

引用本文: 闫国珍, 胡玲. 亚急性甲状腺炎复发及永久性甲状腺功能减退预测因素的研究进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(4): 653-657. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.005.



◇ 综述 ◇

亚急性甲状腺炎复发及永久性甲状腺功能减退 预测因素的研究进展

闫国珍, 胡玲

作者单位: 山西省人民医院内分泌科, 山西 太原 030012

通信作者: 胡玲, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为甲状腺疾病的基础和临床, Email: 13753177960@163.com

摘要: 亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT)是一种甲状腺炎性疾病,与病毒感染有关。其不良临床转归,即永久性甲状腺功能减退及复发的发病率似有增高趋势。复发引起的反复发热、颈部疼痛等炎症症状使病人生活质量下降,而且永久性甲状腺功能减退的病人即使终身替代治疗,也难以避免对健康的影响。预防SAT的复发,减少永久性甲状腺功能减退,一直是学者们关注的热点。近几年,探讨SAT不良临床转归的研究涉及甲状腺体积、甲状腺功能相关指标、人类白细胞抗原及治疗因素等方面,且出现了许多具有临床意义的新数据。尤其是2019年至今全球大流行的新型冠状病毒是否与SAT有关,愈发引起人们的重视。因此,该研究将从以上几方面对永久性甲状腺功能减退和复发的可能预测因素作一综述,旨在为临床工作及科研提供参考。

关键词: 甲状腺炎,亚急性; 甲状腺功能减退症; 预测因素; 治疗结果; 复发

Research progress on the predictors of recurrence and permanent hypothyroidism in subacute thyroiditis

YAN Guozhen, HU Ling

Author Affiliation: Department of Endocrinology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Abstract: Subacute thyroiditis (SAT) is an inflammatory thyroid disease associated with viral infection. The incidence of adverse clinical outcomes, i.e., permanent hypothyroidism and recurrence, seems to be increasing. Inflammatory symptoms, such as recurrent fever and neck pain caused by relapses reduce the quality of life of patients, and it is difficult to avoid health effects in patients with permanent hypothyroidism even with lifelong replacement therapy. Therefore, prevention of SAT recurrence and reduction of permanent hypothyroidism has been a hot topic of interest for scholars. In recent years, studies exploring the adverse clinical outcome of SAT have involved thyroid volume, thyroid function-related indicators, human leukocyte antigens, and therapeutic factors, and many new data with clinical implications have emerged. In particular, there is increasing interest in whether the novel coronavirus, which has been a global pandemic thus far in 2019, is associated with SAT. Therefore, this study will review the possible predictors of permanent hypothyroidism and recurrence from the above aspects to provide a reference for clinical work and scientific research.

Key words: Thyroiditis, subacute; Hypothyroidism; Predictors; Treatment outcome; Recurrence

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT)又称肉芽肿性、巨细胞性或de Quervain甲状腺炎,是一种甲状腺炎性疾病,与病毒感染有关。因疾病本身具有自限性及发病率低(仅在甲状腺疾病中占5%^[1]),临床对其关注度不够。但自2019年新型冠状病毒疾病在全球蔓延大流行后,不断有新的证据表明SARS-CoV-2冠状病毒可能导致SAT等新冠肺炎相关甲状腺炎^[2-3]。引起SAT的原因被认为SARS-CoV-2冠状病毒通过ACE2受体对甲状腺滤泡细胞的直接影响、随后的炎症反应和凋亡,以及下丘脑-垂体中枢机制^[3]。SAT的复发和永久性甲状腺功能减退是其不良临床转归,且发病率有增高趋势^[4-5]。

对比2016年美国甲状腺指南统计文献中SAT的复发率仅为1%~4%,永久性甲状腺功能减退(hypothyroidism, HPT)占5%~15%^[6]。近期文献显示SAT的复发率约20%^[4],而永久HPT的发生率约为12%~18%^[4-5]。SAT复发不仅导致发热、颈部疼痛等炎症过程使病人生活质量下降,永久性甲状腺功能减退的病人即使终身替代治疗,也难以避免对健康的影响。近期有文献提示HPT与代谢综合征、心血管疾病等密切相关^[7-8]。因此探讨SAT不良临床转归的预测因素,一直备受学术界关注。最近有关SAT的研究涉及甲状腺体积、甲状腺功能相关指标、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)及治疗

因素等多个方面,出现了许多具有临床意义的新数据。因此本研究将从以上几方面对可能作为预测SAT不良临床转归的因素作一综述,以期引起临床医生对不良临床转归的重视,减少其发生,为临床治疗及科研提供参考。

1 甲状腺体积

甲状腺是人体重要的内分泌器官,由峡部连接两个侧叶,类似蝴蝶形状位于颈前、咽喉下方,男性正常甲状腺体积约为 (14.43 ± 4.48) mL,女性为 (12.52 ± 3.92) mL^[9]。多种甲状腺疾病均可能影响甲状腺大小及质地。有研究者在寻找长期左旋甲状腺素(levothyroxine, L-T4)替代治疗的预测因子时发现,与没有长期L-T4替代的病人相比,随访结束时长期L-T4替代的病人甲状腺体积显著减小^[10]。这可能主要是由于最初炎症引起部分甲状腺萎缩导致最终甲状腺功能低下,但由于这个研究所测量的甲状腺体积为L-T4替代后的体积,因此不排除是长期L-T4替代对甲状腺的抑制作用。Zhao等^[11]的研究更支持前者,将发病三个月内SAT病人的甲状腺的体积定义为初始甲状腺体积;将年龄、性别、体质指数相匹配且甲状腺功能及自身抗体正常、甲状腺超声无明显异常,排除其他系统性疾病个体的甲状腺体积作为对照组,对61例病人随访2年,比较随访1年、2年甲状腺体积无差别,但均小于初始甲状腺体积及对照组;与初始甲状腺体积及对照组比较,甲状腺功能恢复正常的SAT病人的体积也明显缩小,该研究结果提示SAT病人甲状腺的变化与长期LT-4替代治疗无直接相关性^[11]。由此推断,甲状腺体积一定程度地减小可能是永久性HPT的预测因子。那么甲状腺体积缩小多少会影响甲状腺功能,有研究发现女性甲状腺体积6 mL以下、男性8 mL以下可作为永久性HPT的预测因子^[12]。但上述两项研究均未将碘摄入量和尿碘浓度纳入研究范围。碘是合成甲状腺素主要的原料,甲状腺碘摄入量可以影响甲状腺体积变化,碘缺乏会导致甲状腺体积的增大,忽视碘含量可能会产生片面的评估。Sencar等^[13]在其研究中发现,虽然甲状腺体积较低的SAT病人中永久性HPT率较高,但并未发现甲状腺体积是发生永久性HPT的独立危险因素($r^2=0.17, P=0.49$);同时该研究显示甲状腺体积与复发率之间没有关系。因此,关于甲状腺体积能否作为永久性HPT的预测因子,还需更多研究深入探讨。

2 甲状腺功能相关指标

2.1 促甲状腺激素、血清游离甲状腺素 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)作为甲状腺疾病诊断及

治疗的常规评估指标,也是SAT典型三期临床表现的分类依据。SAT病人FT4值升高是由于甲状腺滤泡损伤所致,而永久性HPT的病人常伴有TSH值升高。因此,假设大量甲状腺滤泡的损伤及TSH值升高导致永久性HPT的发生。Benbassat等^[14]的发现支持此假设,其研究显示FT4达到值正常参考值上限2倍及TSH峰值与SAT的总病程呈正相关($r=0.40、0.64$,均 $P<0.01$)。但随访中发现TSH值升高与永久性HPT的发生可能有关,而高峰FT4没有呈现相关性,关于其原因并未阐述。该研究同时发现SAT病人甲状腺功能亢进期严重的临床症状(如发热、颈部疼痛、压痛等)与永久性HPT没有关系^[14]。因为严重的临床症状常常与甲状腺滤泡损伤时大量激素的释放有关,因此,这从侧面印证了FT4与永久性HPT没有关系。Sencar等^[4]研究同样发现FT4值不是永久性甲减的危险因素。而关于高峰TSH值,目前有多项报道支持其是永久性HPT的相关因素^[11,14-15]。其中Zhao等^[11]的研究显示早期TSH值7.83 mIU/L可作为SAT病人HPT风险的有效预测指标。至于TSH及FT4值与复发的关系,Hepsen等^[16]认为6周类固醇治疗结束时较低的TSH值($\beta=-0.54, P=0.014$)及较高的FT4,预示SAT的复发。其与以往的认知一致,较低水平的TSH可能表明甲状腺滤泡破坏减弱但仍在进行。Calapkulu等^[17]的研究结果却与上述观点相悖,该研究发现复发组初次就诊时TSH值明显升高,未复发组FT4值明显升高。因此甲状腺组织损伤的程度即FT4升高似乎在未复发中起关键作用。与以往所认为的复发会发生在炎症反应更重的病人观点相反。其与Stasiak等^[18]的研究结论一致。此外,还有的研究更偏向于FT4变化与SAT复发无关^[19]。

2.2 抗甲状腺过氧化物酶抗体、促甲状腺受体抗体 抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody, TgAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid microsomal antibody, TPOAb)、促甲状腺受体抗体(thyroid stimulating receptor antibody, TRAb)作为三个常见的甲状腺相关性抗体,在甲状腺疾病的诊断、治疗及疾病预后判断中有着重要的作用,多项研究表明,TgAb在SAT初期呈中度阳性,但随后的一年内逐渐下降,对于SAT不良临床转归并无明确预测作用^[5,20]。

TPOAb是确定原发性甲减的重要指标,大约33% SAT出现TPOAb阳性^[14]。多项研究发现,在TPOAb阳性病人中,永久性HPT的发生率明显较高^[12-13]。其可能是自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AITD)的存在增加了持续性HPT的

风险。Sencar等^[4]的研究证实TPOAb阳性是发生永久性HPT的独立危险因素($r^2=0.40$, $P=0.029$)。而Stasiak等^[18]的研究显示TPOAb升高极有可能是防止复发的一个非常重要的因素。该研究显示所有复发的SAT病人的TPOAb水平都在正常范围内,而非复发病人的TPOAb水平增加了参考上限的18.9%以上^[18]。因此,假设AITD的存在是SAT不复发的预测因素,那么更严重的甲状腺组织损伤可能对复发起到保护作用。

早年就有研究表明SAT可能会触发自身反应性B细胞产生TRAb,导致部分病人出现TRAb相关的甲状腺功能障碍^[21]。有研究发现SAT可能通过诱导TRAb的出现与生物活性变化引起永久性HPT^[22]。有研究发现对比未复发的两人,SAT反复复发的人的TRAb水平在整个SAT病程中均高,经三次复发后,其TRAb水平比SAT发作时高五倍,在SAT的病程中,呈现出TRAb升高可以与正常甲状腺激素水平共存的现象^[23]。分析原因可能此时的TRAb为TSH受体刺激阻断性抗体,而SAT的甲状腺滤泡的破坏导致甲状腺激素的大量释放与TRAb所导致的甲状腺激素的产生减少共同作用从而导致甲状腺激素水平正常。当然也可能是TRAb呈中性,即本身对TRAb受体不产生作用,而此时的SAT处于甲状腺功能正常期。有研究结果更倾向于后者,因为在SAT病程中,甲状腺激素水平可以正常^[23]。另一项研究也发现SAT病人中TRAb阳性不影响SAT的复发或甲状腺毒症的严重程度^[24]。

3 人类白细胞抗原

人类白细胞抗原(HLA),是由位于人类第6号染色体短臂上的人类主要组织相容性复合体编码的产物,HLA基因根据所在区域的不同分为I、II和III类,HLA-I类包括位于着丝点远端的HLA-A、B、C,HLA-II类主要由位于着丝点近端DR、DQ、DP三个亚区^[25]。最近一项研究发现HLA-B*35、-B*18:01、-DRB1*01和-C*04:01这四对等位基因几乎包括所有SAT病人易感性的遗传基础,而病毒感染被认为是SAT遗传易感个体的触发因素^[26]。那么,这些等位基因的存在是否能增加SAT不良临床转归发生风险。目前已经有研究证实HLA-B*18:01和-B*35的同时存在增加了SAT复发的风险^[18,27]。由Stasiak等^[26]的研究可知,HLA-B*18:01、HLA-B35两者任一存在时,并没有发现其增加SAT复发的风险,而当其一起存在时,似乎改变了SAT的临床病程。因此,笔者推测复发发生于至少两个等位基因的组合中。有研究也支持这一观点^[23]。而且,该研究还发现复发并不是仅存在与这些已知等位基因

的组合。研究中的同源三胞胎都携带有HLA-B*35:03但都没有携带HLA-B*18:01这一等位基因,但却有1例SAT反复复发。这说明还有其他未知HLA等位基因的存在,这些等位基因可能对SAT的复发起到推进或预防作用。有研究观察到该病人的TRAb随着复发次数的增加呈上升趋势,进一步发现其携带有与格雷夫斯病易感性增加相关的两个等位基因(HLA-B*41:01、HLA-A*01:01),而与之同源的另外两人却携带有保护性等位基因HLA-DRB1*15:01和-B*07,因此认为HLA-DRB1*15:01和/或-B*07:02的同时出现,与HLA-A*01:01和-B*41:01的缺失一起,似乎是预防SAT复发的关键因素^[23]。Yamamoto等^[28]研究发现HLA-A*26、-B*35和-C*3三个等位基因同时存在时,似乎会导致10年后SAT的复发。但因为HLA-B*35和-C*3这两个等位基因在其研究的其他SAT病人中也可以观察到,因此该研究认为HLA-A26可能在10年后SAT的复发中起决定性作用^[28]。但是至今尚无研究证实某个特定等位基因的出现引起SAT复发,因此推测HLA-A*26、-B*35和-C*3三个等位基因的同时存在可能增加复发,但HLA-A*26这一等位基因的作用还需要现在及未来临床和科研中大量的数据、研究来说明。而甲状腺滤泡损伤导致甲状腺毒症增加以及AITD的存在可能是SAT不复发的预测因素,那么一些与AITD相关的HLA等位基因的存在是否可能对SAT起保护作用,仍需进一步探讨。

4 治疗因素

对于SAT治疗,美国甲状腺协会指南^[6]推荐根据症状的严重程度建议相关抗炎药,临床症状轻的,服用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID),无效或者有中至重度疼痛和/或有甲状腺中毒症状者,建议口服类固醇治疗,推荐40 mg/d的泼尼松龙(prednisolone, PSL)。

目前,有多项研究显示,这两类药物的选择与甲状腺不良临床转归有关^[4-5,11,21,29]。Vahab等^[21]对94例SAT病人随访发现,单独使用起始量40 mg泼尼松治疗SAT病人,永久性HPT的风险更高。但值得注意的是,该研究入选的病人病情差异性较大,包括轻度或中/重度SAT病例,所以不排除使用类固醇的SAT病人的疾病本身较重的可能性。Vahab等^[21]也这样认为。但另一项病例对照研究显示治疗药物的选择不影响1年后SAT病人永久性HPT的发生^[5]。与Vahab等^[21]的观点相左。近期Sencar等^[4]分别对91例SAT病人起始48 mg/d甲基强的松龙及57例SAT病人布洛芬治疗,结果显示仅用布洛芬的病人永久性HPT发生率22.8%,明显高于仅用

甲基强的松龙的6.6%。该研究的各组间的初始血沉和C反应蛋白的水平没有差异,各组间的平均用药时间也相近。对比Vahab等^[21]研究,该研究使用类固醇的人数更多,平均类固醇剂量更高。因此将永久性HPT风险增高的原因归于疾病的严重程度似乎过早,而药物的影响可能也存在。最近的两项研究支持上述观点,即类固醇可以降低永久性HPT的发病率^[11,29]。由此得出类固醇可能是防止永久性HPT的保护性因素。分析上述研究得出三种不同的结论,可能与类固醇用量、用法不同有关。支持这一观点的研究还有Cappelli等^[29]对22例初始口服25 mg PSL,持续10周,剂量每两周递减5 mg的SAT病人采用多元回归分析显示PSL治疗开始时间的延迟与永久性HPT的发生有关。另外,Görges等^[12]研究发现与累积剂量较低或未使用类固醇药物的病人相比,高累积剂量的PSL与永久性HPT高发病率相关,PSL总剂量超过4 g的病人日后发生永久性HPT的可能性更高。与上述观点相悖的是日本开展的一项糖皮质激素用量和用法的观察性研究,每日起始剂量15 mg的PSL,每2周逐渐减少5 mg,大约20%的病人需要延长治疗时间,比较更短或更长治疗的SAT病人,短暂和永久HPT发生率是相似的^[19]。这说明类固醇治疗时间的长短对HPT发生率影响不大。因此,类固醇治疗可能是永久性HPT的保护性因素,类固醇的高累积量及起始时间的延迟可能与永久性HPT的发生有关。

与此相反,有多项研究显示类固醇增加了SAT的复发率^[4,30-32]。SAT的发病机制由病毒诱发是目前普遍接受的观点,大剂量类固醇可能有利于病毒复制,从而导致SAT复发^[4,33]。由此可以理解高剂量的类固醇似乎更易导致疾病的复发,Hepsen等^[16]的研究结论支持这一观点,该研究结果显示复发病人的累积类固醇剂量和总治疗持续时间均高于未复发病病人。与此观点不同的是最近Duan等^[34]的一项随机对照试验,中/重度SAT病人先后使用30 mg/d泼尼松和400 mg/d塞来昔布各1周的短期方案,与30 mg泼尼松初始剂量的标准6周治疗,比较具有相似的疗效和复发率。进一步分析,两种治疗方案类固醇的累积量有明显差异,短期方案泼尼松累积剂量210 mg,长期方案735 mg。除了探讨SAT复发与类固醇的剂量外,还应该关注类固醇的用法。一项研究结果显示,在未复发组中,PSL逐渐减少至5 mg/d所需的平均时间为6~7周,而复发组为2~3周^[30]。该研究认为无论PSL的初始剂量如何,PSL减量至5 mg/d至少需要6周以上的时间有利于预防SAT复发^[30]。分析Duan等^[34]随机对照试验中短期和

长期方案对SAT复发没有差别的原因可能是短期方案中联合了塞来昔布。推测缩短类固醇的使用时间并不增加疾病的复发率与联合NSAID有关。赞同这一观点的是今年发表的一项研究表明,复发似乎更有可能发生在仅接受类固醇治疗的病人^[35]。且最近大量研究显示,小剂量类固醇与另一种NSAID的联合治疗可以极大改善SAT的症状及降低SAT的复发率^[19,36-38]。

5 总结

TPOAb阳性、高峰TSH被证实为永久性HPT的危险因素,对于甲状腺体积的缩小程度是否为永久性HPT的危险因素,说法不一,尚需进一步验证。类固醇治疗是防止永久性HPT的保护性因素,值得注意的是高累积量的类固醇,尤其总剂量超过4g可能产生相反作用。关于SAT复发,TSH、FT4与复发的关系尚需探讨,TPOAb升高极有可能是防止复发的一个非常重要的因素,HLA中的几个等位基因的共存决定一种疾病的临床进程,目前发现的有HLA-B*18:01和-B*35的同时存在增加了SAT复发风险。而HLA-DRB1*15:01和/或-B*×07:02的同时出现,与HLA-A*01:01和-B*41:01的缺失一起,似乎是预防SAT复发的关键因素。而一些与AITD相关的HLA等位基因的存在可能对SAT起保护作用,这需进一步研究证实。类固醇提高了SAT的复发率,而小剂量类固醇与另一种NSAID的联合使用有助于降低SAT的复发。

参考文献

- [1] BAHN CRS, 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.
- [2] STASIAK M, LEWIŃSKI A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(4):1027-1039.
- [3] SCAPPATICCIO L, PITOIA F, ESPOSITO K, et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(4):803-815.
- [4] SENCAR ME, CALAPKULU M, SAKIZ D, et al. An evaluation of the results of the steroid and non-steroidal anti-inflammatory drug treatments in subacute thyroiditis in relation to persistent hypothyroidism and recurrence[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1):16899.
- [5] SAKLAMAZ A. Is there a drug effect on the development of permanent hypothyroidism in subacute thyroiditis?[J]. *Acta Endocrinologica: The International Journal of The Romanian Society of Endocrinology*, 2017, 13(1):119-123.
- [6] 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.
- [7] DING X, ZHAO Y, ZHU CY, et al. The association between sub-clinical hypothyroidism and metabolic syndrome: an update meta-analysis of observational studies [J]. *Endocr J*, 2021, 68 (9) : 1043-1056.
- [8] 江雪莲, 汪承武, 吴淑兰, 等. 轻度亚临床甲状腺功能减退对2型糖尿病患者颈动脉内膜厚度的影响[J]. *安徽医药*, 2017, 21(9):1613-1615.
- [9] 范跃星, 冯杰, 张锦, 等. 多层螺旋CT测量成人正常甲状腺体积102例[J]. *武警医学*, 2016, 27(5):499-501.
- [10] SCHENKE S, KLETT R, BRAUN S, et al. Thyroiditis de quervain. are there predictive factors for long-term hormone-replacement? [J]. *Nuklearmedizin*, 2013, 52(4):137-140.
- [11] ZHAO N, WANG S, CUI XJ, et al. Two-years prospective follow-up study of subacute thyroiditis [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 28(11):47.
- [12] GÖRGES J, ULRICH J, KECK C, et al. Long-term outcome of subacute thyroiditis [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128 (11): 703-708.
- [13] SENCAR ME, CALAPKULU M, SAKIZ D, et al. The contribution of ultrasonographic findings to the prognosis of subacute thyroiditis [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, 64(3): 306-311.
- [14] BENBASSAT CA, OLCHOVSKY D, TSVETOV G, et al. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005 [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(8): 631-635.
- [15] CHOI JA, KIM YH, SHIN DH, et al. Subacute thyroiditis and painless thyroiditis: clinical characteristics of 221 patients diagnosed between 2009 and 2015 [J]. *International Journal of Thyroidology*, 2016, 9(2):145.
- [16] HEPSEN S, AKHANLI P, SENCAR ME, et al. The evaluation of low- and high-dose steroid treatments in subacute thyroiditis: a retrospective observational study [J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(6): 594-600.
- [17] CALAPKULU M, SENCAR ME, SAKIZ D, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients [J]. *Endocrine*, 2020, 68(1): 138-143.
- [18] STASIAK M, TYMONIUK B, STASIAK B, et al. The risk of recurrence of subacute thyroiditis is hla-dependent [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1089. DOI: 10.3390/ijms20051089.
- [19] KUBOTA S, NISHIHARA E, KUDO T, et al. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in japan [J]. *Thyroid*, 2013, 23 (3) : 269-272.
- [20] NISHIHARA E, AMINO N, KUDO T, et al. Moderate frequency of anti-thyroglobulin antibodies in the early phase of subacute thyroiditis [J]. *European Thyroid Journal*, 2019, 8(5): 268-272.
- [21] VAHAB F, ANISZEWSKI JP, EGHBALI F, et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: olmsted county, minnesota, study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 88(5): 2100-2105.
- [22] HALLENGREN B, PLANCK T, ÅSMAN P, et al. Presence of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in a patient with subacute thyroiditis followed by hypothyroidism and later graves' disease with ophthalmopathy: a case report [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(3):197-200.
- [23] STASIAK M, LEWIŃSKI A. Strong correlation between hla and clinical course of subacute thyroiditis-a report of the three siblings [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11):1282.
- [24] STASIAK M, MICHALAK R, STASIAK B, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be-current state based on 15 years own material [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2019, 39(7):489-495.
- [25] 樊甦, 马骁, 潘芹芹, 等. 易感基因 HLA-B*35 及其亚型在中国大陆的分布 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40 (2):210-216.
- [26] STASIAK M, TYMONIUK B, MICHALAK R, et al. Subacute thyroiditis is associated with hla-b*18:01, -drb1*01 and -c*04:01-the significance of the new molecular background [J]. *Journal Of Clinical Medicine*, 2020, 9(2):534.
- [27] STASIAK M, TYMONIUK B, ADAMCZEWSKI Z, et al. Sonographic pattern of subacute thyroiditis is HLA-dependent [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:3.
- [28] YAMAMOTO M, SAITO S, SAKURADA T, et al. Recurrence of subacute thyroiditis over 10 years after the first attack in three cases [J]. *Endocrinol Jpn*, 1988, 35(6):833-839.
- [29] CAPPELLI C, PIROLA I, GANDOSSI E, et al. Ultrasound findings of subacute thyroiditis: a single institution retrospective review [J]. *Acta Radiol*, 2014, 55(4):429-433.
- [30] ARAO T, OKADA Y, TORIMOTO K, et al. Prednisolone dosing regimen for treatment of subacute thyroiditis [J]. *J Uoeh*, 2015 37 (2):103-110.
- [31] 吴疆. 不同停药方式糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎的临床疗效对比分析 [J]. *中外医疗*, 2018, 37(6):112-113, 116.
- [32] 罗朝阳, 文重远, 向朋月, 等. 小剂量糖皮质激素联合消炎痛治疗亚急性甲状腺炎的临床效果 [J]. *现代生物医学进展*. 2016, 16(31):6121-6123, 6117.
- [33] HE Q, SONG X, HUANG Y, HUANG W, et al. Dexamethasone stimulates hepatitis b virus (hbv) replication through autophagy [J]. *Med Sci Monit*, 2018 24(4):4617-4624.
- [34] DUAN L, FENG X, ZHANG R, et al. Short-term versus 6-week prednisone in the treatment of subacute thyroiditis: a randomized controlled trial [J]. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2020, 26 (8):900-908.
- [35] TANG CJ, DONG YT, LU L, et al. C-reactive protein and thyroid-stimulating hormone levels as risk factors for hypothyroidism in patients with subacute thyroiditis [J]. *Endocrine Connections*, 2021, 10(8):965-972.
- [36] 赵勇, 谢敏, 陈继东, 等. 中西医结合治疗亚急性甲状腺炎疗效 Meta 分析 [J]. *亚太传统医药*, 2019; 15(2):174-177.
- [37] 高轩, 王丽岳, 李洪林. 等. 中西医结合内服外敷法治疗亚急性甲状腺炎的回溯性研究 [J]. *世界中医药*, 2018.13 (2) : 344-347.
- [38] 何晓娟. 联合用药治疗亚急性甲状腺炎临床疗效分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(16):10-12.

(收稿日期:2021-08-23, 修回日期:2021-10-01)