

## ·指南解读·

解读美国甲状腺协会和临床内分泌医师协会 2011 年  
甲亢诊治指南

孟召伟 谭建

【摘要】最近,美国甲状腺协会和临床内分泌医师协会联合发表了甲亢诊治指南,总共提出了100项指南性的参考建议。该指南系统介绍了甲亢的诊断和治疗,重点强调了<sup>131</sup>I治疗、抗甲状腺药物治疗和手术治疗的适应证、禁忌证、治疗准备、治疗方法和随诊策略,并详细介绍了儿童甲亢、妊娠期甲亢、甲亢突眼和一些少见甲亢的诊治原则。

【关键词】甲状腺功能亢进症;碘放射性同位素;放射疗法;抗甲状腺药;甲状腺切除术;医疗准则

Reading and analysis on management guidelines for hyperthyroidism published in 2011 by American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists MENG Zhao-wei, TAN Jian. Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China Corresponding author: TAN Jian, Email: tanpost@163.com

【Abstract】Recently, the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists published "Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists", and created 100 evidence-based recommendations. The guideline systematically introduced the diagnoses and therapies of hyperthyroidism, emphasizing the indications, contraindications, preparations, methodologies and follow-up strategies. The guideline also provided detailed management principles for hyperthyroidism in children and pregnancy, Graves' ophthalmopathy and some unusual causes of hyperthyroidism.

【Key words】Hyperthyroidism; Iodine radioisotopes; Radiotherapy; Antithyroid agents; Thyroidectomy; Pactice guideline

近期,美国甲状腺协会(American Thyroid Association)和美国临床内分泌医师协会(American Association of Clinical Endocrinologists)成立了由13位专家组成的协作组,在对2010年6月前所有相关文献研究和总结的基础上,专家小组通过对所有问题的讨论,达成了共识,形成了针对甲状腺功能亢进症(甲亢)诊治23个议题的100条指南性建议,在2011年6月发表于“Thyroid”杂志上<sup>[1]</sup>。指南性建议分为2个等级,分别是:1级(有确凿证据表明必须或不能采取的诊治方法)和2级(在某些情况下推荐采取或不推荐采取的诊治方法)。此外,每

条指南性建议的循证学依据按照从高到低又分为3级,分别标记为+++、++0和+00。现对该指南作解读如下。

## 1 相关背景和名词解释

甲状腺毒症(thyrotoxicosis)指甲状腺激素过高导致的临床综合征,是个最宽泛的术语。甲亢(hyperthyroidism)指甲状腺激素合成和分泌增高导致的疾病。亚临床甲亢(subclinical hyperthyroidism)指促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平低于正常而三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T<sub>3</sub>)和甲状腺素(thyroxine, T<sub>4</sub>)均在正常范围。在美国,甲亢最常见的病因是Graves病;但是对于老年患者,毒性多结节性甲状腺肿是甲亢最常见的病因;同时,毒性多结节性甲状腺肿也是碘缺乏地区甲亢最常见的病因。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.04.001

基金项目:国家自然科学基金(30900376);天津市科委应用基础与前沿技术研究计划重点项目(10JCZDJC19000)

作者单位:300052,天津医科大学总医院核医学科

通信作者:谭建(Email: tanpost@163.com)

## 2 甲亢

指南的首条建议是,对于临床 Graves 病体征不明显患者,甲亢病因的诊断均必须进行甲状腺摄碘率测定,如果甲状腺有结节则必须做核医学的甲状腺静态显像(1级/++0)。用高锝酸进行甲状腺静态显像的机理是钠碘转运体可以摄取高锝酸,但是甲状腺不会对高锝酸进行有机化,因此比<sup>125</sup>I显像对人体的辐射剂量小很多。根据摄碘率的不同,甲亢的常见病因可以分为两组,详见表1。

血清学指标中,TSH对甲亢诊断有着最好的敏感性和特异性。对于较重的甲亢,TSH降低到无法检测的水平,同时T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>明显升高;对于较轻的甲亢,TSH多<0.01 mU/L,同时T<sub>3</sub>升高而T<sub>4</sub>正常,这种情况多是甲亢的初期阶段,也常被称作T<sub>3</sub>型甲状腺毒症(T<sub>3</sub>-toxicosis)。此外,需要明确所有甲亢患者的病史并做体格检查,需要评价甲状腺大小、是否有甲状腺触痛和结节感,有无心脏和神经肌肉功能的异常,是否出现外周水肿和胫前黏液水肿以及对突眼情况做详细的评价。

改善症状的治疗需要给予β受体阻滞剂,指南建议,对于静息状态心率大于90次/min或老年有心悸症状或并发有心血管病的患者,必须使用β受体阻滞剂(1级/++0);对于所有有心悸症状的甲亢患者,均推荐使用β受体阻滞剂(1级/++0)。可以选择的β受体阻滞剂包括普萘洛尔、阿替洛尔和美托洛尔等。

## 3 Graves 病

指南建议,典型 Graves 病的治疗方法可以选择<sup>131</sup>I治疗、抗甲状腺药物或手术(1级/++0)。在美国,<sup>131</sup>I治疗是首选;在欧洲和日本,抗甲状腺药

物和(或)手术是首选。三种方法的适应证、禁忌证和患者选择治疗方案的倾向性见表2。

### 3.1 Graves 病的<sup>131</sup>I治疗

<sup>131</sup>I治疗是可以治愈 Graves 病的一种方法,治疗后出现甲减是<sup>131</sup>I治疗的目的,此时甲亢才算彻底治愈。固定剂量法采用一次给予370~555 MBq(1 mCi=37 MBq)的<sup>131</sup>I治疗是有效的方案,可以使多数 Graves 病患者治愈并出现甲减(1级/++0)。其中,370 MBq的<sup>131</sup>I治疗1年后,69%患者会出现甲减;555 MBq的<sup>131</sup>I治疗半年后,75%患者会出现甲减。另一种是公式计算法,常用的是:<sup>131</sup>I剂量(MBq)=甲状腺质量×单位质量甲状腺<sup>131</sup>I剂量/24 h摄碘率(%)。此公式中,单位质量甲状腺<sup>131</sup>I剂量的差异很大,从1.85 MBq/g到7.4 MBq/g的都有,此值越低则治疗成功率越低,目前认为,>5.55 MBq/g可以彻底治愈甲亢。此外,还有利用吸收剂量(单位为Gy)的公式,这样的公式需要知道甲状腺有效摄碘率,在美国此方法很少采用。

<sup>131</sup>I治疗前,症状明显或游离T<sub>4</sub>升高2~3倍以上者,需要使用β受体阻滞剂来改善病情(1级/++0),对于这些患者还可以使用抗甲状腺药物控制病情(2级/++0),此外,任何合并症都应该控制到稳定状态(1级/++0)。如果使用抗甲状腺药物(甲巯咪唑)控制病情,需要停用甲巯咪唑3~5 d后行<sup>131</sup>I治疗,而<sup>131</sup>I治疗3~7 d后可以继续使用甲巯咪唑,待甲状腺功能正常后4~6周逐渐减量和停用甲巯咪唑。对于处于妊娠年龄段的女性,必须进行妊娠检测,只有得到阴性结果才可以进行<sup>131</sup>I治疗(1级/++0)。

<sup>131</sup>I治疗后4~8周会出现明显的疗效,大多数甲减的出现是在<sup>131</sup>I治疗后2~6个月。因此,<sup>131</sup>I治疗后每1~2个月随诊一次,每次必须测定游离T<sub>4</sub>和总T<sub>3</sub>。若甲亢持续,每4~6周随诊一次;若出

表1 甲亢的常见病因

摄碘率高或正常	摄碘率低或接近本底水平
Graves 病	无痛性甲状腺炎(寂静甲状腺炎)
毒性甲状腺腺瘤或毒性多结节性甲状腺肿	亚急性甲状腺炎
滋养层细胞病(trophoblastic disease)	胺碘酮诱发的甲状腺炎(2型)
垂体 TSH 分泌腺瘤造成的继发甲亢	医源性甲状腺毒症(使用造影剂后)
甲状腺激素不敏感综合征(T <sub>3</sub> 受体突变)	不当服用甲状腺激素造成的甲状腺毒症
	卵巢甲状腺肿样瘤
	急性甲状腺炎
	巨大或广泛甲状腺滤泡癌转移灶造成的甲状腺毒症

表2 Graves病的治疗方法

<sup>131</sup> I 治疗	抗甲状腺药物	手术
<b>适应证</b> 计划半年后妊娠的女性,老年患者,合并症多手术风险高,有甲状腺手术既往史,有颈部外放疗既往史,外科手术医生缺乏经验,有抗甲状腺药物使用禁忌或不良反应	有缓解倾向的患者(女性、病情轻微、甲状腺体积小、促甲状腺激素受体抗体阴性或滴度低),老年患者合并症多手术风险高,有甲状腺手术既往史,有颈部外放疗既往史,外科手术医生缺乏经验,有中度或重度突眼	甲状腺大(≥80 g)或有压迫症状,甲状腺摄碘率低,诊断或怀疑甲状腺癌,较大的无功能结节、冷结节或低功能结节,同时合并有甲状旁腺功能亢进,计划半年内妊娠的女性,有中度或重度突眼
<b>禁忌证</b> 妊娠,哺乳,同时合并甲状腺癌或怀疑甲状腺癌,无法执行辐射安全指南规定,计划半年内妊娠的女性	出现抗甲状腺药物不良反应	合并症较重、无法手术(如合并有肺心病和晚期肿瘤等),妊娠是相对禁忌(如必须,可以在妊娠中期进行手术治疗)
<b>患者倾向性</b> 希望彻底治愈甲亢,不希望手术或避免出现抗甲状腺药物不良反应,能接受 <sup>131</sup> I治疗后出现甲减状态的长期替代治疗,能接受甲亢突眼有可能进一步加重	希望甲亢缓解但不接受 <sup>131</sup> I治疗后出现甲减状态的长期替代治疗,不希望受到 <sup>131</sup> I的辐射,不接受手术,可以接受抗甲状腺药物的不良反应	希望较快而又彻底控制甲亢,不希望受到 <sup>131</sup> I的辐射,避免出现抗甲状腺药物不良反应,可以接受手术可能出现的风险

现甲减,应根据游离 $T_4$ 的情况调整优甲乐剂量,调整到甲状腺功能正常后,每年测定甲状腺功能一次。应该避免出现明显的持续甲减状态,尤其对于有活动期突眼的患者。

若Graves病<sup>131</sup>I治疗后甲亢病情好转但未愈,6个月后可以重复治疗;若3个月内病情无明显缓解,可以在3个月时重复治疗(2级/+00)。对于极少数<sup>131</sup>I治疗无效的患者,可以采取手术治疗。

### 3.2 Graves病的药物治疗

抗甲状腺药物的主要作用是降低甲状腺激素的合成,并有一定抑制免疫紊乱的功能,可以有效控制甲亢。应用抗甲状腺药物使甲状腺功能达到正常后,再使用维持剂量,等待甲亢病情自行缓解后即可停药。但是,抗甲状腺药物不能彻底治愈甲亢。

抗甲状腺药物首选甲巯咪唑,但妊娠早期、甲亢危象以及对该药物过敏时不可用甲巯咪唑(1级/++0)。甲巯咪唑的初始剂量是10~20 mg/d,逐渐过渡到维持量5~10 mg/d,该药每日1次顿服。丙硫氧嘧啶的初始剂量是50~150 mg,3次/d,逐渐过渡到维持剂量50 mg,2次/d或3次/d,该药半衰期短,故每日2~3次服用。抗甲状腺药物治疗后第一次随诊时间是4周,之后每4~8周随诊一次,待甲状腺功能正常后每2~3个月随诊一次,

随诊时游离 $T_4$ 水平的测定对调整药物剂量的意义最大。抗甲状腺药物治疗疗程一般为12~18月,如果从初始剂量过渡到维持剂量,甲亢无反复或未加重,TSH水平亦恢复正常,可以考虑停药(1级/+++)。推荐在停药前查促甲状腺激素受体抗体(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb),该抗体阴性提示甲亢缓解,复发概率低(2级/+00)。若甲亢药物治疗满足疗程而停药后甲亢反复,应该行<sup>131</sup>I治疗或手术治疗(2级/+00)。在美国,药物治疗后有20%~30%的患者不会复发,虽然有荟萃分析证明超过18月的治疗不会升高这个概率,但是欧洲的研究发现,5~6年的药物治疗后有50%~60%的患者不会复发。此外,还有研究表明,病情轻、甲状腺小和TRAb阴性者,药物治疗后50%以上的患者不会复发。

指南强调了抗甲状腺药物的不良反应,主要是白细胞减少症、肝损害和过敏,一旦出现较重的不良反应,应该立即停药。常见的不良反应症状还有皮疹、黄疸、无胆色粪、茶色尿、关节痛、腹痛、恶心、呕吐、严重疲惫、发热和咽炎等(1级/+00),但是很多情况下并没有太明显的临床症状。因此,指南建议所有选择抗甲状腺药物治疗的甲亢患者,在治疗前应查基础状态血常规(包括细胞分类)和肝功能(包括转氨酶和胆红素)(2级/+00)。应用甲硫

咪唑时除了上述不良反应外,妊娠早期服用此药可能导致新生儿鼻后孔闭锁或食管闭锁,因此妊娠早期不首选此药。应用丙硫氧嘧啶除了会使 1/3 患者出现转氨酶升高,还可导致致死性暴发性肝坏死(已报道 32 例,其中 22 例成人、10 例儿童),美国食品药品监督管理局已经由此对丙硫氧嘧啶的使用发出了警告。因此,目前用于甲亢治疗的首选药物是甲巯咪唑。

虽然随诊时监测血常规和肝功能可以早期发现异常,但是很多情况下无助于预测粒细胞缺乏或暴发性肝损害,因此,专家组对于血常规和肝功能的随诊提出了如下 2 条建议:①对于发热和出现咽炎的患者必须查血常规(1 级 /+00);②服用丙硫氧嘧啶的患者出现皮疹、黄疸、无胆色粪、茶色尿、关节痛、腹痛、厌食、恶心和严重疲惫时,必须查肝功能(1 级 /+00)。另外,若仅出现皮疹,可以尝试使用抗组胺药物,若皮疹持续,应停用抗甲状腺药物,改行  $^{131}\text{I}$  治疗或手术治疗(1 级 /+00)。

### 3.3 Graves 病的手术治疗

为避免手术应激而加重甲亢,手术前应该使用甲巯咪唑将甲状腺功能控制到正常范围,并使用复方碘化钾液进行术前准备(7~10 滴,3 次 /d,术前使用 10 d)(1 级 /+00)。对于某些急症的特殊情况,无法将甲状腺功能控制到正常范围,可以仅使用复方碘化钾液和  $\beta$  受体阻滞剂做术前准备(1 级 /+00)。应该选择的术式是双叶甲状腺全切或次全切(1 级 /++0)。手术前停用甲巯咪唑,而  $\beta$  受体阻滞剂应该使用到手术后再停用(1 级 /+00)。术后出现甲减时应该给予左旋  $\text{T}_4$ ( $1.7 \mu\text{g/kg}$ ),每 6~8 周检测一次 TSH 水平,用以调整药物剂量(1 级 /+00)。手术的风险有甲状旁腺功能减退、喉上神经或喉返神经损伤以及出血等,因此,建议监测血钙和甲状旁腺激

素水平,若出现甲状旁腺功能减退,应给予钙剂和维生素 D(2 级 /+00)。

## 4 Graves 病合并甲状腺结节、毒性多结节性甲状腺肿和功能自主性甲状腺腺瘤

Graves 病合并甲状腺癌的发生率为 2%,若发现 Graves 病合并甲状腺单发结节,应根据美国甲状腺协会 2009 年“甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南”进行评价<sup>[2-3]</sup>,对于直径 1 cm 以上的结节,应行甲状腺静态显像,若是冷结节或凉结节,应该做细针穿刺活检,如果诊断为甲状腺癌或怀疑甲状腺癌,应该使用抗甲状腺药物将甲状腺功能控制到正常范围后进行手术治疗(1 级 /+00)。

对于毒性多结节性甲状腺肿或功能自主性甲状腺腺瘤,指南推荐使用  $^{131}\text{I}$  治疗或手术治疗(2 级 /++0),而不推荐使用抗甲状腺药物治疗(2 级 /+00),两种治疗方法的适应证、禁忌证和患者选择治疗方案的倾向性见表 3。

### 4.1 毒性多结节性甲状腺肿和功能自主性甲状腺腺瘤的 $^{131}\text{I}$ 治疗

相对于单纯 Graves 病,给予毒性多结节性甲状腺肿和功能自主性甲状腺腺瘤的  $^{131}\text{I}$  剂量应该较大些。若采用固定剂量法,毒性多结节性甲状腺肿一次性给予 1110 MBq 的  $^{131}\text{I}$ 、功能自主性甲状腺腺瘤一次性给予 370~740 MBq 的  $^{131}\text{I}$  治疗均是有效的方案;若采用公式计算法, $^{131}\text{I}$  剂量(MBq)=甲状腺质量 $\times$ 单位质量甲状腺  $^{131}\text{I}$  剂量 /24 h 摄碘率,单位质量甲状腺  $^{131}\text{I}$  剂量应该在 5.55 MBq/g 至 7.4 MBq/g 之间(1 级 /++0)。 $^{131}\text{I}$  治疗前,需要使用  $\beta$  受体阻滞剂来控制病情,尤其对于老年、有心血管系统并发症的患者(1 级 /+00),此外,对这些患者可以推荐使用抗甲状腺药物控制病情(2 级 /+00)。

表 3 毒性多结节性甲状腺肿和功能自主性甲状腺腺瘤治疗的适应证和禁忌证

$^{131}\text{I}$ 治疗	手术治疗
适应证	
老年,有合并症,有颈部手术既往史,甲状腺小,甲状腺摄碘率不低,外科手术医生缺乏经验	有压迫症状,怀疑同时合并甲状腺癌,同时合并有甲状旁腺功能亢进,甲状腺大( $\geq 80 \text{ g}$ ),胸骨后甲状腺,甲状腺摄碘率低,尽快纠正甲状腺毒症
禁忌证	
妊娠,哺乳,同时合并甲状腺癌,无法执行辐射安全指南规定,计划半年内妊娠的女性	合并症较重、无法手术(如合并有肺心病和晚期肿瘤等),妊娠是相对禁忌证(如必须在妊娠期进行手术治疗,可以在妊娠中期进行)
患者倾向性	
患者不希望手术,避免出现手术或麻醉合并症	希望较快而又彻底控制甲亢,不希望受到 $^{131}\text{I}$ 的辐射

对于毒性多结节性甲状腺肿,如果甲状腺静态显像证实存在无功能的结节,可疑的结节必须依照美国甲状腺协会2009年“甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南”进行评价(1级/++0)<sup>[2-3]</sup>。<sup>131</sup>I治疗后每1~2个月随诊一次,每次必须测定游离T<sub>4</sub>、总T<sub>3</sub>和TSH,甲状腺功能正常后每年随诊一次(1级/+00)。若Graves病<sup>131</sup>I治疗后甲亢病情好转但未愈,6个月后可以重复治疗(2级/+00)。

#### 4.2 毒性多结节性甲状腺肿和功能自主性甲状腺腺瘤的手术治疗

为避免手术应激而加重病情,手术前应该使用甲巯咪唑将甲状腺功能控制到正常范围,可以联合使用β受体阻滞剂,但是没有必要使用复方碘化钾液(1级/+00)。对于毒性多结节性甲状腺肿,应该选择的术式是双叶甲状腺全切或次全切(1级/++0)。对于功能自主性甲状腺腺瘤,应该选择的术式是单叶甲状腺切除,如果功能自主性甲状腺腺瘤位于峡部,应该选择的术式是甲状腺峡部切除(1级/++0)。

手术前应停用甲巯咪唑,而β受体阻滞剂应该使用到手术后再停用(1级/+00)。毒性多结节性甲状腺肿术后出现甲减时,应给予优甲乐(1.7 μg/kg),每1~2个月测定一次TSH,以调整药物剂量(1级/+00)。功能自主性甲状腺腺瘤术后4~6周需查TSH和游离T<sub>4</sub>水平,若出现甲减或TSH水平持续升高,应该给予优甲乐(1级/+00)。手术的另一个风险是甲状旁腺功能减退,因此,建议监测血钙和甲状旁腺激素水平,若出现甲状旁腺功能减退,给予钙剂和骨化三醇(2级/+00)。若手术后甲亢好转但未愈或者甲亢复发,则应该行<sup>131</sup>I治疗(2级/+00)。

### 5 儿童 Graves 病

指南建议,儿童Graves病的治疗方法可以选择抗甲状腺药物、<sup>131</sup>I治疗或手术。抗甲状腺药物治疗是首选;年龄仍是<sup>131</sup>I治疗的一个重要参考指标:年龄小于5岁的儿童避免<sup>131</sup>I治疗,5~10岁者<sup>131</sup>I治疗剂量小于370 MBq,大于10岁者单位质量甲状腺<sup>131</sup>I剂量可以大于5.55 MBq/g;年龄太小而无法<sup>131</sup>I治疗者,可以请有经验的外科医生行手术治疗(1级/++0)。

#### 5.1 儿童 Graves 病的抗甲状腺药物治疗

儿童Graves病的药物治疗只能选择甲巯咪唑(1级/++0),因为丙硫氧嘧啶会导致致死性暴发性

肝坏死。甲巯咪唑剂量一般在0.1~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,按照年龄选择如下:新生儿给予1.25 mg/d,1~5岁给予2.5~5.0 mg/d,5~10岁给予5~10 mg/d,10~18岁给予10~20 mg/d。治疗的疗程是1~2年(1级/++0)。药物治疗后,甲状腺功能维持正常水平一年以上的缓解率为20%~30%。指南强调了抗甲状腺药物不良反应的发生率在6%~35%,一旦患儿出现皮疹、黄疸、无胆色粪、茶色尿、关节痛、腹痛、恶心、呕吐、严重疲惫、发热和咽炎等应立即就诊,若明确为药物不良反应应该立即停药(1级/+00)。因此指南建议,所有选择抗甲状腺药物治疗的甲亢患者,在治疗前查基础状态血常规(包括细胞分类)和肝功能(包括转氨酶、胆红素和碱性磷酸酶)(2级/+00);对于药物过敏或出现药物不良反应的情况,应该行<sup>131</sup>I治疗或手术治疗(1级/+00);对于药物治疗后甲亢复发或药物不能控制甲亢病情的患者,应该行<sup>131</sup>I治疗或手术治疗(1级/+00)。

#### 5.2 儿童 Graves 病的 <sup>131</sup>I 治疗

<sup>131</sup>I治疗的目标是甲减,用以彻底纠正甲亢(1级/++0)。因此,指南建议,给予的<sup>131</sup>I剂量应该大于5.55 MBq/g,此时甲减的发生率为95%,若采用固定剂量法给予,可以选择555 MBq。对于总T<sub>4</sub>高于260 nmol/L或游离T<sub>4</sub>高于60 pmol/L的患儿,在<sup>131</sup>I治疗前建议使用甲巯咪唑和β受体阻滞剂来改善病情(2级/+00)。

关于<sup>131</sup>I治疗儿童Graves病的不良反应,有一个考虑因素就是如果不能达到明显甲减,而只是纠正到甲状腺功能正常,所剩下的甲状腺组织受到<sup>131</sup>I辐射后理论上会增加甲状腺肿瘤的发生率,但是,有好几项大规模的前瞻性研究却没有发现儿童Graves病经<sup>131</sup>I治疗后包括甲状腺癌在内的恶性肿瘤发生率升高。

#### 5.3 儿童 Graves 病的手术治疗

手术治疗是确实有效的,尤其对小于5岁而必须接受治疗、甲状腺大或对<sup>131</sup>I治疗不敏感的甲亢患儿。手术前应该使用甲巯咪唑和复方碘化钾液将甲亢控制好(1级/++0)。手术应选择的术式为双叶甲状腺全切或次全切(1级/++0)。

### 6 妊娠 Graves 病和产后甲状腺炎

妊娠过程会伴随甲状腺功能的生理性波动,孕妇产生的人绒毛膜促性腺激素会刺激甲状腺激素水

平增高、TSH 水平受到抑制而降低,同时甲状腺结合球蛋白的水平也会在妊娠过程中发生变化。指南指出,总  $T_3$  和总  $T_4$  水平在妊娠早期即升高,于妊娠的前 1/3 阶段结束时达到峰值,并维持在较高水平,此时的正常参考值范围约为未妊娠女性的 1.5 倍,而游离  $T_3$  和游离  $T_4$  水平也应该根据不同孕期、不同实验方法和条件进行设定(1 级 /+00)。一过性的 TSH 水平降低很可能是人绒毛膜促性腺激素作用的结果,亦被称作“妊娠期甲亢(gestational hyperthyroidism)”,此时常常伴有妊娠呕吐。“妊娠期甲亢”不可以使用抗甲状腺药物治疗,应该每 3~4 周复查甲状腺功能,监测病情变化(1 级 /+00)。另外,妊娠前服用抗甲状腺药物而已使病情得到缓解的孕妇,在妊娠过程中甲亢复发的可能性低,而产后则可能性高。若妊娠 Graves 病诊断不能确定,应该进行 TRAb 水平测定(1 级 /+00)。对于妊娠 Graves 病者以及妊娠前曾行  $^{131}\text{I}$  治疗或手术治疗的 Graves 病者,应该在妊娠 22~26 周测定 TRAb 水平;或者在妊娠初期测定 TRAb 水平,如果升高,在妊娠 22~26 周再次测定。这主要是因为 TRAb 可以通过胎盘刺激胎儿甲状腺。如果 TRAb 水平过高,则必须对将来的新生儿做密切随访(1 级 /+00)。

### 6.1 妊娠 Graves 病的抗甲状腺药物治疗

一旦妊娠 Graves 病诊断明确而孕妇仍坚持继续妊娠时,必须进行治疗。在妊娠周期的前 1/3 阶段应该使用丙硫氧嘧啶,妊娠周期的中后 2/3 阶段应该使用甲巯咪唑(1 级 /+00)。其主要原因是,甲巯咪唑可能造成胎儿皮肤发育不全以及内鼻孔或食管闭锁,因此不可以在妊娠周期的前 1/3 阶段使用;而丙硫氧嘧啶可能会造成致死性暴发性肝坏死,因此美国食品药品监督管理局只允许在妊娠周期的前 1/3 阶段使用该药。丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑相互更换的对应药物剂量是 20:1~30:1。妊娠 Graves 病患者服药后每个月随诊一次,要求总  $T_3$ 、总  $T_4$ 、游离  $T_3$  和游离  $T_4$  水平控制在轻微高于未妊娠人群正常上限,而 TSH 水平低于正常即可,根据复查甲状腺功能的的结果调整用药剂量,维持量阶段不可以使用抗甲状腺药物联合优甲乐的治疗方案(1 级 /+00)。

### 6.2 妊娠 Graves 病的手术治疗

若选择手术治疗,则应该在妊娠周期的中间 1/3 阶段进行,因为在妊娠周期的前 1/3 阶段手术

可导致流产概率增高、麻醉药物致畸的可能性高,而后 1/3 阶段手术导致早产的概率增高(1 级 /+00)。术前准备可以使用复方碘化钾液、抗甲状腺药物和  $\beta$  受体阻滞剂。

### 6.3 产后甲状腺炎

在美国,产后甲状腺炎的发生率为 10%。典型的产后甲状腺炎的三阶段病程分别是:在产后 1~6 个月为甲状腺毒症期,紧随其后的是甲状腺功能降低期,最后在产后 9~12 个月是甲状腺功能逐渐恢复正常。但是,只有 25% 的患者有典型的三阶段病程,43% 没有甲状腺毒症期,32% 没有甲状腺功能降低期。在妊娠的前 1/3 阶段,甲状腺过氧化物酶抗体阳性者发生产后甲状腺炎的危险度是甲状腺过氧化物酶抗体阴性者的 27 倍。因此,对于产后的女性,若出现甲状腺毒症,则必须对产后甲状腺炎和 Graves 病进行鉴别(1 级 /+00)。一般,Graves 病高代谢症状更为明显,若 TRAb 阳性或有眼病则可以诊断 Graves 病。若需要行甲状腺摄碘能力的测定,则应该用  $^{123}\text{I}$  或高锝酸甲状腺静态显像来替代  $^{131}\text{I}$ 。

产后甲状腺炎的治疗主要是对症处理,对于甲状腺毒症期可以使用  $\beta$  受体阻滞剂,对于甲状腺功能降低期可以使用优甲乐(1 级 /+00)。

## 7 Graves 眼病的治疗

### 7.1 Graves 眼病的诊断和评价

约有 50% 的 Graves 病患者会发生 Graves 眼病,其中有 5% 是重型眼病。Graves 眼病的临床活动度依照 Clinical Activity Score(CAS)标准进行评价(表 4),其严重程度依照 European Group on Graves' Orbitopathy(EOGO)标准进行评价(表 5),美国 Graves 眼病患者生活质量评价量表也很快将发表。较重的 Graves 眼病严重影响患者生活质量,目前多数学者认可的危险因素包括  $^{131}\text{I}$  治疗、吸烟、治疗前总  $T_3$  高( $\geq 3.25 \mu\text{g/L}$  或  $\geq 5 \text{ nmol/L}$ )、治疗前 TRAb 水平高(甲状腺刺激免疫球蛋白  $> 8.8 \text{ IU/L}$ )以及  $^{131}\text{I}$  治疗后出现甲减。

### 7.2 Graves 眼病的治疗

目前,Graves 眼病仍然没有有效的治疗手段,因此,对于已经有眼病或有发展为眼病危险的 Graves 病患者必须尽快治愈甲亢,并维持甲状腺功能在正常水平(1 级 /+0)。吸烟是 Graves 眼病最

表4 Graves眼病临床活动度 CAS 标准

指标	任何一次 随诊计分	与前次随诊 比较计分
有眼球内部疼痛症状4周	1	
眼球活动时疼痛4周	1	
眼睑红	1	
结膜红	1	
眼睑水肿	1	
结膜水肿	1	
肉阜水肿	1	
眼球突出增加 $\geq 2$ mm		1
眼球活动范围(任意方向)缩小 $\geq 5$ 度		1
视觉敏感度下降 $\geq 1$ 行(Snellen表)		1

注:表中, CAS: Clinical Activity Score, CAS $\geq 3$ 则可以诊断为Graves眼病处于活动期。

重要的一个危险因素, 如果 Graves 病患者吸烟, 必须建议戒烟; 如果被动吸烟, 则建议患者必须脱离这种环境(1级 /++0)。对于不吸烟而且没有眼病的 Graves 病患者,  $^{131}\text{I}$  治疗(不联合使用肾上腺皮质激素)、甲巯咪唑治疗和手术均是可应用的治疗方法(1级 /++0), 对于这些患者, 预防性使用肾上腺皮质激素没有意义。对于临床处于轻度活动期而没有加重因素的 Graves 眼病患者,  $^{131}\text{I}$  治疗、甲巯咪唑治疗和手术均是可应用的治疗方法(1级 /++0), 但是在使用  $^{131}\text{I}$  治疗时推荐同时预防性使用肾上腺皮质激素(2级 /++0), 在  $^{131}\text{I}$  治疗后 1~3 d 开始使用泼尼松  $0.4 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 1 个月后逐渐减量, 再使用 2 个月后停药。对于临床处于轻度活动期而且吸烟或有加重因素的 Graves 眼病的患者, 若选择  $^{131}\text{I}$  治疗则必须同时使用肾上腺皮质激素(1级 /++0)。

对于临床处于中度或重度活动期, 或者已经出现视力受损的 Graves 病患者, 应该选择甲巯咪唑或手术治疗(1级 /+00)。对于有眼病的 Graves 病

患者或眼病不处于活动期者, 则  $^{131}\text{I}$  治疗(不联合使用肾上腺皮质激素)、甲巯咪唑治疗和手术均是可应用的治疗方法(2级 /++0)。

## 8 其他类型甲状腺毒症

### 8.1 亚临床甲亢的治疗

亚临床甲亢的发病率约为 1%, 常见的病因是 Graves 病、功能自主性甲状腺腺瘤以及各种甲状腺炎等。对于功能自主性甲状腺腺瘤, 甲状腺静态显像可以明确诊断, 应该做鉴别的是, 对于老年人, 当存在垂体-甲状腺轴的功能不全时, 可能发生 TSH 水平降低而游离  $\text{T}_4$  和总  $\text{T}_3$  仍正常的情况。此外, 3~6 个月后复查甲状腺功能是非常必要的, 因为亚临床甲亢会以每年递增 0.5%~1% 的速度发展为临床甲亢; 但是, 有些亚临床甲亢(尤其是 TSH 高于  $0.05 \text{ mU/L}$ )可以自行缓解。

亚临床甲亢的治疗目的是使患者的甲状腺功能和 TSH 均达到正常水平。亚临床甲亢的治疗指征是: 对于 TSH 持续  $<0.1 \text{ mU/L}$ , 年龄 $\geq 65$ 岁、绝经后女性(未服用雌激素或双膦酸盐)、有心脏病和骨质疏松危险因素、有甲亢高代谢症状者建议治疗(2级 /++0); 对于 TSH 持续 $\geq 0.1 \text{ mU/L}$ , 年龄 $\geq 65$ 岁、有心脏病危险因素、有甲亢高代谢症状者建议治疗(2级 /++0)。亚临床甲亢的治疗方案应该按照上述临床甲亢的治疗方案执行,  $^{131}\text{I}$  治疗对于大多数患者是适合的(1级 /++0)。 $\beta$ 受体阻滞剂可以有效控制亚临床甲亢的心血管系统症状。

### 8.2 甲亢危象的治疗

甲亢危象非常少见, 一般发生于突然停药和手术应激, 罕见于  $^{131}\text{I}$  治疗后。甲亢危象的诊断标准见表 6, 治疗上应联合使用  $\beta$ 受体阻滞剂、抗甲状腺药物、复方碘化钾液、肾上腺皮质激素、物理降温 and 药物降温、恢复血容量、呼吸支持和重症监护等(表 7)(1级 /+00)。

表5 Graves眼病严重程度 EOGOGO 标准

	上眼睑挛缩	周围软组织受累	眼球突出 *	复视	角膜暴露	视神经
轻度	$<2\text{mm}$	轻度受累	$<3\text{mm}$	一过性或无	无	正常
中度	$\geq 2\text{mm}$	中度受累	$\geq 3\text{mm}$	间断出现	轻度	正常
重度	$\geq 2\text{mm}$	重度受累	$\geq 3\text{mm}$	持续出现	轻度	正常
视力受损	-**	-	-	-	重度	受压迫

注:表中, EOGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy; \*: 眼球突出度正常上限: 美国白种人男性为  $19 \text{ mm}$ 、女性为  $21 \text{ mm}$ , 美国黑种人男性为  $23 \text{ mm}$ 、女性为  $24 \text{ mm}$ , 中国人为  $18.6 \text{ mm}$ ; \*\*: “-”表示任意水平。

表 6 甲亢危象的诊断标准

评价指标	计分
体温	
37.22 ~ 37.72℃	5
37.78 ~ 38.28℃	10
38.33 ~ 38.83℃	15
38.88 ~ 39.39℃	20
39.44 ~ 39.94℃	25
≥40℃	30
心率	
100 ~ 109 次/min	5
110 ~ 119 次/min	10
120 ~ 129 次/min	15
130 ~ 139 次/min	20
≥140 次/min	25
房颤	
无	0
有	10
充血心衰	
无	0
轻度	5
中度	10
重度	20
消化系统症状	
无	0
轻度(腹泻、腹痛、恶心、呕吐)	10
重度(黄疸)	20
神经系统症状	
无	0
轻度(精神激动)	10
中度(谵妄、精神病、重度昏睡)	20
重度(癫痫、昏迷)	30
加重病情的病史	
无	0
有	10

注：甲亢危象：总计分 >45；甲亢危象先兆：总计分 25 ~ 45；  
无甲亢危象：总计分 <25。

8.3 药物性甲亢的治疗

有很多药物可以影响甲状腺功能，引发甲亢，常见的机制有碘致甲亢、破坏性甲状腺炎和诱发 Graves 病等，常见的药物性甲亢和相关治疗方法见表 8。总的来说，对于较严重的碘致甲亢（又称 Jod-Basedow 现象）应该使用  $\beta$  受体阻滞剂或联合使用抗甲状腺药物治疗（1 级 /+00）。对于胺碘酮引发的甲亢，应该鉴别是碘致甲亢还是甲状腺炎（1 级 /+00），前者以抗甲状腺药物治疗为主，后者应该以肾上腺皮质激素治疗为主（1 级 /+00）；若无法鉴别是哪一种类型，可以联合使用抗甲状腺药物和抗炎药物（1 级 /+00）；对于上述治疗无效的胺碘酮所致甲状腺毒症，应该行手术治疗（1 级 /+00）。一般，使用胺碘酮前应查甲状腺功能，使用后 1 个月、3 个月以及每间隔 3 ~ 6 个月应该监测一次甲状腺功能变化（2 级 /+00）。对于细胞因子导致的甲亢，应根据甲亢的具体机制选择治疗方案（1 级 /+00）。

8.4 甲状腺炎的治疗

很多类型的甲状腺炎如产后甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、药物所致甲状腺炎、亚急性甲状腺炎、创伤性甲状腺炎和急性甲状腺炎等都可以表现为甲状腺毒症，但是这些甲状腺炎在甲状腺毒症期的摄碘率均是明显减低的。

亚急性甲状腺炎有发热和甲状腺疼痛的症状。甲状腺疼痛可以持续数周，呈局灶性或累及整个甲状腺，有时疼痛可以放射至耳、下颌骨和喉部，触诊甲状腺肿大、质地韧、且触痛明显，查血甲状腺功能升高、红细胞沉降率加快、C 反应蛋白增高，摄碘率明显降低，超声所见为弥漫性回声不均匀或回声减低。

对于临床症状轻微的亚急性甲状腺炎，应该首先使用  $\beta$  受体阻滞剂和非甾体抗炎药；对于上述治疗数日无效或临床症状明显的亚急性甲状腺炎，应该使用肾上腺皮质激素（1 级 /+00），使用泼尼松

表 7 甲亢危象的治疗

药物	剂量	机制
丙硫氧嘧啶	首剂 500~1000 mg，之后 250 mg/4 h	抑制甲状腺激素合成，抑制 $T_4$ 向 $T_3$ 转换
甲巯咪唑	60~80 mg/d	抑制甲状腺激素合成，抑制 $T_4$ 向 $T_3$ 转换
普萘洛尔	60 ~ 80 mg/4 h	可以抑制 $T_4$ 向 $T_3$ 转换，心衰时慎用，可用艾司洛尔（超短效 $\beta$ 受体阻滞药）替代此药
复方碘化钾液	5 滴（0.25 ml 或 250 mg）/6 h	抗甲状腺药物使用 1 h 后用此药，抑制甲状腺激素合成和释放
氢化可的松	静脉首剂 300 mg，之后 100 mg/8 h	抑制 $T_4$ 向 $T_3$ 转换，预防肾上腺功能不全，可用地塞米松替代此药



表8 药物性甲亢的发病机制和治疗

药物	发病机制	用药至诱发甲亢的时间	治疗方法 *
胺碘酮	碘致甲亢(1型)	数月至数年	对症治疗,抗甲状腺药物,手术
	甲状腺炎(2型)	>1年	对症治疗,肾上腺皮质激素,手术
锂剂	无痛性甲状腺炎	>1年	对症治疗,抗甲状腺药物
干扰素 $\alpha$	无痛性甲状腺炎	数月	对症治疗,抗甲状腺药物
	Graves病		Graves病可以使用 $^{131}\text{I}$ 治疗
白细胞介素2	无痛性甲状腺炎	数月	对症治疗,抗甲状腺药物
	Graves病		Graves病可以使用 $^{131}\text{I}$ 治疗
碘化造影剂	潜在甲状腺自主功能	数周至数月	抗甲状腺药物
$^{131}\text{I}$ 治疗甲亢早期	破坏性甲状腺炎	1~4周	观察,较重者使用肾上腺皮质激素
$^{131}\text{I}$ 治疗毒性多结节甲状腺肿晚期	Graves病	3~6个月	抗甲状腺药物,重复 $^{131}\text{I}$ 治疗,手术

注:表中,\* : 治疗方法中,“对症治疗”是指在甲状腺毒症期使用 $\beta$ 受体阻滞剂,在甲状腺功能减退期使用优甲乐。

的初始剂量为40 mg/d, 1~2周后逐渐减量,再服用至少2~4周,具体疗程应该根据临床病情作调整。

无痛性甲状腺炎又称寂静甲状腺炎,产后甲状腺炎和部分细胞因子导致的甲状腺毒症也属于此类。治疗方面应该使用 $\beta$ 受体阻滞剂控制症状,抗甲状腺药物不可以使用,只有对临床病情较重的无痛性甲状腺炎才可以使用肾上腺皮质激素。

急性甲状腺炎又称化脓性甲状腺炎,多由细菌感染引起,治疗上需要使用静脉抗生素、外科手术切开引流等,同时可以使用 $\beta$ 受体阻滞剂控制症状,抗甲状腺药物不可以使用。

### 8.5 罕见类型甲亢的治疗

垂体有分泌TSH的腺瘤会导致继发性甲亢,约25%的患者会同时有催乳素或生长激素的增高,约40%的患者会出现视野缺损。垂体分泌TSH的腺瘤的诊断需要查血证实 $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$ 和TSH水平均升高,多数情况MRI可证实存在垂体分泌TSH的腺瘤,但是一定需要除外甲状腺激素抵抗综合征(1级/+00)。一般,垂体分泌TSH的腺瘤患者会有 $\alpha$ 亚基升高、促甲状腺激素释放激素试验TSH无反应、性激素结合球蛋白增高、较明显的甲状腺毒症造成的高代谢症状以及MRI阳性结果;而甲状腺激素抵抗综合征经常会有家族史,突变基因检测为阳性。对于垂体分泌TSH的腺瘤患者,手术切除是有效的治疗方法,手术前需要将甲状腺功能控制到基本正常水平(1级/+00)。此外,约50%的患

者用奥曲肽治疗有效,部分患者用外放疗有效,但是用溴隐亭治疗一般无效。所以,手术前还可以联合使用奥曲肽和外放疗,使垂体分泌TSH的腺瘤体积有所缩小后再行手术。

卵巢肿物中约1%存在有功能的甲状腺样组织,被称作“卵巢甲状腺肿样瘤”,其中5%~10%可以导致甲状腺毒症,手术是其惟一可以根治的手段,手术前需要使用 $\beta$ 受体阻滞剂和抗甲状腺药物将甲状腺功能调整到正常。

绒毛膜癌产生的绒毛膜促性腺激素会作用于TSH受体,若这种作用过强,可以导致甲状腺毒症,因而在治疗上应该使用甲硫咪唑控制甲亢,同时积极手术治疗原发病(1级/+00)。

### 参 考 文 献

- [1] Bahn 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. *Thyroid*, 2011,21(6): 593-646.
- [2] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [3] 孟召伟, 谭建. 解读美国甲状腺协会2009年甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南. *国际内分泌代谢杂志*, 2010, 30(5): 349-352.

(收稿日期: 2011-05-23)