

·临床研究·

阿法骨化醇与¹³¹I治疗 Graves 病疗效的相关性研究

陈栋 朱宗平 石德道 郑飞波

青岛市市立医院核医学科 266071

通信作者: 郑飞波, Email: qdchendong@126.com

【摘要】目的 探讨维生素 D 缺乏是否参与 Graves 病(GD)的发生发展, 以及补充维生素 D 能否提高¹³¹I 治疗 GD 的疗效。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 6 月在青岛市市立医院就诊的 GD 患者 200 例, 其中, 男性 60 例、女性 140 例, 年龄 13~78(42.1±12.1)岁。将 200 例 GD 患者用随机数余数分组法分为 GD1 组(100 例)和 GD2 组(100 例), 另选取正常健康者 200 名作为对照(正常对照组)。GD1 组接受单纯¹³¹I 治疗, GD2 组接受¹³¹I 治疗+阿法骨化醇治疗。检测治疗前 GD 患者组(GD1 组+GD2 组)和正常对照组的促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺素受体抗体(TRAAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和 25-羟维生素 D₃[25-(OH)D₃]水平。治疗后 12 个月, 复查 2 组 GD 患者的 TRAAb、TgAb、TPOAb 和 25-(OH)D₃水平。采用两独立样本 *t* 检验行组间比较, 配对样本 *t* 检验行组内差异比较; 采用斯皮尔曼等级相关法进行相关性分析; 采用 χ^2 检验比较 2 组 GD 患者的治疗有效率。**结果** 治疗前 GD 患者组的血清 25-(OH)D₃ 水平为(29.32±12.43) nmol/L, 正常对照组为(51.46±25.92) nmol/L, GD 患者组的维生素 D 水平较正常对照组低, 且差异有统计学意义($t=-18.106$, $P<0.01$)。GD 患者组血清 25-(OH)D₃ 水平与 TRAAb、FT₃、FT₄、TgAb 和 TPOAb 水平均呈负相关($r=-0.688\sim-0.219$, 均 $P<0.05$), 与 TSH 水平呈正相关($r=0.259$, $P<0.05$)。治疗后 12 个月, GD2 组血清 25-(OH)D₃ 水平 [(44.68±17.45) nmol/L] 高于 GD1 组 [(29.86±12.78) nmol/L], 两组治疗前后差值的差异有统计学意义 ($t=-7.920$, $P<0.01$); GD2 组血清 TRAAb、TgAb、TPOAb 水平 [(1.96±1.52) IU/L、(106.78±76.37) IU/mL、(59.74±37.26) IU/mL] 均低于 GD1 组 [(3.12±1.80) IU/L、(146.33±103.81) IU/mL、(100.41±63.11) IU/mL], 两组治疗前后差值的差异有统计学意义 ($t=-8.767$ 、 -4.106 、 -7.259 , 均 $P<0.01$)。治疗后 12 个月, GD1 组的治疗有效率为 63%(63/100)、GD2 组为 78%(78/100), 两组间差异有统计学意义($\chi^2=5.409$, $P=0.020$)。**结论** 维生素 D 缺乏可能参与 GD 的发生发展, 补充维生素 D 可能提高¹³¹I 治疗 GD 的疗效。

【关键词】 格雷夫斯病; 甲状腺激素类; 骨化二醇; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 阿法骨化醇

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81601524)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201905011-00065](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201905011-00065)

Study on the relationship between alfacalcidol and ¹³¹I in the treatment of Graves disease

Chen Dong, Zhu Zongping, Shi Dedao, Zheng Feibo

Department of Nuclear Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Zheng Feibo, Email: qdchendong@126.com

【Abstract】 Objective To investigate whether vitamin D deficiency is involved in Graves disease (GD) occurrence and development and whether vitamin D supplementation can improve the efficacy of ¹³¹I in GD treatment. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 200 GD patients in the nuclear medicine department of Qingdao Municipal Hospital from January 2017 to June 2018. The study included 60 males and 140 females aged 13~78 (42.1±12.1) years old. Two hundred patients

with GD were divided into two groups, namely, GD1 group (100 cases) and GD2 group (100 cases) by random remainder grouping method, and 200 normal healthy people were selected to serve as the control. The levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), thyrotrophin receptor antibody (TRAb), thyroglobulin antibody (TgAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), and 25-(OH)D₃ in GD group and control group were detected before treatment. After 12 months, the levels of TRAb, TgAb, TPOAb and 25-(OH)D₃ were reexamined. Two independent samples were compared by *t*-test. Paired samples were compared by *t*-test. Spearman rank correlation analysis was used. The effective rates of GD1 and GD2 groups were compared by χ^2 test.

Results Before treatment, the level of 25-(OH)D₃ in GD group was (29.32±12.43) nmol/L, and that of normal control group was (51.46±25.92) nmol/L. The vitamin D level of GD group was lower than that of normal control group, and the difference was statistically significant ($t=-18.106$, $P<0.01$). Serum 25-(OH)D₃ level was negatively correlated with TRAb, FT₃, FT₄, TgAb, and TPOAb levels ($r=-0.688$ ~ -0.219 , all $P<0.05$), and positively correlated with TSH level ($r=0.259$, $P<0.05$). Twelve months after treatment, the serum 25-(OH)D₃ level in GD2 group [(44.68±17.45) nmol/L] was higher than that in GD1 group [(29.86±12.78) nmol/L], and the difference between the two groups before and after treatment was statistically significant ($t=-7.920$, $P<0.01$). The levels of TRAb, TgAb, and TPOAb in GD2 group were (1.96±1.52) IU/L, (106.78±76.37) IU/mL, and (59.74±37.26) IU/mL, while in GD1 group were (3.12±1.80) IU/L, (146.33±103.81) IU/mL, and (100.41±63.11) IU/mL, respectively. The difference between the two groups before and after treatment was statistically significant ($t=-8.767$, -4.106 , -7.259 , all $P<0.01$). Twelve months after treatment, the effective rate of GD1 group was 63% (63/100), whereas that of GD2 group was 78% (78/100). The difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=5.409$, $P=0.020$).

Conclusion Vitamin D deficiency may be involved in GD development. Vitamin D supplementation may improve the efficacy of ¹³¹I in GD treatment.

【Key words】 Graves disease; Thyroid hormones; Calcifediol; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Alfacalcidol

Fund program: Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81601524)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201905011-00065

Graves病(Graves disease, GD)的发生与机体自身免疫失衡有关。有研究者发现, GD患者体内存在特征性促甲状腺素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)^[1]。近年来的研究结果显示, 活性维生素D不仅能调节体内钙、磷等物质的代谢过程, 而且还具有多重细胞免疫调节功能^[2], 通过影响各种免疫细胞的分化增殖及细胞因子的分泌等多种途径来调节机体免疫功能, 抑制自身免疫疾病的发展。研究结果显示, 体内偏低的维生素D水平会导致GD的患病率升高^[3]。目前, GD的治疗方案主要包括内科药物治疗、外科手术治疗、¹³¹I治疗和中医药治疗。2016年美国甲状腺协会(ATA)调查结果显示, 在美国约59.7%的GD患者选择¹³¹I治疗; 在我国大陆约32%的医师首选¹³¹I治疗, 在核医学科就诊的患者中有68%倾向选择¹³¹I治疗^[4]。¹³¹I治疗是目前GD的有效治疗手段, 患者在接受¹³¹I治疗的同时补充阿法骨化醇能否提高治

疗的有效率, 临床少有报道。本研究旨在探讨维生素D缺乏是否参与GD的发生发展, 以及补充维生素D能否提高¹³¹I治疗GD的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2018年6月在青岛市市立医院核医学科就诊的GD患者200例, 其中男性60例、女性140例, 年龄13~78(42.1±12.1)岁。纳入标准: 临床确诊为GD, 未服用维生素D药物的患者; 排除标准: 接受内科抗甲状腺药物治疗、外科手术治疗及中医药治疗的患者。GD的诊断标准: ①甲状腺功能亢进症(简称甲亢)诊断确立; ②甲状腺弥漫性肿大; ③眼球突出和其他浸润性眼征; ④胫前黏液性水肿; ⑤TRAb、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)阳性。其中, ①②项为确诊必备条件, ③④⑤项为诊

断辅助条件^[1]。将 200 例患者按随机数余数分组法分为 GD1 组和 GD2 组。其中, GD1 组 100 例, 男性 30 例、女性 70 例, 年龄(41.5±12.7)岁; GD2 组 100 例, 男性 30 例、女性 70 例, 年龄(42.6±11.5)岁。GD1 组接受单纯¹³¹I 治疗, GD2 组接受¹³¹I 治疗+阿法骨化醇治疗。按照美国内分泌学会的指南, 以 25-羟维生素 D₃[25-(OH)D₃]≤50 nmol/L 诊断为维生素 D 缺乏^[5]。另选取正常健康者(甲状腺功能指标和自身抗体均正常, 无心、脑、肝、肺疾病, 无其他内分泌代谢性疾病, 无风湿免疫疾病) 200 名作为对照(正常对照组), 其中, 男性 60 例、女性 140 例, 年龄(41.5±11.3)岁, 正常对照组性别和年龄与 GD 患者组差异无统计学意义。

诊疗前已获取患者或其家属同意并签署了知情同意书。

1.2 方法

嘱受检者检查前晚勿食过分油腻食物, 检查时抽取正常对照组和 GD 患者组(GD1 组+GD2 组)晨起血样, 严格限制空腹, 2 h 内分离血清, 采用瑞士罗氏公司 Cobas e602 全自动电化学发光免疫分析仪测定 TSH、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、TRAb、TPOAb、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)和 25-(OH)D₃ 水平。GD1 组接受单纯¹³¹I 治疗, GD2 组患者于¹³¹I 治疗前 2 周至治疗后 6 个月加服阿法骨化醇片, 0.5 μg/d。¹³¹I 治疗剂量(MBq)=甲状腺重量(g)×每克甲状腺组织实际摄¹³¹I 的剂量(MBq/g)/甲状腺 24 h 最高摄¹³¹I 率(%), 并根据患者年龄、甲状腺大小、质地软硬、有无结节等因素适当增减。¹³¹I 购自成都中核高通同位素股份有限公司; 阿法骨化醇片(0.25 μg/片)购自日本帝人制药株式会社。2 组治疗后 12 个月, 复查所有患者的 TRAb、TgAb、TPOAb 和 25-(OH)D₃ 水平。

1.3 疗效评价

①完全缓解(临床治愈): 随访半年以上, 患者甲亢症状和体征完全消失, 血清 T₃、T₄、FT₃、FT₄ 水平恢复正常; ②部分缓解: 甲亢症状减轻, 体征部分消失, 血清 T₃、T₄、FT₃、FT₄ 水平明显降低, 但未降至正常水平; ③无效: 症状和体征均无改善或反而加重, 血清甲状腺激素水平无明显降低; ④复发: ¹³¹I 治疗达完全缓解后, 再次出现甲亢症状

和体征, 血清甲状腺激素水平再次升高; ⑤甲状腺功能减退症(简称甲减): ¹³¹I 治疗后出现甲减的症状和体征, 血清甲状腺激素水平低于正常, TSH 高于正常^[6]。本研究中①②⑤均被认为¹³¹I 治疗“有效”。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布采用均数±标准差表示, 在方差齐的条件下, 治疗前 GD 患者组(GD1 组+GD2 组)与正常对照组的 TSH、FT₃、FT₄、TgAb、TPOAb、TRAb、25-(OH)D₃ 水平的比较采用两独立样本 *t* 检验, 治疗后 12 个月 GD1 组与 GD2 组的 25-(OH)D₃、TRAb、TgAb、TPOAb 水平的比较采用 2 组治疗前后的差值进行配对样本 *t* 检验; 治疗前 GD 患者组的血清 25-(OH)D₃ 水平与 TRAb、FT₃、FT₄、TgAb、TPOAb、TSH 水平的相关性分析采用斯皮尔曼等级相关法; 2 组 GD 患者的治疗有效率的比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前 GD 患者组与正常对照组甲状腺功能指标和自身抗体及 25-(OH)D₃ 水平的比较

治疗前, GD 患者组的 FT₃、FT₄、TgAb、TPOAb、TRAb 水平较正常对照组明显升高, 且差异有统计学意义(*t*=28.912~59.351, 均 *P*<0.01); 而 TSH、25-(OH)D₃ 水平较正常对照组明显降低, 且差异有统计学意义(*t*=-51.208、-18.106, 均 *P*<0.01)(表 1)。

2.2 治疗前 GD 患者组血清 25-(OH)D₃ 水平与甲状腺功能指标和自身抗体水平的相关性

治疗前, GD 患者组血清 25-(OH)D₃ 水平与 TRAb、FT₃、FT₄、TgAb、TPOAb 水平均呈负相关(*r*=-0.688~-0.219, 均 *P*<0.05), 与 TSH 水平呈正相关(*r*=0.259, *P*<0.05)。

2.3 治疗后 12 个月 GD1 组与 GD2 组 25-(OH)D₃、甲状腺自身抗体水平的比较

治疗后 12 个月, GD2 组血清 25-(OH)D₃ 水平高于 GD1 组, 两组治疗前后差值的差异有统计学意义(*t*=-7.920, *P*<0.01); 而血清 TRAb、TgAb、TPOAb 水平均低于 GD1 组, 两组治疗前后差值的差异有统计学意义(*t*=-8.767、-4.106、-7.259, 均 *P*<0.01)(表 2)。

2.4 治疗后 12 个月 GD1 组与 GD2 组有效率的比较

治疗后 12 个月, GD1 组和 GD2 组的治疗有效

表 1 ¹³¹I 治疗前 2 组受检者血清甲状腺功能指标和自身抗体及 25-(OH)D₃ 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)**Table 1** Comparison of serum indices of thyroid function, thyroid autoimmune antibody, and 25-(OH)D₃ in GD group and healthy control group before ¹³¹I treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TSH(mIU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TgAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TRAb(IU/L)	25-(OH)D ₃ (nmol/L)
GD患者组	200	0.016±0.001	31.02±12.39	43.29±11.56	243.73±186.23	152.36±87.26	9.62±6.82	29.32±12.43
正常对照组	200	2.160±0.980	5.39±0.51	15.26±1.09	20.15±16.28	7.23±5.06	1.06±0.51	51.46±25.92
t值		-51.208	51.847	59.351	28.912	41.265	30.996	-18.106
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:表中, 25-(OH)D₃: 25-羟维生素 D₃; GD: Graves 病; TSH: 促甲状腺激素; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TRAb: 促甲状腺素受体抗体

表 2 GD1 组与 GD2 组血清 25-(OH)D₃ 和甲状腺自身抗体水平在治疗前后差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)**Table 2** Comparison of serum 25-(OH)D₃, thyroid autoimmune antibody between GD1 and GD2 before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	25-(OH)D ₃ (nmol/L)	TRAb(IU/L)	TgAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)
治疗前					
GD1组	100	28.97±11.98	9.58±5.93	247.02±191.28	151.98±86.80
GD2组	100	29.68±12.11	9.67±6.91	242.38±185.97	153.29±88.67
治疗后					
GD1组	100	29.86±12.78	3.12±1.80	146.33±103.81	100.41±63.11
GD2组	100	44.68±17.45	1.96±1.52	106.78±76.37	59.74±37.26
治疗前后差值					
GD1组	100	7.71±5.82	6.45±3.86	117.79±83.84	57.59±42.23
GD2组	100	18.36±11.67	7.59±3.88	142.91±98.64	87.17±53.33
t值		-7.920	-8.767	-4.106	-7.259
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:表中, GD: Graves 病; 25-(OH)D₃: 25-羟维生素 D₃; TRAb: 促甲状腺素受体抗体; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体

率分别为 63%(63/100)和 78%(78/100), GD2 组高于 GD1 组,且差异有统计学意义($\chi^2=5.409, P=0.020$)。

3 讨论

GD 属于器官特异性自身免疫性疾病。GD 患者的症状主要有易激动、烦躁失眠、心悸、乏力、怕热、多汗、消瘦、食欲亢进、大便次数增多或腹泻、女性月经稀少,可伴发周期性瘫痪和甲亢性疾病。T 淋巴细胞在 GD 的发生发展过程中扮演了重要角色。GD 患者体内细胞因子异常表达,自身免疫特征之一为血清存在多种甲状腺抗原的自身抗体^[1],其中 TRAb 异常分泌^[7-8],与 TSH 竞争性地结合于 TSH 受体 α 亚单位,导致甲状腺滤泡增生,分泌超量 T₄; TgAb 和 TPOAb 升高,提示甲状腺滤泡免疫损伤,破坏加剧。本研究结果显示, GD 患者存在低维生素 D 水平,与甲状腺功能呈负相关;在 GD 患者的发病过程中,维生素 D 缺乏, GD

的患病风险显著增加。

GD 的发病机制非常复杂。GD 患者体内树突细胞异常表达白细胞介素(interleukin, IL)4、IL-12、IL-23、转化生长因子 β 等多种细胞因子,导致辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)(Th1、Th17)增多,调节性 T 细胞减少,二者比例失衡,继而导致其产生的 IL-2、 γ -干扰素、 α -干扰素、IL-6、IL-17 等免疫因子异常增多,IL-10、转化生长因子 β 减少,刺激 B 淋巴细胞异常分泌,多环节多因子失常,诱发 GD。维生素 D 可抑制树突细胞的表型和功能,从源头上减少其合成多种免疫因子,抑制大部分辅助性 T 细胞(如 Th1、Th2 和 Th17)的功能,使其向不同分型分化的速度减缓;上调 Th2 细胞、下调 Th1 细胞,使二者比例重新平衡,分泌的相关细胞因子数量更趋合理;抑制 Th17 细胞,使调节性 T 细胞的代谢加快,细胞比例更趋平衡。维生素 D 最终通过减少机体异常体液免疫、细胞免疫反

应,降低炎症反应,多途径、多环节抑制甲状腺滤泡细胞的自身异常免疫反应,减少免疫攻击。

本研究结果显示, GD患者采用¹³¹I治疗12个月,未加用阿法骨化醇的GD1组患者维生素D水平较治疗前无明显变化, TRAb水平较治疗前降低;而加用阿法骨化醇的GD2组患者则出现可喜变化,血清维生素D水平明显升高, TRAb水平明显下降, TgAb、TPOAb水平也得到有效降低。本研究结果提示,加用适量维生素D制剂可能使GD患者被打乱的免疫平衡趋于恢复。国外部分学者也得出类似结论: Kawakami-Tani等^[9]的临床试验中采用甲硫咪唑联合维生素D治疗,半年后, GD患者T₄水平下降速度明显快于单纯采用甲硫咪唑的患者。还有一些研究者发现,体内维生素D较充足的GD患者,其TSH处于偏低水平,能抑制甲状腺对碘的摄取,阻止滤泡增生,改善甲状腺肿状态,抵消了原本高TSH水平刺激导致的不利影响^[10-11]。TgAb、TPOAb水平降低,提示可能对甲状腺滤泡细胞的免疫攻击减少,治疗后发生甲减的概率降低。本研究中GD2组的甲亢治疗有效率高于GD1组的结果也支持了上述观点。也有学者研究发现,维生素D水平越低, GD治疗后的复发率越高, Ahn等^[12]的研究结果提示,体内维生素D水平偏低[血清25-(OH)D₃<35.58 nmol/L]的GD患者,停止服用抗甲状腺药物后, GD的复发率反而更高。Bikle^[13]发现, GD复发受诸多因素影响,其中维生素D缺乏可能是非常重要的独立危险因素。此外, Rotondi和Chiovato^[14]的研究结果证实了低维生素D水平作为GD复发的危险因素而独立存在,而且可能会影响GD的治愈率,这对本研究的结论提供了有力佐证。

阿法骨化醇以往主要作为抗骨质疏松的用药,作为GD的辅助治疗用药,尤其是应用于¹³¹I治疗的方案,鲜有报道。本研究结果提示,维生素D对于GD发病的立体多因素免疫异常可能发挥多途径的强大免疫调控作用,可以有效提高GD的治愈率、降低复发率或甲减的发生率,可作为GD治疗的有益尝试。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陈栋负责研究方法的建立、论文的撰写;朱宗平、

石德道负责现场试验,数据的获取、提供与分析;郑飞波负责方法的建立、论文的审阅。

参 考 文 献

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:680-685.
Ge JB, Xu YJ, Wang C. Internal medicine[M]. 9th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 680-685.
- [2] Rausch-Fan X, Leutmezer F, Willheim M, et al. Regulation of cytokine production in human peripheral blood mononuclear cell and allergen-specific Th cell clones by 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002, 128(1): 33-41. DOI: 10.1159/000058001.
- [3] Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease[J]. *Endocrine*, 2013, 43(1): 230-232. DOI: 10.1007/s12020-012-9789-6.
- [4] 蒋宁一. 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:核医学部分[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(5): 305-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.001.
Jiang NY. Interpretation of 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: nuclear medicine part[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(5): 305-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.001.
- [5] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- [6] 蒋宁一,林岩松,关海霞,等.¹³¹I治疗格雷夫斯甲亢指南(2013版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(2): 83-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
Jiang NY, Lin YS, Guan HX, et al. ¹³¹I guidelines for Graves' hyperthyroidism (2013 Edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(2): 83-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
- [7] Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls[J/OL]. *Dan Med J*, 2016, 63(2): B5177[2019-05-13]. <http://europepmc.org/article/MED/26836805>.
- [8] Eshaghkhani Y, Sanati MH, Nakhjavani M, et al. Disturbed Th1 and Th2 balance in patients with Graves' disease[J]. *Minerva Endocrinol*, 2016, 41(1): 28-36.
- [9] Kawakami-Tani T, Fukawa E, Tanaka H, et al. Effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ on serum levels of thyroid hormones in hyperthyroid patients with untreated Graves' disease[J].

- Metabolism*, 1997, 46(10): 1184-1188. DOI: [10.1016/S0026-0495\(97\)90214-6](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90214-6).
- [10] Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin[J]. *Thyroid*, 2013, 23(1): 25-30. DOI: [10.1089/thy.2012.0001](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0001).
- [11] Zhang Q, Wang Z, Sun M, et al. Association of high vitamin d status with low circulating thyroid-stimulating hormone independent of thyroid hormone levels in middle-aged and elderly males[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 631819. DOI: [10.1155/2014/631819](https://doi.org/10.1155/2014/631819).
- [12] Ahn HY, Chung YJ, Cho BY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves disease recurrence[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(31): e7700. DOI: [10.1097/MD.00000000000007700](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007700).
- [13] Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1): 26-34. DOI: [10.1210/jc.2008-1454](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1454).
- [14] Rotondi M, Chiovato L. Vitamin D deficiency in patients with Graves' disease: probably something more than a casual association[J]. *Endocrine*, 2013, 43(1): 3-5. DOI: [10.1007/s12020-012-9776-y](https://doi.org/10.1007/s12020-012-9776-y).

(收稿日期: 2019-05-14)

《国际放射医学核医学杂志》第六届编辑委员会成员名单

顾问	柴之芳	程天民	樊飞跃	刘昌孝	潘自强	詹启敏	张永学													
总编辑	樊赛军																			
副总编辑	黄钢	李宝生	李方	李思进	李亚明	刘强	孙全富	谭建	王军平	王铁										
	赵军																			
编辑委员	(含总编辑、副总编辑)																			
	蔡露(美国)	陈明	陈文新	陈跃	程震	邓大平	董秀玥	樊赛军	樊卫											
	方纬	冯彦林	傅志超	高再荣	顾永清	官键	韩星敏	何玲	贺小红	胡步荣										
	黄钢	贾强	姜炜	金顺子	鞠永健	兰晓莉	李宝生	李彪	李方	李剑明										
	李洁清	李林	李林法	李思进	李险峰	李小东	李亚明	李幼忱	梁琰	林岩松										
	刘鉴峰	刘建军	刘建香	刘强	刘兴党	刘玉龙	龙鼎新	吕玉民	吕中伟	马云川										
	缪蔚冰	邵春林	沈婕	沈强(美国)	石峰	石洪成	宋娜玲	宋少莉	孙全富											
	谭建	唐亚梅	王冰(日本)	王春祥	王凡	王海潮(美国)	王辉	王军平												
	王平	王全师	王铁	王雪梅	王跃涛	王云华	王振光	吴华	吴李君	武志芳										
	肖国有	徐白莹	徐浩	徐文贵	徐志勇	阎紫宸(中国台湾)		杨国仁	杨辉											
	杨吉刚	杨卫东	杨志	姚稚明	于丽娟	查金顺	章英剑	章真	张宏	张锦明										
	张舒羽	张遵城	赵长久	赵晋华	赵军	赵路军	赵新明	郑飞波	周美娟	周平坤										
	周宗玖	朱朝晖	朱茂祥	朱小华	左长京	Hiroshi Toyama(日本)														
	Hongming Zhuang(美国)	Li shuren(奥地利)																		
通讯编委	边艳珠	卜丽红	陈薇	陈志军	程兵	程祝忠	戴东	邓智勇	董华	董孟杰										
	段东	冯学民	傅鹏	付鹏	付巍	管樑	何玉林	何之彦	黄建敏	黄琦										
	霍力	金刚	康飞	李百龙	李贵平	李素平	李昕	梁婷	林端瑜	林志春										
	刘斌	刘雪辉	龙再颖	卢洁	陆克义	罗全勇	马超	孟召伟	穆晓峰	农天雷										
	秦永德	史文杰	宋其韬	苏新辉	孙凯	谭丽玲	王攀	王任飞	王伟	王雪鹃										
	王玉君	王治国	韦智晓	吴彩兰	吴巍	夏伟	徐荣	徐文清	徐颖	杨爱民										
	杨忠毅	姚树展	尹雅芙	于海鹏	余飞	袁耿彪	袁建伟	岳殿超	章斌	张春银										
	张金赫	张金山	张凯秀	张一帆	张照辉	赵倩	郑红宾	朱高红	朱国英	朱玉春										
	周友俊	邹仲敏	左传涛																	

(以上按姓氏汉语拼音排序)