

初诊 Graves 病患者合并中性粒细胞减少症的危险因素分析

张 梅 张 彤 应长江 李 伟

摘 要 **目的** 探讨初诊 Graves 病(GD)患者发生中性粒细胞减少症的危险因素。**方法** 选取住院新诊断为 Graves 病患者 294 例,根据是否合并中性粒细胞减少症分为单纯 GD 组($n=179$)和 GD 合并中性粒细胞减少组($n=115$),根据性别分为男性组($n=102$)和女性组($n=192$),采用 Logistic 回归分析和单因素分析法分析初发 Graves 病患者合并中性粒细胞减少症的危险因素。**结果** 与单纯 GD 组比较,GD 合并中性粒细胞减少组 FT_3 、 FT_4 水平升高,TC、TG、LDL 水平降低($P<0.05$),其中女性所占比例更高(76.52% vs 58.10%, $P<0.05$)。不同性别 Graves 病患者比较,女性组 WBC、GR 计数降低, FT_3 、 FT_4 、TgAb、TRAb 水平升高($P<0.05$),且合并中性粒细胞减少症所占比高于男性组(45.83% vs 26.47%, $\chi^2=10.487$, $P=0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,女性(OR = 1.962,95% CI:1.121 ~ 3.434)、 FT_4 (OR = 1.024,95% CI:1.007 ~ 1.042)、TRAb(OR = 1.025,95% CI:1.003 ~ 1.049)是初诊 Graves 病患者发生中性粒细胞减少症的独立危险因素。**结论** 初诊 Graves 病患者中,女性、 FT_4 、TRAb 水平可能是初诊 Graves 病患者发生中性粒细胞减少症的独立危险因素。

关键词 Graves 病 中性粒细胞减少症 甲状腺激素 促甲状腺激素受体抗体 危险因素

中图分类号 R58

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.026

Analysis of Risk Factors for Neutropenia in Newly Diagnosed Graves Disease Patients. Zhang Mei, Zhang Tong, Ying Changjiang, et al. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract **Objective** To explore the risk factors of neutropenia in newly diagnosed Graves disease(GD)patients. **Methods** Totally 294 patients with newly diagnosed Graves disease were selected. Patients were divided into the simple GD group ($n=179$) and the GD with neutropenia group ($n=115$) according to whether neutropenia occurred or not. Then according to sex, the patients were divided into the male group ($n=102$) and the female group ($n=192$). Univariate and multivariate Logistic regression and single-factor analysis were used to analyze the risk factors for neutropenia in patients with Graves disease. **Results** Compared with the simple GD group, the level of FT_3 , FT_4 , TgAb, TPOAb, TRAb in the GD with neutropenia group were higher, while the level of TC, TG, LDL were lower, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), and the proportion of female in the GD with neutropenia group was higher (76.52% vs 58.10%, $P<0.05$). Compared with the male group, the level of WBC, GR were lower in the female group, while the level of FT_3 , FT_4 , TgAb, TRAb were higher, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). And the proportion of neutropenia in the female group was higher (45.83% vs 26.47%, $\chi^2=10.487$, $P=0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that female(OR = 1.962,95% CI:1.121 ~ 3.434), FT_4 (OR = 1.024,95% CI:1.007 ~ 1.042) and TRAb (OR = 1.025,95% CI:1.003 ~ 1.049) were the independent risk factors for neutropenia in patients with newly diagnosed Graves disease. **Conclusion** In patients with newly diagnosed Graves disease, female, FT_4 and TRAb were the independent risk factors for neutropenia in patients with newly diagnosed Graves disease.

Key words Graves disease; Neutropenia; Thyroid hormone; Thyrotropin receptor antibody; Risk factors

Graves 病(Graves disease, GD)是一种自身免疫性甲状腺疾病,常累及心血管、肝脏等多系统器官损害,其中,合并血液系统损害较为常见,主要表现为白细胞计数或中性粒细胞减少^[1]。抗甲状腺药物(anti-thyroid drugs, ATD)是我国 GD 治疗的首选,其不良反应之一是粒细胞缺乏症(外周血中性粒细胞绝对计

数 $<0.5 \times 10^9/L$),发生率约为 0.2% ~ 0.5%^[2,3]。2007 年版《中国甲状腺疾病指南》中指出,若外周血中性粒细胞计数 $<1.5 \times 10^9/L$,应立即停用 ATD^[4]。中性粒细胞减少症起病往往比较隐匿,部分患者临床上没有特殊的症状,除实验室检查外,难以从症状上早期察觉。一旦进展至粒细胞缺乏症,如没有给予及时治疗,可诱发严重感染、甲状腺功能亢进危象、感染性休克等,严重威胁患者的生命安全^[5,6]。因此,探讨 GD 患者发生中性粒细胞减少症的相关因素,有助

作者单位:221000 徐州医科大学附属医院

通讯作者:李伟,电子信箱:Liwei.190@hotmail.com

于提前预测、早期识别高危人群,通过及时干预此类人群的危险因素,防治病情进展,改善患者预后。

目前国内外关于初诊 GD 患者合并中性粒细胞减少的研究较多,但存在研究参数少且不一致、研究的样本量少、统计分析仅采用单变量分析方法等问题。本研究通过分析近 7 年来于笔者医院内分泌科住院的 294 例初诊 GD 患者,纳入可能的相关因素,充分分析初诊 GD 患者合并中性粒细胞减少症的独立影响因素,为临床医生早期识别高危人群并及时进行干预提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象及分组:收集 2011 年 1 月~2018 年 11 月笔者医院住院新诊断为 Graves 病的患者 294 例,其中,男性 102 例,女性 192 例,患者年龄 10~79 岁,平均年龄为 44.24 ± 15.37 岁。根据患者是否合并中性粒细胞减少分为单纯 GD 组($n = 179$)和 GD 合并中性粒细胞减少组($n = 115$)。根据性别分为男性组($n = 102$)和女性组($n = 192$)。

2. 入组及排除标准:(1)初诊 Graves 病的纳入标准:①符合 2007 年版《中国甲状腺疾病诊治指南》中制定的 Graves 病诊断标准^[4];②未服用过任何抗甲状腺药物;③未进行过甲状腺疾病的手术治疗;④未接受过放射性¹³¹I 治疗。(2)GD 合并中性粒细胞减少的纳入标准:①符合上述初诊 Graves 病的纳入标准;②诊断 Graves 病时同时满足中性粒细胞减少症的诊断标准:外周血中性粒细胞(neutrophile granulocyte,GR)计数 $< 2.0 \times 10^9/L$ 。(3)排除标准:①甲状腺超声检查提示甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎、亚急性甲状腺炎等不符合 Graves 病甲状腺超声表现的病例;②合并其他可以导致白细胞计数

或中性粒细胞减少的疾病;③服用过任何说明书或文献报道过可导致白细胞或中性粒细胞异常的药物;④有化学毒物、电离辐射接触史;⑤急性感染引起的白细胞或中性粒细胞异常;⑥既往有明确的糖尿病或其他内分泌系统疾病病史;⑦近 6 个月服用过降脂药物。

3. 指标收集:收集所有入组患者的性别、年龄,实验室指标包括游离三碘甲状原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb);空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL);低密度脂蛋白(LDL)等。

4. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以频数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。计量资料先进行正态性及方差齐性检验,若符合正态分布及方差齐性,采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计量资料若不符合正态分布,则采用中位数及四分位数间距 $[M(Q1, Q3)]$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。二元 Logistic 回归分析初诊 Graves 病患者合并中性粒细胞减少症的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 单纯 GD 组与 GD 合并粒细胞减少组各项指标比较:与单纯 GD 组比较,GD 合并粒细胞减少组女性所占比例升高(76.52% vs 58.10%, $\chi^2 = 10.487, P = 0.001$), FT_3 、 FT_4 、TgAb、TPOAb 及 TRAb 水平均升高,TC、TG、LDL 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 单纯 GD 组与 GD 合并粒细胞减少组各项指标比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

指标	单纯 GD 组($n = 179$)	GD 合并粒细胞减少组($n = 115$)	统计量	P
男性	75 (41.90)	27 (23.48)	10.487	0.001
女性	104 (58.10)	88 (76.52)	10.487	0.001
年龄(岁)	43.56 ± 14.95	45.29 ± 16.01	1.112	0.266
FT_3 (pmol/L)	23.57 (15.63,33.48)	27.78 (21.20,35.54)	2.981	0.003
FT_4 (pmol/L)	62.52 (43.74,101.00)	85.32 (60.90,101.00)	4.460	0.000
TSH (mIU/L)	0.004 (0.004,0.004)	0.004 (0.004,0.004)	0.512	0.609
TgAb (IU/ml)	74.89 (18.03,338.30)	230.50 (27.27,506.30)	2.772	0.006
TPOAb (IU/ml)	82.86 (14.27,269.40)	146.40 (33.12,368.90)	2.231	0.026
TRAb (IU/L)	9.20 (4.29,19.97)	15.80 (6.88,28.97)	3.365	0.001
FPG (mmol/L)	5.26 ± 0.96	5.23 ± 0.74	0.307	0.759
TC (mmol/L)	3.41 ± 0.69	3.18 ± 0.64	2.721	0.007
TG (mmol/L)	1.12 ± 0.47	1.00 ± 0.36	2.439	0.015
HDL (mmol/L)	1.29 ± 0.34	1.33 ± 0.33	1.640	0.101
LDL (mmol/L)	1.74 ± 0.55	1.57 ± 0.51	2.907	0.004

2. 不同性别 GD 患者各项指标比较:与男性组比较,女性组合并中性粒细胞减少症所占比例更高(45.83% vs 26.47%, $\chi^2 = 10.487, P = 0.001$);与男性组比较,女性组 WBC、GR 计数降低,FT₃、FT₄、

TgAb、TRAb 及 HDL 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);男性、女性两组患者的年龄、TSH、TPOAb、FPG、TC、TG、LDL 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 不同性别 GD 患者各临床指标比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

指标	男性组($n = 102$)	女性组($n = 192$)	统计量	P
年龄(岁)	42.77 ± 14.84	45.02 ± 15.63	1.093	0.274
合并中性粒细胞减少	27(26.47)	88(45.83)	10.487	0.001
WBC($\times 10^9/L$)	5.64 ± 1.76	4.82 ± 1.39	4.043	0.000
GR($\times 10^9/L$)	2.93 ± 1.27	2.27 ± 1.07	4.536	0.000
FT ₃ (pmol/L)	23.16(15.68,30.92)	27.22(17.97,36.91)	2.838	0.005
FT ₄ (pmol/L)	61.29(39.99,99.95)	80.74(56.57,101.00)	3.521	0.000
TSH(mIU/L)	0.004(0.004,0.004)	0.004(0.004,0.004)	0.821	0.412
TgAb(IU/ml)	49.14(16.03,278.70)	145.35(23.70,455.58)	2.744	0.006
TPOAb(IU/ml)	111.90(16.17,307.78)	104.65(17.36,301.78)	0.337	0.736
TRAb(IU/L)	8.71(3.84,18.13)	12.82(6.85,24.74)	3.122	0.002
FPG(mmol/L)	5.20 ± 0.94	5.28 ± 0.85	1.789	0.074
TC(mmol/L)	3.34 ± 0.73	3.31 ± 0.66	0.410	0.682
TG(mmol/L)	1.08 ± 0.47	1.07 ± 0.41	0.308	0.758
HDL(mmol/L)	1.22 ± 0.29	1.35 ± 0.35	3.333	0.001
LDL(mmol/L)	1.74 ± 0.58	1.64 ± 0.51	1.437	0.151

3. 初诊 GD 患者合并中性粒细胞减少症的危险因素分析:以是否发生中性粒细胞减少为因变量,以患者的性别、年龄、FT₃、FT₄、TgAb、TRAb、TPOAb、FPG、TC、TG、HDL、LDL 为自变量,行单因素 Logistic 回归分析。结果显示,女性、FT₃、FT₄、TRAb 为初诊 GD 患者合并中性粒细胞减少症的危险因素($OR > 1$,

$P < 0.05$),TC、TG、LDL 则为初诊 GD 患者合并中性粒细胞减少症的保护因素($OR < 1, P < 0.05$,表 3)。将以上单因素 Logistic 回归分析有统计学意义的指标筛选出来纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示,女性、FT₄、TRAb 是初诊 GD 患者发生中性粒细胞减少症的独立危险因素($OR > 1, P < 0.05$,表 4)。

表 3 初诊 GD 合并中性粒细胞减少症的单因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄	0.007	0.008	0.880	0.348	1.007	0.992 ~ 1.023
性别	0.855	0.267	10.236	0.001	2.350	1.392 ~ 3.967
FT3	0.028	0.010	7.539	0.006	1.028	1.008 ~ 1.049
FT4	0.022	0.005	18.956	0.000	1.022	1.012 ~ 1.032
TgAb	0.000	0.000	3.072	0.080	1.000	1.000 ~ 1.001
TPOAb	0.001	0.001	3.438	0.064	1.001	1.000 ~ 1.002
TRAb	0.034	0.010	11.509	0.001	1.034	1.014 ~ 1.055
FPG	-0.046	0.138	0.112	0.738	0.955	0.729 ~ 1.251
TC	-0.528	0.186	8.026	0.005	0.590	0.410 ~ 0.850
TG	-0.730	0.321	5.184	0.023	0.482	0.257 ~ 0.903
HDL	0.310	0.355	0.764	0.382	1.364	0.680 ~ 2.734
LDL	-0.594	0.240	6.139	0.013	0.552	0.345 ~ 0.883

讨 论

既往多项研究表明,甲状腺激素水平与 GR 计数呈负相关^[7,8]。本研究中高水平的 FT₄ 与初诊 GD 患者中性粒细胞减少症风险的增加独立相关。Aggarw-

al 等^[9]的一项前瞻性研究发现,单纯给予 ATD 治疗可以纠正新诊断 GD 患者轻中度的中性粒细胞减少,这与甲状腺激素浓度降低有关。此外,一项动物实验研究发现,高浓度的甲状腺激素促使家兔体内

表 4 初诊 GD 合并中性粒细胞减少症的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
性别	0.674	0.286	5.574	0.018	1.962	1.121 ~ 3.434
FT ₄	0.024	0.009	7.722	0.005	1.024	1.007 ~ 1.042
TRAb	0.025	0.011	4.792	0.029	1.025	1.003 ~ 1.049

的中性粒细胞向血管边缘池聚集,影响粒细胞的分布,从而导致外周血循环中性粒细胞减少,但尚未阐明具体机制^[10]。

笔者的研究表明,TRAb 是影响初诊 GD 患者发生中性粒细胞减少症的独立危险因素,与何珂等^[11]报道结果一致。之前也有研究表明,在 GD 所致中性粒细胞减少症患者中,中性粒细胞与 TRAb 呈负相关,但这些研究并没有控制混杂因素进行深入探讨^[8,12]。目前关于高水平的 TRAb 引起中性粒细胞减少症发生的机制尚不清楚。有研究认为 TRAb 与 TSHR 的亲力和作用时间均强于 TSH,TSHR 除表达于甲状腺滤泡细胞表面之外,还广泛存在于如胚胎干细胞、外周血细胞、骨骼等多种甲状腺之外的细胞和组织上^[13,14]。TRAb 可能通过持续刺激中性粒细胞的 TSHR 诱发免疫损伤,从而导致中性粒细胞减少^[11]。

GD 是一种自身免疫性甲状腺疾病,与大部分自身免疫性疾病的临床特点一样,女性发生率明显高于男性^[15]。本研究结果显示,女性是 GD 患者合并中性粒细胞减少症的独立危险因素。但性别是否会影初发 GD 患者中性粒细胞减少症的发生,目前的研究仍未达成共识,笔者认为原因可能与研究选取的地区、人种以及样本量不同有关。

国内外研究表明,GD 存在明显的性别差异。Magri 等^[16]将 294 例新诊断为 GD 的患者按性别分组进行研究,结果发现,男性、女性两组患者在发病年龄、FT₃、FT₄ 及 TRAb 水平比较差异无统计学意义。姬文娜等^[17]对 727 例 GD 患者研究发现,女性组 FT₄、TRAb 水平更高,而 FT₃、TGAb 及 TPOAb 水平在男性、女性两组间比较,差异无统计学意义。本研究为观察不同性别 GD 患者临床指标的差异,进一步将男性、女性分组进行研究,结果显示,与男性组比较,女性组 FT₃、FT₄、TRAb、TgAb 水平升高,与既往部分研究结果一致。GD 患者血清 FT₄、TRAb 与中性粒细胞减少症的发生密切相关,FT₄、TRAb 水平越高,合并中性粒细胞减少症的风险越大,而本研究女性组 GD 患者甲状腺激素、TRAb 水平明显高于男性组,这在一定程度上解释了为何女性 GD 患者更易合并中

性粒细胞减少症。

此外,本研究存在一定的局限性,虽然精心选取笔者医院新诊断、未经 ATD 治疗的 GD 患者作为研究对象,并对可以引起中性粒细胞异常的疾病的患者予以排除,然而,相应的检测或检查并无法完全地排除这些患者。本研究为单中心病例对照研究,研究对象均为住院患者,存在一定的选择偏倚。因此,本实验结果仍需多中心、大样本的前瞻性研究加以验证。

综上所述,女性、FT₄、TRAb 是影响初诊 GD 患者发生中性粒细胞减少症的独立危险因素。因此,在临床工作中,对于甲状腺功能亢进病情控制不佳、TRAb 水平高的女性患者,应警惕中性粒细胞减少症的发生,通过及时干预相关危险因素,防治病情进展,降低疾病所造成的危害。

参考文献

- Smith TJ, Hegedus L. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(16): 1552 - 1565
- Vicente N, Cardoso L, Barros L, et al. Antithyroid drug - induced agranulocytosis: state of the art on diagnosis and management[J]. Drugs RD, 2017, 17(1): 91 - 96
- Burch HB, Cooper DS. Anniversary review: antithyroid drug therapy: 70 years later[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(5): R261 - R274
- 中华医学会内分泌学会《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
- 贺雅毅, 强薇, 赵艳茹, 等. 抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症并死亡病例的临床分析[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2020, 41(1): 114 - 119
- He Y, Li J, Zheng J, et al. Emphasis on the early diagnosis of antithyroid drug - induced agranulocytosis: retrospective analysis over 16 years at one Chinese center[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(7): 733 - 740
- Hegazi MO, Almansour A, Nawara A. Graves' disease with severe neutropenia: any clues? [J]. Clin Endocrinol: Oxf, 2017, 87(4): 408 - 409
- 刘真真, 李冲, 李婕一, 等. Graves 病合并血液系统异常 537 例临床分析[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2014, 49(2): 291 - 293
- Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, et al. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(6): 949 - 953

(转第 109 页)

完全一致,考虑其原因可能与研究人群、样本量、骨龄评价方法及营养状况的评价标准不同等有关^[10,20]。另外,本研究中 1~6 岁组、6~12 岁儿童人群中,不同 BMI 分组内儿童 BA 分布情况比较,差异无统计学意义,而一项对中国上海 1330 例 3.1~6.6 岁学龄前儿童骨骼加速成熟与超重或肥胖的关系研究中,学龄前儿童骨龄与 BMI 同样被证明呈正相关^[21]。这种结果可能是由于本研究中这两个年龄组的样本量相对较小,差异的区分度不高所致,因此后续还需要扩大样本量来进一步证实儿童的 BA 与 BMI 的正相关关系及不同年龄儿童在不同 BMI 水平下的 BA 分布情况比较,差异有统计学意义。

综上所述,作为评估儿童生长发育的两个重要指标,BA 和 BMI 之间存在一定正相关性,8 岁以上的超重或肥胖的男女童均更容易出现骨龄超前。采取合理的措施、营养策略控制体重增长过快,保持正常 BMI,降低儿童发生超重或肥胖的风险,可能有助于调节儿童尤其是 8 岁以上儿童的内分泌功能和骨骼发育成熟速度。

参考文献

- Alshamrani K, Hewitt A, Offiah AC. Applicability of two bone age assessment methods to children from Saudi Arabia [J]. Clin Radiol, 2020, 75(2): 156
- 潘嘉严, 张先来, 徐东. TW3 成年身高预测改良法在中国儿童中的应用研究[J]. 现代医学, 2018, 46(7): 773-780
- Creo AL, Schwenk WF. Bone age: a handy tool for pediatric providers[J]. Pediatrics, 2017, e20171486
- 赵笛辰, 李梅. 儿童及青少年骨骼发育特点及其影响因素[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(6): 94-98
- Vannucci L, Fossi C, Quattrini S, et al. Calcium intake in bone health: a focus on calcium - rich mineral waters [J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1930
- Hervás G, Ruiz - Litago F, Irazusta J, et al. Physical activity, physical fitness, body composition, and nutrition are associated with bone status in university students [J]. Nutrients, 2018, 10(1): 61
- 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 7: 493-498
- 雷艳红. 儿童 BMI 与指腕骨骨龄差异的相关性分析[J]. 河南医学研究, 2018, 27(23): 44-45
- 汤永刚, 杨斌, 张良, 等. 西安地区 190 例儿童青少年手腕骨骨龄检测与分析[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(12): 1661-1663
- 高海涛, 李阳, 李辉. 不同营养状况下儿童青少年骨龄发育提前或落后的风险分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(2): 114-117
- Khosla S, Monroe DG. Regulation of bone metabolism by sex steroids [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(1): a031211
- Godfrey DA, Umapathy P, Ravichandran L, et al. Association of bone age with overweight and obesity in children in the age group of 8 to 11 years [J]. Int J Contemp Pediatr, 2016, 3(3): 788-794
- WitkowskaSedek E, Kucharska A, Rumińska M, et al. Thyroid dysfunction in obese and overweight children [J]. Endokryno Polska, 2017, 68(1): 54-60
- Gertig AM, Niechciał E, Skowrońska B. Thyroid axis alterations in childhood obesity [J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2012, 18(3): 116-119
- Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health [J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(1): 99-109
- Santos - Silva R, Costa C, Castro - Correia C, et al. Clinical, biochemical and gender characteristics of 97 prepubertal children with premature adrenarche [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(11): 1247-1252
- Reinehr T, Kulle A, Wolters B, et al. Steroid hormone profiles in prepubertal obese children before and after weight loss [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98: E1022-E1030
- l'Allemand D, Schmidt S, Rousson V, et al. Associations between body mass, leptin, IGF - I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche [J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146: 537-543
- Kim SE, Jang JW, Ahn MB, et al. The association between skeletal maturation and adrenal androgen levels in obese children and adolescents[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(2): 108-114
- Kumar V, Venkataraghavan K, Krishnan R, et al. The relationship between dental age, bone age and chronological age in underweight children[J]. J Pharm Bioall Sci, 2013, 5: 73-79
- Ke D, Lu D, Cai G, et al. Accelerated skeletal maturation is associated with overweight and obesity as early as preschool age: a cross - sectional study[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 452
- (收稿日期: 2020-10-29)
- (修回日期: 2020-11-23)
- Davies TF, Latif R. Editorial: TSH receptor and autoimmunity [J]. Front Endocrinol:Lausanne, 2019, 10: 19
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism [J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(4): 167-186
- Magri F, Zerbini F, Gaiti M, et al. Gender influences the clinical presentation and long - term outcome of graves disease [J]. Endocr Pract, 2016, 22(11): 1336-1342
- 姬文娜, 魏改丽. 不同性别毒性弥漫性甲状腺肿患者合并甲状腺功能亢进性心脏病的危险因素对比分析[J]. 心脑血管病杂志, 2018, 37(9): 823-826
- (收稿日期: 2020-11-05)
- (修回日期: 2020-11-12)
- 童济, 傅烨生, 郝慧均, 等. 甲状腺素及肾上腺素致免疫细胞分布变化[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(40): 2826-2828
- 何珂, 朱丽华, 陆西宛. 初诊断 Graves 病患者白细胞或中性粒细胞减少与 TRAb 相关性研究[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(7): 611-615
- 闫文博, 秦贵军. Graves 病合并粒细胞减少或缺乏 361 例临床分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(2): 206-208
- He K, Hu Y, Xu XH, et al. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(6): 368-372

(接第 113 页)