

¹³¹I 治疗青少年和儿童甲状腺功能亢进症

冯菲 赵德善

【摘要】 甲状腺功能亢进症(甲亢)是青少年和儿童常见的内分泌疾病,影响青少年和儿童各个系统的发育成熟,特别是骨骼系统和神经系统,其自然缓解率低,需要采取积极、安全、有效的治疗方法。抗甲状腺药物(ATD)、甲状腺次全切除术和¹³¹I治疗是治疗青少年和儿童甲亢的三种方法。ATD常为内科医师的首选,但其治疗缓解率较低,服药时间长,停药后复发率高,并且其不良反应在青少年和儿童比成年人多见;甲状腺切除术的成功率和并发症与手术医师的技术水平有极大的关系,且术后颈部会留有瘢痕;¹³¹I用于甲亢治疗已经有60余年,数千名青少年和儿童患者接受过此治疗,到目前为止未发现治疗后甲状腺癌及其他恶性肿瘤的发病率、患者的生育率、流产率和后代畸形率等与普通人群有明显差别,其治疗缓解率高,不良反应少,可以作为对ATD效果不佳、有服药禁忌证或服药后出现不良反应的青少年和儿童甲亢治疗的首选。¹³¹I治疗甲亢后最常见的转归是甲减,可给予甲状腺激素替代治疗,但因青少年和儿童对甲状腺激素的依赖性大,对射线的敏感性高,宜采用小剂量¹³¹I以达到理想控制。

【关键词】 甲状腺功能亢进症;青少年;儿童;碘放射性同位素;近距离放射疗法

The treatment of hyperthyroidism in adolescents and children with ¹³¹I

FENG Fei, ZHAO De-shan

(Department of Nuclear Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Hyperthyroidism in adolescents and children is a common endocrinium disorder, which disturbs the development of diverse body systems, especially of skeletal and central nervous systems. The patients with hyperthyroidism have a lower long-term, spontaneous remission of the disease. The majority of adolescents and children patients with hyperthyroidism have to receive an effective, safe therapy. Currently, there are three methods for treating hyperthyroidism. They include in antithyroid drugs (ATD), surgery and radioactive iodine (¹³¹I) therapy. ATD always is the first line way to these patients with hyperthyroidism for endocrinologist yet. But the remission rate of hyperthyroidism for ATD is lower, the remission of hyperthyroidism also need spend longer time, and side effects of ATD are more common in adolescents and children than in adult. The success ratio and complications of surgery are mainly depended on the technic of surgeons. ¹³¹I has been used as the treatment of hyperthyroidism for more than six decades. So far, there are still no enough evidences to show that the incidence of thyroid cancer and other malignant diseases, the patients' fertility rate, rate of abortion and malformation of descendants in hyperthyroidism patients following ¹³¹I were marked difference with that in other people. The remission rate of hyperthyroidism following ¹³¹I was higher and its side effects were less. ¹³¹I therapy can be the first choice to adolescents and children with hyperthyroidism who are no suitable to ATD therapy. Hypothyroidism is most often one outcome of pediatric patients with hyperthyroidism after ¹³¹I therapy. Hence, the patients with hypothyroidism have to receive the replacement treatment of thyroxine. Since the development of adolescents and children are more dependent on thyroxine and adolescents and children are more sensitive to the radioactive rays than adults, it is more suitable to get ideal control with a relative lower dosage of ¹³¹I to adolescents and children with hyperthyroidism.

【Key words】 Hyperthyroidism; Iodine radioisotopes; Brachytherapy Adolescents; Children

青少年和儿童甲状腺功能亢进症(甲亢)是一种常见的内分泌疾病,其症状可以与成年人相同,

表现为疲乏、易饥、体质量下降、怕热、多汗、精神注意力不集中、记忆力下降等。但由于青少年和儿童患者处于特殊生长发育阶段,耐受力强,因而上述表现常不明显,或没有引起人们的足够重视,

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4114.2009.03.011

作者单位:太原 030001,山西医科大学第一医院核医学科

通信作者:赵德善(E-mail: deshanzh@hotmail.com)

如：青少年和儿童处于生长发育高峰阶段，所需营养多，食量大，经常有饥饿感，家长会认为是正常的事情；青少年和儿童好玩多动，上课时注意力常不集中，做事缺乏耐心，学习成绩下降等，常被忽视或被误以为是其他方面的问题，如多动症等，因而使得青少年和儿童甲亢患者常得不到及时有效的诊断和治疗，往往是当患者甲亢症状或体征尤其是当颈部肿大或突眼明显时，才接受正规治疗。甲亢的自然缓解率小于30%，如果不能给予有效的治疗，将会对青少年和儿童患者的生长发育，特别是骨骼及神经系统的发育造成严重影响。因此，需要采取确实有效的治疗方法，帮助青少年和儿童甲亢患者健康成长。

目前，甲状腺功能亢进的治疗方法有抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)治疗、甲状腺次全切除术和¹³¹I治疗等三种。这三种方法均已有60余年的临床应用史，各有优缺点。

1 ATD治疗

ATD常为国内临床医师治疗青少年和儿童甲亢患者的首选方法，分为咪唑类和硫脲类两种，二者的治疗原理可归纳为：①抑制甲状腺过氧化物酶的活性和活性碘的形成；②抑制酪氨酸的碘化；③抑制二碘酪氨酸及单碘酪氨酸的耦联，阻止三碘甲状腺原氨酸和甲状腺素的合成；④抑制甲状腺素在周围组织中转变为三碘甲状腺原氨酸；⑤免疫抑制作用。ATD的疗效明确，对初发、轻度的甲亢患者可以很好地控制其症状，但缓解甲亢症状所需时间较长。据文献报道，治疗青春期甲亢所需中位数为4年，青春前期则需8年。经过长期ATD治疗，儿童甲亢症状的缓解率最高为50%~60%，但通常只能达到30%~40%，青春期前儿童患者与青春期患者比较，其缓解率更低，仅为15%^[1]。研究表明，ATD对甲亢症状的长期缓解率可以通过短期(4~6个月)的疗效进行评价，而长期ATD治疗的缓解率并不会增加^[2]。

ATD治疗需要患者按医嘱进行长期、规律的服药，随意停药易导致治疗失败，复发率增加，需重新开始治疗。通常，青少年和儿童较成年人的依从性差，较难按要求服药，常使甲亢症状出现反复。服用ATD后，青少年和儿童患者较成年人更易出现不良反应，为20%~30%。别常见不良反应

有皮疹(9.0%)、恶心(1.1%)、关节炎(2.4%)、轻度转氨酶升高(28.0%)、轻度白细胞减少(25.0%)等，少数患者可出现严重的粒细胞缺乏症和明显的肝功能异常，甚至极少数患者可致死亡^[3]。

患有Graves病或其他甲状腺疾病的患者，其甲状腺肿瘤的发病率相对较高。美国甲状腺毒性研究协作组经过10~20年的随访调查表明，Graves甲亢患者在服用ATD治疗后，甲状腺癌发病率增高，为¹³¹I治疗的5倍，手术治疗的8倍；而甲状腺肿瘤的发生率较¹³¹I或手术治疗高10~20倍。而且，ATD对肿大的甲状腺改善并不明显。

2 甲状腺次全切除术

甲状腺次全切除术是最古老的治疗甲亢方法之一，其创始人Kocher ET还因此于1909年获得诺贝尔医学奖。甲状腺次全切除术适用于甲状腺明显肿大、伴有颈部压迫症状的患者，与ATD和¹³¹I治疗相比，手术可以迅速减轻症状，缩小肿大的甲状腺，缓解压迫症状。经甲状腺次全切除术后，80%的青少年和儿童甲亢可减轻或治愈，60%的患者最终发展为甲减，而甲亢复发率为10%~15%^[4]。术后常见的并发症有声音嘶哑、出血、血肿、低钙血症等，极少数可致死亡。手术的成功率、并发症及复发率在很大程度上有赖于技术高超、经验丰富的外科医师。不过，青少年和儿童已形成了自己的审美观念，较注重外表容貌，手术虽缩小了肿大的颈部，但术后的瘢痕对其心理健康会带来一定的负面效应；同时，手术费用相对较高。

3 ¹³¹I治疗

3.1 ¹³¹I治疗原理

自1941年¹³¹I用于治疗甲亢后，至今全球已有百万余患者接受了此项治疗，其中青少年和儿童患者超过数千人，最小年龄仅有1岁，其治愈率高达95%，且并发症较少。¹³¹I的治疗原理为：甲状腺组织特异性地摄取¹³¹I，¹³¹I衰变发射β射线，可以杀伤甲状腺组织。因β射线射程短，平均约1mm，故其能量几乎全部释放在甲状腺组织内，而对周围组织影响较小，由于“交叉火力”作用，甲状腺中心部位所受的辐射剂量要多于腺体边缘部位，给予适当剂量就可“切除”甲状腺组织而达到治疗目的，使甲状腺功能恢复正常。服¹³¹I后2~4

周, 甲状腺组织会出现水肿、变性、上皮肿胀和滤泡破坏等病理性改变; 2~3 个月后出现淋巴细胞浸润、纤维组织增生等变化。因此, ^{131}I 的疗效常在服药 2 周后出现, 从不同程度的损伤、坏死到最后被结缔组织所替代则需 2~3 个月以上的时间, 故其早期疗效的观察往往需要 3 个月后进行。

3.2 ^{131}I 治疗青少年和儿童甲亢的安全性

目前, ^{131}I 治疗青少年和儿童甲亢的主要争议在于治疗后患者是否会出现不利的远期效应, 如 ^{131}I 治疗后甲状腺癌或其他恶性肿瘤的发生率是否增高、 ^{131}I 疗后对其生育及后代畸形率是否有影响等。

3.2.1 ^{131}I 治疗甲亢并不增加患者甲状腺癌和白血病等癌症的发病率

甲状腺属于对射线相对敏感的人体器官之一, 但大量临床资料表明, 成年人在接受 ^{131}I 治疗后, 甲状腺癌及其他恶性肿瘤的发生率并没有增加。而青少年和儿童对射线却较成年人更敏感, 37 MBq (1 mCi) ^{131}I 对 0 岁、1 岁、5 岁、10 岁、15 岁的儿童以及成年人全身所产生的辐射剂量当量分别为 111 mSv、46 mSv、24 mSv、14.5 mSv、9 mSv 和 8.5 mSv^[5]。由此可见, 年龄越小对射线越敏感, 因此患者和临床医师对射线可能造成的远期不利效应的担忧就较多。研究显示, 切尔诺贝利核事故发生后的 4 年内, 事故发生地就有甲状腺癌患者出现, 且 0~5 岁儿童发生甲状腺癌的比例较大, 而 6 岁以上受照射者则以良性腺瘤为主; 然而 ^{131}I 治疗甲亢患者所接受的辐射剂量要远远低于核事故中受到的辐射剂量, 并且切尔诺贝利事故的甲状腺癌发生率增高与其地区含碘量有关^[6-7]。Hanford 核事故中有 3000 余名儿童暴露于射线中, 因当地富含碘, 甲状腺癌发生率并没有增加^[8]。Rivkees 等^[9] 的研究表明, 辐射后发生甲状腺癌的风险在 5 岁以下儿童比 5~9 岁儿童高 2 倍, 比 10~14 岁儿童高 5 倍, 随着年龄的增大, 甲状腺癌的风险性降低。Read 等^[9] 对 107 例 3~19 岁接受 ^{131}I 治疗的甲亢患者进行了长达 26~36 年的回顾性研究, 结果表明, ^{131}I 治疗甲亢后甲状腺癌及白血病发病率并没有增加。另一研究也表明, 在接受 ^{131}I 检查的 6000 例儿童和青少年甲亢患者的随访中, 未发现甲状腺癌风险增高^[10]。因此, 从目前研究资料来看, ^{131}I 治疗青少年和儿童甲亢并不会增加其甲状腺癌或其他恶性肿

瘤的发病率。

3.2.2 ^{131}I 治疗甲亢不影响患者的生育能力或增加遗传损害

^{131}I 治疗甲亢时, 当给予的 ^{131}I 剂量小于 370 MBq (10 mCi), 甲状腺摄 ^{131}I 率大于 30%, 此时性腺的吸收剂量不大于 3.2 cGy。假定无阈剂量, 性腺受 3 cGy (相当于钡剂灌肠或输卵管造影受到的照射剂量) 照射后, 遗传损害的危险度为 4.8/10 万活胎, 比自发畸形危险度 (0.8%) 小 2 个以上数的量级。对 370 例接受 ^{131}I 治疗的儿童和青少年患者的 500 名后代研究表明, 其后代畸形率与普通人群并没有区别^[3]。Read 等^[9] 对 3~19 岁接受 ^{131}I 治疗的甲亢患者进行 26~36 年的回顾性研究结果表明, ^{131}I 治疗甲亢后, 女性患者的怀孕率、流产率、后代畸形率, 以及男性患者的后代畸形率与普通人群相比并未增加。另一方面, 因甲亢导致不孕不育、性功能障碍的患者, 在 ^{131}I 治疗后, 随着甲亢症状的控制, 其生育能力恢复, 性功能得到明显改善。因此, ^{131}I 治疗甲亢对生殖系统是安全的。

目前, 对青少年和儿童甲亢治疗方法的选择具有一定的地域性^[11], 在美国, ^{131}I 治疗多为治疗青少年和儿童甲亢的首选方法; 在欧洲, ^{131}I 治疗多作为 ATD 或手术治疗后复发的首选; 在我国, 用 ^{131}I 治疗儿童和青少年甲亢经历了从早年的绝对禁忌, 到治疗的相对禁忌, 再到近年有学者已经明确提出将 ^{131}I 作为儿童和青少年甲亢的二线选择^[12]。对于 ATD 治疗无效、效果不佳、症状反复、有服用 ATD 禁忌或服用 ATD 出现并发症的青少年和儿童, ^{131}I 是较好的治疗方法^[12-13]。

3.3 ^{131}I 治疗青少年和儿童甲亢的并发症

关于服用 ^{131}I 后的并发症, 在青少年和儿童这方面的报道不多, 但在成年人可出现甲状腺疼痛 (5%)、眼病加重 (3%~5%), 极少数可能会出现甲状腺危象、一过性低钙血症和甲状腺旁腺功能亢进等。恶心、呕吐、甲状腺局部疼痛等反应一般较轻, 无需特别处理, 个别可给予对症处理。早期反应中最严重的是甲状腺危象, 其极少发生, 但病死率很高 (20%~30%), 主要与治疗前甲状腺组织过大、甲亢症状较重有关。治疗前后若给予预防性治疗, 一般可以避免甲状腺危象的发生。

青少年和儿童甲亢相关性眼病的发生率较低, 5~9 岁、10~14 岁和 15~19 岁的青少年和儿童, 女

性甲亢相关性眼病的发生率分别为3.5、1.8和3.3例·10万人⁻¹·年⁻¹，男性为0、1.7和0例·10万人⁻¹·年⁻¹ [14]。另外，与成年人相比，青少年和儿童患者很少发生严重的甲亢相关性眼病，常为轻度的、非进展和可逆的 [15-16]。

3.4 ¹³¹I 疗效评价

¹³¹I 治疗后的结果可分为甲状腺功能正常、甲亢和甲减，甲减又可分为早发甲减和晚发甲减。Graves病的早发甲减率可高达16%~20%。通常认为，¹³¹I 治疗后的早发甲减与¹³¹I 剂量有关，小剂量的¹³¹I可以降低早发甲减率，但同时可能会影响到一次性治愈率，而不会影响晚发甲减。国外文献报道，¹³¹I 治疗后1年内甲减发生率约为10%，随后每年按2%~3%的比率递增，以致¹³¹I 治疗后8~10年，甲减累积发生率可达60%~70% [17]。甲减后，通过给予甲状腺激素生理替代可以获得理想的控制，使患者维持较高的生活质量。第26届欧洲甲状腺协会年会在权衡了顽固性甲亢的发生率、病死率以及¹³¹I 治疗后需甲状腺素替代治疗的甲减发生率之后的评论认为，发生早期甲减相对较甲亢复发增加更好一些。

有人报道，4例青少年和儿童(5、9、11和16岁)用¹³¹I 治疗甲亢后发生甲状腺癌变，其服用剂量分别为1.85 MBq/g、199.8 MBq、46.25 MBq和118.4 MBq [8]，因而有学者认为，可能小剂量的¹³¹I 治疗后，残留甲状腺组织癌变概率增高。同时，由于甲减的不可避免，目前国外有学者提出¹³¹I 治疗甲亢的目标是甲减，采用大剂量的¹³¹I 控制甲亢症状，出现临床及亚临床甲减后及时用甲状腺激素替代治疗。但在我国大多数学者并不接受这种观点，常见理由如下：①如上所述，青少年和儿童对射线敏感性高，且年龄越小越敏感；②尽管4例儿童癌变病例都涉及较小剂量，而较大剂量的¹³¹I 治疗还没有类似的报道，但在Read等 [9] 对3~19岁接受¹³¹I 治疗的患者进行26~36年的回顾性研究中，3例接受小剂量治疗的患者并没有出现甲状腺癌问题，因而没有充分证据证明患者死亡与小剂量有直接关系；③甲状腺激素是青少年和儿童生长发育所必需的，年龄越小对甲状腺激素的依赖性也越大，激素替代强调及时和适量，如不能及时发现甲减并给予激素替代，或者剂量给予不合适，将对青少年和儿童生长发育造成较大影响。通过激素替代，部

分患者可恢复正常，但部分患者则需终身激素替代，而青少年和儿童的依从性较差，并不能严格地长期遵照医嘱服药；④长期甲状腺激素替代也会对心血管等系统产生不良影响。因此，国内多数学者更主张应用最小的剂量达到最理想的控制。

综上所述，甲亢对青少年和儿童体内各个系统的成熟(尤其是脑和骨骼的发育)产生严重影响，对其健康心理造成影响，给家庭造成经济负担，同时其自然缓解率又低，因此，采用积极的方法治疗青少年和儿童Graves甲亢是必要的。ATD治疗甲亢的缓解率低，所需缓解时间长，复发率高和可能产生严重不良反应；甲状腺次全切除术需要经验丰富的医师，又涉及美观的问题，且费用相对较高；¹³¹I 治疗青少年和儿童Graves甲亢的治愈率高，其中涉及的肿瘤、生育、后代畸形等问题目前均未发现与普通人群有显著的差异，且治疗后不良反应少，即使出现甲减，也可以及时给予甲状腺激素替代治疗。

现代医学治疗的观点已经不再是仅仅针对疾病本身，而是要以患者为中心，在治疗疾病的同时应该注意提高其生活的质量。因此，不应再谈“射线”色变，拒绝让青少年和儿童接受¹³¹I 治疗；同时，由于青少年和儿童对辐射的敏感性高，对激素的依赖性大，在实施中要综合评价青少年和儿童的临床症状、甲状腺的大小、摄¹³¹I 率等情况，尽量以最小的剂量达到理想的控制状态，并给予定期随访，出现甲减时，及时给予甲状腺激素替代，维持其正常甲状腺素水平。

参 考 文 献

- [1] Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, et al. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(10): 3678-3682.
- [2] Weetman AP. Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission?. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2(1): 2-3.
- [3] Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998, 83(11): 3767-3776.
- [4] Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. Surgical treatment of Graves' disease in children. *Thyroid*, 2004, 14(6): 447-452.
- [5] Toohey RE, Stabin MG. Comparative analysis of dosimetry parameters for nuclear medicine. ORISE Report 99-1064, 1999:

相关,一般按每克甲状腺 $3.33 \times 10^3 \sim 4.07 \times 10^3$ kBq 给药。

2 结果

采用新的给药剂量核算方法,第二次服 ^{131}I 治疗甲亢患者 273 例,治愈 257 例,治愈率为 94.1%;发生甲状腺功能减退(甲减)13 例,发生率为 4.8%;无效 3 例,占 1.1%。采用传统的给药计算方法,第二次服 ^{131}I 治疗的甲亢患者 151 例,治愈 117 例,治愈率为 77.5%;发生甲减 31 例,发生率为 20.5%;无效 3 例,占 2.0%。通过对比研究可以看出,新的剂量核算方法与传统方法相比,治愈率提高 16.6%,甲减的发生率下降 15.7%。应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理, $\chi^2=26.4, P<0.01$, 两种方法比较具有统计学意义。

3 讨论

甲亢是常见的内分泌疾病,在甲亢病的治疗上是以控制甲状腺激素的合成及分泌为目的。 ^{131}I 治疗原理就是利用 ^{131}I 衰变射出 β 射线损伤一部分甲状腺滤泡细胞,缩减甲状腺细胞功能,减少甲状腺激素的分泌。虽然 ^{131}I 治疗效果稳定、治愈率高,但由于患者的个体差异及每个患者对射线敏感性的不同,部分患者一次未能治愈,需要第二次 ^{131}I 治疗,而 ^{131}I 治疗甲亢后患者的甲减高发生率问题仍然制约着

它的应用范围,因此,在提高治愈率的同时降低甲减的发生率是目前 ^{131}I 治疗甲亢的研究课题。我们在第二次给药剂量计算上,采用了甲状腺的消减率这一调节因素,即第二次服 ^{131}I 剂量与第一次服 ^{131}I 治疗效果相联系,这也在另一方面代表了患者对 β 射线的敏感度,在第二次服 ^{131}I 剂量上有了量化的依据,避免了传统的凭经验增减剂量的随意性。从统计的对比结果看,效果是相当明显的,在治愈率提高的同时,甲减的发生率大大下降。

由于甲亢患者的病史不同、甲状腺的大小和质量等不一样,所以在第一次 ^{131}I 治疗后甲状腺的消减程度也就不一样,我们认为,甲状腺的消减率代表了患者个体对 ^{131}I 的敏感程度,因此把甲状腺消减率作为第二次服 ^{131}I 剂量的一个系数是十分有效的,特别是在降低甲减的发生率方面具有显著的临床意义。甲状腺质量是计算 ^{131}I 治疗剂量的主要因素,两次甲状腺质量的计算要采用同一方法、同一尺度,这样甲亢的治疗效果才更有保证。

参 考 文 献

- [1] 谭天秩. 临床核医学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1219.
- [2] 中华人民共和国卫生部医政司. 核医学诊断与治疗规范. 北京: 科学出版社, 1997: 286.

(收稿日期: 2009-02-22)

(上接第 174 页)

- Proceedings of the Sixth International Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium. Gatlinburg, 1996: 532-547.
- [6] Boice Jr JD. Radiation-induced thyroid cancer—what's new?. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(10): 703-705.
 - [7] Boice Jr JD. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. JAMA, 2006, 295(9): 1060-1062.
 - [8] Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, et al. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the hanford nuclear site. JAMA, 2004, 292(21): 2600-2613.
 - [9] Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89 (9): 4229-4233.
 - [10] Dickman PW, Holm LE, Lundell G, et al. Thyroid cancer risk after thyroid examination with ^{131}I : a population-based cohort study in Sweden. Int J Cancer, 2003, 106(4): 580-587.
 - [11] Krassas GE, Laron Z. A questionnaire survey concerning the most favourable treatment for Graves' disease in children and adolescents. Eur J Endocrinol, 2004, 151(1): 155-156.
 - [12] 赵德善, 孔繁振, 司宏伟, 等. 儿童和青少年甲状腺功能亢进症的 ^{131}I 治疗. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(6): 566-568.
 - [13] De-Shan Zhao, Fei Feng, Fan-Zhen Kong, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism in pediatric patients [JOL]. J Nucl Med, 2009, 50 (Supplement 2): 1387 [2009-00-00]. http://jnumedmtg.sninjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/50/2_Meeting Abstracts/1387.
 - [14] Bartley GB, Fatourech V, Kadras EF, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. Am J Ophthalmol, 1995, 120(4): 511-517.
 - [15] Wiersinga WM. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. Pediatr Endocrinol Rev, 2004, 1(Suppl 3): 513-517.
 - [16] Krassas GE, Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease—clinical, endocrine and therapeutic aspects. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, 19(10): 1193-1206.
 - [17] Iarsen PR, Davies TF, Hay ID. The thyroid gland // Wilson JD, Foster D W, Kronenberg HM, et al. Williams text book of endocrinology. 9th, Philadelphia: WB Saunders, 1998: 447-448.

(收稿日期: 2008-12-23)