的 1~1.5 倍,MMI 5~10 mg/d; FT_4 为正常上限的 1.5~2 倍,MMI 10~20 mg/d; FT_4 为正常上限的 2~3 倍,MMI 30~40 mg/d。鉴于 MMI 的药效持续时间可能不足 24 h,对于严重甲亢患者,如想更快控制病情,分次服药(15 或 20 mg, 2 次/d)可能比 1 次顿服更有效;日剂量小于 15 mg 者仍可选择 1 次顿服。

由于 ATD 的主要不良反应包括粒细胞缺乏和肝脏毒性,2016 版指南^[1]明确推荐:(1) ATD 起始治疗前,向患者告知药物不良反应,并告知出现不良反应时应及时就医;告知最好有书面证明。(2) 在 ATD 治疗开始前,建议患者检测血常规(需包括白细胞分类计数)以及肝功能(需包括胆红素和氨基转移酶),结果基本正常可启用 ATD。在推荐下的解释中也提到:当血常规中性粒细胞绝对计数 $<10^9/L$ 或肝脏氨基转移酶水平比正常值上限高出 5 倍以上时,不宜行 ATD 起始治疗;氨基转移酶水平超过正常上限 3 倍以上,1 周内重复检测不见好转,不宜行 PTU 起始治疗。

3. ATD 治疗 GD 过程中的监测和药物调整。在 ATD 起始治疗后 2~6 周及药物减量期每 4~6 周、药物维持量期每 2~3 个月,应当进行甲状腺功能的临床和生化指标评估。2016 版指南^[1]指出要根据患者的实际情况,如症状、甲状腺大小和 T_3 水平等进行药物剂量个体化调整。 T_3 水平检测在药物调整过程中很重要,因为一些患者经过 MMI 治疗后 T_4 水平恢复正常甚至偏低,但 T_3 水平持续升高、TSH 低于正常,这种情况下仍属于甲亢治疗不足,而非药源性甲减^[7]。

药物不良反应是 ATD 治疗期间另一项需监测的内容。新增的推荐指出:服用 ATD 期间,无足够证据支持或反对常规监测白细胞计数和肝功能,但

如出现发热性疾病和咽炎,应检查白细胞分类计数;如出现皮肤瘙痒、黄疸、粪便颜色变浅、深色尿、关节痛、腹痛或腹胀、厌食、恶心或明显乏力等症状的患者,需要评估肝功能以及肝细胞的完整性。2016 版指南^[1]也为临床操作提供了具体建议:如果氨基转移酶水平超过正常上限 3 倍以上,1 周内重复检测不见好转,应停用 PTU;超过正常上限 5 倍以上,应停用 MMI;之后每周监测肝功能,直至恢复正常,无明显恢复者应建议患者转诊到消化科或肝脏病科进行专科治疗。值得一提的是,在有关 ATD 的肝毒性部分,2016 版指南^[1]引用了 2 项近期在中国人群中完成的研究结果^[8-9]。这 2 项研究报道 MMI 也可以引起肝细胞损伤,而且发生率并不低于 PTU;PTU 也可以引起胆汁淤积性肝损害,发生率也与 MMI 所致类似;肝衰竭更常见于 PTU(0.048%),MMI 并非不引起肝衰竭(0.026%)。上述研究结果提示 ATD 的肝脏不良反应可能存在种族差异,也提示在 ATD 肝毒性的监测方面中国人群可能需要和欧美人群有策略区别;建议我国学者在大样本人群中继续关注这个问题。除血液系统和肝脏的不良反应外,ATD 还可能出现某些罕见的不良反应,如抗中性粒细胞抗体阳性血管炎和胰岛素自身免疫综合征。前者较常见于亚洲人种,接受 PTU 治疗的甲亢患者中,抗中性粒细胞抗体阳性比例高达 40%,但仅有少数会发展为血管炎;后者可见于极少数接受 MMI 治疗的患者,但 2016 版指南^[1]并未就如何监测这 2 种不良反应做出推荐和建议。

4. ATD 的停药、长疗程治疗和停药后监测。2016 版指南^[1]推荐 ATD 治疗的常规疗程为 12~18 个月,满足该疗程且 TSH 和 TRAb 均正常则可考虑停药;推荐在停用 ATD 前检测 TRAb 来帮助确定是否可以停药,TRAb 水平正常表明 GD 缓解的可能性更大。GD 缓解的定义为:ATD 停药 1 年后血清 TSH、 FT_4 和 TT_3 仍处于正常水平。

与前版指南不同,2016 版指南^[1]提出部分患者可考虑 ATD 的长疗程治疗:(1) 经过足疗程 MMI 治疗后甲亢复发,如患者仍有意愿优先选择 ATD,可继续治疗 12~18 个月;(2) 对 TRAb 持续升高者,特别是低剂量 MMI 即可控制病情的年轻患者,可继续低剂量 ATD 治疗 12~18 个月。因为有研究^[10]显示长期低剂量 ATD 治疗安全、有效,与改行 RAI 治疗者相比,持续性甲状腺眼病、持续性甲减以及体质量增加的发生率更低。我国有研究团队获得用持续小剂量 ATD 治疗复发 GD 甲亢的成功经验^[11]。

由于 ATD 并非根治性治疗手段,2016 版指南^[1]以非推荐条款的形式,建议停药后对复发进行监测:停药后 6 个月内每 1~3 个月复查,6 个月后延长监测间隔时间。如果出现甲亢症状,患者要及时咨询临床医师。如果 GD 缓解,即停药后甲状腺功能持续正常超过 1 年(处于缓解期),应至少每年监测 1 次甲状腺功能,因为停药后 GD 复发的可能性持续存在,另有些患者会因自身免疫甲状腺疾病的表达谱改变而发展为甲减^[12]。

5. 妊娠期和哺乳期中 ATD 的应用。2016 版指南^[1]中妊娠期和哺乳期 ATD 的应用相关内容较 2011 版指南^[2]有较多的更新。

(1) 妊娠期间新诊断的 GD。ATD 治疗仅应用于 GD 引起的临床甲亢;妊娠早期需要行 ATD 治疗时应使用 PTU;妊娠中晚期确诊者 ATD 起始治疗应选择 MMI。因为 MMI 在妊娠早期致畸性高于 PTU,而 PTU 有罕见但可能致命的肝毒性。

(2) 妊娠前已确诊并使用 ATD 治疗的 GD。新增推荐指出,对于患有 GD 甲亢的育龄期女性,临床医师应就妊娠的可能性和时机与之讨论。对于需要靠高剂量 ATD 来维持甲状腺功能正常的甲亢女性,建议在妊娠前考虑行根治性治疗(RAI 或甲状腺手术)以使甲状腺功能恢复正常。如果计划妊娠者的 GD 甲亢在 MMI 治疗下控制良好,则推荐 4 种选择:① 妊娠前可以考虑根治性治疗;② 受孕前可转为 PTU 治疗;③ 一旦被确诊妊娠即转为 PTU 治疗;④ 经过适当筛选的部分患者一旦被确诊妊娠即停止 ATD 治疗。如停止 ATD 治疗,前 3 个月应每周监测甲状腺功能,之后每月监测。由于缺乏足够的循证证据说明以上 4 种选择孰优孰劣,因此应与患者讨论每种选择潜在的风险和益处,且应考虑到患者的生存质量和个体偏好。对于应用 ATD 治疗的育龄 GD 甲亢女性,要尽可能早地发现早孕(停经或月经异常减少后第 1 天即进行妊娠试验)、尽可能早地咨询医师(发现妊娠反应阳性后的 24 h 内)。因为妊娠 6~10 周是药物致畸的主要时期^[13],妊娠 5 周前停用 ATD 理论上可避免由 ATD 引起的胎儿发育缺陷,以 PTU 替换 MMI 也可降低先天畸形的风险。怀孕前的几个月内以 5~10 mg/d 的 MMI 即可维持甲状腺功能正常,且 TRAb 不高的女性是妊娠早期停止 ATD 治疗的可能人选。妊娠早期将 MMI 转换为 PTU 的推荐剂量比例为 1:20。与 2011 版指南^[2]不同,2016 版指南^[1]不再推荐于妊娠中期将 PTU 再次转换回 MMI,而是推荐既可改为 MMI 治疗,也

可继续 PTU 治疗,因为转换药物可能带来甲状腺功能波动,且有研究^[14-15]显示妊娠期间 PTU 引起肝功能衰竭的风险很低。

应当牢记的几点:GD 妇女在妊娠期应尽可能使用最低剂量的 ATD 治疗,以保持其甲状腺激素正常高值或稍高于妊娠特异性参考范围上限为目标,TSH 低于正常的亚临床甲亢状态是可以接受的;妊娠期间不应使用 ATD 和左旋 T₄ 联合的“阻断-替代”方案;甲状腺功能评估应至少每月 1 次,并根据需要调整 ATD 治疗剂量;孕 18~22 周时 TRAb 转阴提示可能不再需要继续 ATD 治疗。

(3) 哺乳期需要 ATD 治疗的 GD 患者。2016 版指南^[1]指出:与既往认为 PTU 进入乳汁少于 MMI 的观点不同,有研究表明 MMI 和 PTU 都会在乳汁中出现,但浓度很低;服用 ATD 的母亲进行母乳喂养,婴儿的甲状腺功能未受影响且智力发育正常。由于母亲使用 PTU 可能导致母亲或儿童肝坏死,因此 MMI 是哺乳 GD 患者 ATD 治疗的首选。而在《2017 ATA 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[16]中,对哺乳期 ATD 用药剂量作出了更具体的指导:MMI 最大用量 20 mg/d,PTU 最大用量 450 mg/d;考虑到 2 个药物均小量出现于乳汁,故应使用尽可能低的剂量。

四、其他内科药物在 GD 治疗中的作用

1. 碘。目前普遍认为对 GD 患者应当限制碘的摄入。但是,基于碘可以通过减少激素分泌和抑制自身有机化(Wolff-Chaikoff 效应)来迅速降低甲状腺激素浓度的原理,日本学者的几项小样本研究^[17-19](研究对象包括妊娠女性)报道超生理剂量的碘剂(多数为 50 mg/d)也可以发挥治疗甲亢的作用;与 MMI (30 mg/d) 治疗相比,联合应用碘化钾(38 mg/d)与 MMI (15 mg/d)能更好地控制甲亢,且不良反应更少^[20]。据此,2016 版指南^[1]新增推荐条款提出对应用 ATD 有不良反应、应用 RAI 治疗(或反复 RAI 治疗)或手术治疗有禁忌或抵触的 GD 患者,碘化钾可能有益;碘化钾对轻度甲亢或既往接受过 RAI 治疗的患者可能更适合。但由于这些证据仅来自日本,未在其他国家人群中重复,故该推荐的强度很低,而且没有被推及至妊娠患者。

2. 锂。很多报道认为在 RAI 治疗 GD 前使用锂剂能够防止停用 ATD 以后的甲状腺激素水平增高,然而因为证据不充分并没有被普遍推广。锂制剂有致畸风险,故禁用于妊娠期甲亢。另外,已知锂制剂是可能导致无痛性甲状腺炎和 GD 的药物之一。基

于上述因素,没有足够理由表明锂制剂适用于 GD 的治疗。

综上,2016 版 ATA 指南^[1]秉承以患者为中心、合理诊治甲状腺毒症的理念,给出了基于循证的推荐、建议和解释,是临床实践的良好指导,也为修订我国现行指南提供了参考依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis; management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. *Thyroid*, 2011, 21(6): 593-646. DOI:10.1089/thy.2010.0417.
- [3] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy[J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1): 9-26. DOI:10.1159/000443828.
- [4] McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis[J]. *Am J Manag Care*, 2012, 18(1): e1-14.
- [5] Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(2): 70-71. DOI:10.1038/ncpendmet0692.
- [6] Carlé A, Knudsen N, Pedersen IB, et al. Determinants of serum T_4 and T_3 at the time of diagnosis in nosological types of thyrotoxicosis: a population-based study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(5): 537-545. DOI:10.1530/EJE-13-0533.
- [7] Chen JJ, Ladenson PW. Discordant hypothyroxinemia and hypertriodothyroninemia in treated patients with hyperthyroid Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63(1): 102-106. DOI:10.1210/jcem-63-1-102.
- [8] Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(3): 619-629. DOI:10.1111/bcp.12336.
- [9] Yang J, Li LF, Xu Q, et al. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China[J]. *Thyroid*, 2015, 25(3): 278-283. DOI:10.1089/thy.2014.0350.
- [10] Villagelin D, Romaldini JH, Santos RB, et al. Outcomes in relapsed Graves' disease patients following radioiodine or prolonged low dose of methimazole treatment[J]. *Thyroid*, 2015, 25(12): 1282-1290. DOI:10.1089/thy.2015.0195.
- [11] Liu X, Qiang W, Liu X, et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(3): 321-326. DOI:10.1530/EJE-14-0704.
- [12] Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents[J]. *J Clin Invest*, 1979, 64(5): 1429-1436. DOI:10.1172/JCI109601.
- [13] Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(1): R13-20. DOI:10.1530/EJE-14-0135.
- [14] Korelitz JJ, McNally DL, Masters MN, et al. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States[J]. *Thyroid*, 2013, 23(6): 758-765. DOI:10.1089/thy.2012.0488.
- [15] Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1606-1614. DOI:10.1210/jc.2015-4274.
- [16] 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.
- [17] Okamura K, Sato K, Fujikawa M, et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 3995-4002. DOI:10.1210/jc.2013-4466.
- [18] Uchida T, Goto H, Kasai T, et al. Therapeutic effectiveness of potassium iodine in drug-naïve patients with Graves' disease: a single-center experience[J]. *Endocrine*, 2014, 47(2): 506-511. DOI:10.1007/s12020-014-0171-8.
- [19] Momotani N, Hisaoka T, Noh J, et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75(3): 738-744. DOI:10.1210/jcem.75.3.1517362.
- [20] Sato S, Noh JY, Sato S, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg + inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 43-50. DOI:10.1089/thy.2014.0084.

(收稿日期:2017-12-14)