

# 中国甲状腺疾病诊治指南

## ——甲状腺功能亢进症

中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组

### 一、概念

甲状腺毒症 (thyrotoxicosis) 是指血循环中甲状腺激素过多, 引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征。其中由于甲状腺腺体本身功能亢进, 合成和分泌甲状腺激素增加所导致的甲状腺毒症称为甲状腺功能亢进症 (hyperthyroidism, 简称甲亢); 由于甲状腺滤泡被炎症 (例如亚急性甲状腺炎、安静型甲状腺炎、产后甲状腺炎等) 破坏, 滤泡内储存的甲状腺激素过量进入循环引起的甲状腺毒症称为破坏性甲状腺毒症 (destructive thyrotoxicosis)。该症的甲状腺功能并不亢进。

### 二、病因

引起甲亢的病因包括: Graves 病、多结节性甲状腺肿伴甲亢 (毒性多结节性甲状腺肿)、甲状腺自主性高功能腺瘤、碘甲亢、垂体性甲亢、绒毛膜促性腺激素 (hCG) 相关性甲亢。其中以 Graves 病最为常见, 占有甲亢的 85% 左右。

### 三、临床表现

临床表现主要由循环中甲状腺激素过多引起, 其症状和体征的严重程度与病史长短、激素升高的程度和病人年龄等因素相关。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。可伴发周期性麻痹 (亚洲的青壮年男性多见) 和近端肌肉进行性无力、萎缩, 后者称为甲亢性肌病, 以肩胛带和骨盆带肌群受累为主。Graves 病有 1% 伴发重症肌无力。少数老年患者高代谢的症状不典型, 相反表现为乏力、心悸、厌食、抑郁、嗜睡、体重明显减少, 称之“淡漠型甲亢” (apathetic hyperthyroidism)。

体征: Graves 病大多数患者有程度不等的甲状腺肿大。甲状腺肿为弥漫性, 质地中等 (病史较久或食用含碘食物较

超过 18 mm; (2) Stellwag 征: 瞬目减少, 双目炯炯发亮; (3) 上睑挛缩, 睑裂增宽; (4) von Graefe 征: 双眼向下看时, 由于上眼睑不能随眼球下落, 出现白色巩膜; (5) Joffroy 征: 眼球向上看时, 前额皮肤不能皱起; (6) Mobius 征: 双眼看近物时, 眼球辐辏不良。这些体征与甲状腺毒症导致的交感神经兴奋性增高有关。浸润性突眼详见后文。

### 四、实验室检查

1. 血清促甲状腺素 (TSH) 和甲状腺激素: 血清 TSH 测定技术经过改进已经进入第四代。目前国内普遍采用的第二代方法 [以免疫放射法 (IRMA) 为代表, 灵敏度达 0.1 ~ 0.2 mIU/L] 和第三代方法 [以免疫化学发光法 (ICMA) 为代表, 灵敏度为 0.01 ~ 0.02 mIU/L] 称为敏感 TSH (sensitive TSH, sTSH)。sTSH 是国际上公认的诊断甲亢的首选指标, 可作为单一指标进行甲亢筛查。一般甲亢患者 TSH < 0.1 mIU/L。但垂体性甲亢 TSH 不降低或升高。

血清游离 T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>) 和游离 T<sub>3</sub> (FT<sub>3</sub>) 水平不受甲状腺素结合球蛋白 (TBC) 的影响, 较总 T<sub>4</sub> (TT<sub>4</sub>)、总 T<sub>3</sub> (TT<sub>3</sub>) 测定能更准确地反映甲状腺的功能状态。但是在不存在 TBG 影响因素情况下, 仍然推荐测定 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub>。因为 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 指标稳定, 可重复性好。目前测定 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 的方法都不是直接测定游离激素的水平。临床有影响 TBG 的因素存在时应测定 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>, 如妊娠、服用雌激素、肝病、肾病、低蛋白血症、使用糖皮质激素等。

2. 甲状腺自身抗体: 甲状腺刺激抗体 (TSAb) 是 Graves 病的致病性抗体, 该抗体阳性说明甲亢病因是 Graves 病; 但是因为 TSAb 测定条件复杂, 未能在临床广泛使用, 而 TSH 受体抗体 (TRAb) 测定已经有商业试剂盒, 可以在临床开展, 所以在存在甲亢的情况下, 一般都把 TRAb 阳性视为 TSAb 阳性, 用以协助临床诊断。

亚急性甲状腺炎、安静型甲状腺炎、产后甲状腺炎等)<sup>131</sup>I 摄取率降低。采取<sup>131</sup>I 治疗甲亢时,计算<sup>131</sup>I 放射剂量需要做本试验。

4. 甲状腺核素静态显像:主要用于对可触及的甲状腺结节性质的判定,对多结节性甲状腺肿伴甲亢和自主高功能腺瘤的诊断意义较大。

#### 五、诊断和鉴别诊断

临床甲亢的诊断:(1)临床高代谢的症状和体征;(2)甲状腺体征:甲状腺肿和(或)甲状腺结节。少数病例无甲状腺体征;(3)血清激素:TT<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>、TT<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub> 增高,TSH 降低(一般<0.1 mIU/L)。T<sub>3</sub> 型甲亢时仅有 TT<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub> 升高。亚临床甲亢详见后文。

Graves 病的诊断标准:(1)临床甲亢症状和体征;(2)甲状腺弥漫性肿大(触诊和 B 超证实),少数病例可以无甲状腺肿大;(3)血清 TSH 浓度降低,甲状腺激素浓度升高;(4)眼球突出和其他浸润性眼征;(5)胫前黏液性水肿;(6)TRAb 或 TSAb 阳性。以上标准中,(1)~(3)项为诊断必备条件,(4)~(6)项为诊断辅助条件。临床也存在 Graves 病引起的亚临床甲亢。

高功能腺瘤或多结节性甲状腺肿伴甲亢除临床有甲亢表现外,触诊甲状腺有单结节或多结节。甲状腺核素静态显像有显著特征,有功能的结节呈“热”结节,周围和对侧甲状腺组织受抑制或者不显像。

鉴别诊断:有甲状腺毒症表现而<sup>131</sup>I 摄取率降低者是破坏性甲状腺毒症(例如亚急性甲状腺炎、安静型甲状腺炎),以及碘甲亢和伪甲亢(外源性甲状腺激素摄入过多所致甲亢)的特征。典型亚急性甲状腺炎患者常有发热、颈部疼痛,为自限性,早期血中 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 水平升高,<sup>131</sup>I 摄取率明显降低(即血清甲状腺激素升高与<sup>131</sup>I 摄取率减低的分离现象),在甲状腺毒症期过后可有—过性甲状腺功能减退症(甲减),然后甲状腺功能恢复正常。安静型甲状腺炎是自身免疫性甲状腺炎的一个亚型,大部分患者要经历一个由甲状腺毒症至甲减的过程,然后甲状腺功能恢复正常,甲状腺肿大不伴疼痛。如果怀疑服用过多甲状腺激素引起的甲状腺毒症时,常可找到过多使用甲状腺激素的病史,并可通过测定血中甲状腺球蛋白(Tg)进一步鉴别,外源甲状腺激素引起的甲状腺毒症 Tg 水平很低或测不出,而甲状腺炎时 Tg 水平明显升高。

单纯血清 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 升高或血清 TSH 降低的鉴别诊断。使用雌激素或妊娠可使血中 TBG 升高从而使 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 水平升高,但其 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 及 TSH 水平不受影响;甲状腺激素抵抗综合征患者也有 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 水平升高,但是 TSH 水平不降低;使用糖皮质激素、严重全身性疾病及垂体病变均可引起 TSH 降低。

少数 Graves 甲亢可以和桥本甲状腺炎并存,可称为桥本甲亢(Hashitoxicosis),有典型甲亢的临床表现和实验室检查结果,血清 TgAb 和 TPOAb 高滴度。甲状腺穿刺活检可见两种病变同时存在。当 TSAb 占优势时表现为 Graves 病;当

TPOAb 占优势时表现为桥本甲状腺炎或(和)甲减。也有少数桥本甲状腺炎患者在早期因炎症破坏滤泡、甲状腺激素漏出而引起—过性甲状腺毒症,可称为桥本假性甲亢或桥本—过性甲状腺毒症。此类患者虽临床有甲状腺毒症症状,TT<sub>4</sub>、TT<sub>3</sub> 升高,但<sup>131</sup>I 摄取率降低,甲状腺毒症症状通常在短期内消失,甲状腺穿刺活检呈典型桥本甲状腺炎改变。

#### 六、治疗

甲亢的一般治疗包括注意休息,补充足够热量和营养,如糖、蛋白质和 B 族维生素。失眠可给苯二氮类镇静药,如安定片。心悸明显者可给 β 受体阻滞剂,如普萘洛尔(心得安)10~20 mg,每日 3 次,或美托洛尔 25~50 mg,每日 2 次。目前,针对甲亢的治疗主要采用以下 3 种方式:(1)抗甲状腺药物;(2)<sup>131</sup>I 治疗;(3)甲状腺次全切除手术。3 种疗法各有利弊。抗甲状腺药物治疗可以保留甲状腺产生激素的功能,但是疗程长、治愈率低,复发率高;<sup>131</sup>I 和甲状腺次全切除都是通过破坏甲状腺组织来减少甲状腺激素的合成和分泌,疗程短、治愈率高、复发率低;但是甲减的发生率显著增高。

1. 抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD):主要药物有甲巯咪唑(MMI)、丙硫氧嘧啶(PTU)。ATD 治疗 Graves 病的缓解率 30%~70% 不等,平均 50%。适用于病情轻、甲状腺轻中度肿大的甲亢病人。年龄在 20 岁以下、妊娠甲亢、年老体弱或合并严重心、肝、肾疾病不能耐受手术者均宜采用药物治疗。一般情况下治疗方法为:MMI 30~45 mg/d 或 PTU 300~450 mg/d,分 3 次口服,MMI 半衰期长,可以每天单次服用。当症状消失,血中甲状腺激素水平接近正常后逐渐减量。由于 T<sub>4</sub> 的血浆半衰期 7 d,加之甲状腺内储存的甲状腺激素释放约需要两周时间,所以 ATD 开始发挥作用多在 4 周以后。减量时大约每 2~4 周减药 1 次,每次 MMI 减量 5~10 mg(PTU 50~100 mg),减至最低有效剂量时维持治疗,MMI 约为 5~10 mg/d,PTU 约为 50~100 mg/d,总疗程一般为 1~1.5 年。起始剂量、减量速度、维持剂量和总疗程均有个体差异,需要根据临床实际掌握。近年来提倡 MMI 小量服用法,即 MMI 15~30 mg/d,治疗效果与 40 mg/d 相同。治疗中应当监测甲状腺激素的水平;但是不能用 TSH 作为治疗目标。因为 TSH 的变化滞后于甲状腺激素水平 4~6 周。阻断-替代服药法(block-and-replace regimens)是指启动治疗时即采用足量 ATD 和左甲状腺素(L-T<sub>4</sub>)并用。其优点是 L-T<sub>4</sub> 维持循环甲状腺激素的足够浓度,同时使得足量 ATD 发挥其免疫抑制作用。该疗法是否可以提高 ATD 治疗的缓解率还有争议,该服药法未被推荐使用。

停药时甲状腺明显缩小及 TSAb 阴性者停药后复发率低;停药时甲状腺仍肿大或 TSAb 阳性者停药后复发率高。复发多发生在停药后 3~6 个月内。治疗过程中出现甲状腺功能低下或甲状腺明显增大时可酌情加用 L-T<sub>4</sub> 或甲状腺片。

抗甲状腺药物的副作用是皮疹、皮肤瘙痒、白细胞减少症、粒细胞减少症、中毒性肝病和血管炎等。MMI 的副作用

是剂量依赖性的;PTU 的副作用则是非剂量依赖性的。两药交叉反应发生率 50%。发生白细胞减少 ( $<4.0 \times 10^9/L$ ), 但中性粒细胞  $>1.5 \times 10^9/L$ , 通常不需要停药, 减少抗甲状腺药物剂量, 加用一般升白细胞药物, 如维生素 B<sub>12</sub>、鲨肝醇等。注意甲亢在病情还未被控制时也可以引起白细胞减少, 所以应当在用药前常规检查白细胞数目作为对照。皮疹和瘙痒的发生率为 10%, 用抗组织胺药物多可纠正; 如皮疹严重应停药, 以免发生剥脱性皮炎。出现关节疼痛者应当停药, 否则会发展为“ATD 关节炎综合征”, 即严重的一过性游走性多关节炎。

粒细胞缺乏症(外周血中性粒细胞绝对计数  $<0.5 \times 10^9/L$ ) 是 ATD 的严重并发症。服用 MMI 和 PTU 发生的几率相等, 在 0.3% 左右。老年患者发生本症的危险性增加。多数病例发生在 ATD 最初治疗的 2~3 个月或再次用药的 1~2 个月内, 但也可发生在服药的任何时间。患者的主要临床表现是发热、咽痛、全身不适等, 严重者出现败血症, 病死率较高。故治疗中出现发热、咽痛均要立即检查白细胞, 以及时发现粒细胞缺乏的发生。建议在治疗中定期检查白细胞, 若中性粒细胞  $<1.5 \times 10^9/L$  应当立即停药。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可以促进骨髓恢复, 但是对骨髓造血功能损伤严重的病例效果不佳。在一些情况下, 糖皮质激素在粒细胞缺乏症时也可以使用。PTU 和 MMI 均可以引起本症, 二者有交叉反应。所以其中一种药物引起本症, 不要换用另外一种药物继续治疗。

中毒性肝病的发生率为 0.1%~0.2%。多在用药后 3 周发生。表现为变态反应性肝炎。转氨酶显著上升, 肝脏穿刺可见片状肝细胞坏死, 病死率高达 25%~30%。PTU 引起的中毒性肝病与其引起的转氨酶升高很难鉴别。PTU 可以引起 20%~30% 的患者转氨酶升高, 升高幅度为正常值的 1.1~1.6 倍。另外甲亢本身也有转氨酶增高, 在用药前应检查基础肝功能, 以区别是否是药物的副作用。还有一种罕见的 MMI 导致的胆汁淤积性肝病, 肝脏活体检查肝细胞

和 ANCA。

2. <sup>131</sup>I 治疗: <sup>131</sup>I 治疗甲亢已有 60 多年的历史, 现已是美国和西方国家治疗成人甲亢的首选疗法。我国自 1958 年开始用北美其他 <sup>131</sup>I 治疗甲亢, 至今经治病例已数十万, 在用 <sup>131</sup>I 治疗难治性重度甲亢方面积累了较丰富的经验, 但北美国家的使用频度明显高于我国和亚洲国家。现已明确: (1) 此法安全简便, 费用低廉, 效益高, 总有效率达 95%, 临床治愈率 85% 以上, 复发率小于 1%。第 1 次 <sup>131</sup>I 治疗后 3~6 个月, 部分病人如病情需要可做第 2 次 <sup>131</sup>I 治疗。(2) 没有增加病人甲状腺癌和白血病等癌症的发病率。(3) 没有影响病人的生育能力和增加遗传缺陷的发生率。(4) <sup>131</sup>I 在体内主要蓄积在甲状腺内, 对甲状腺以外的脏器, 例如心脏、肝脏、血液系统等不造成急性辐射损伤, 可以比较安全地用于治疗患有这些脏器合并症的重度甲亢病人。(5) 我国专家对年龄的适应证比较慎重。在美国等北美国家对 20 岁以下的甲亢患者用 <sup>131</sup>I 治疗已经屡有报告。英国对 10 岁以上甲亢儿童, 特别是具有甲状腺肿大和(或)对 ATD 治疗依从性差者, 也用 <sup>131</sup>I 治疗。

2004 年, 中华医学会核医学分会制订了我国 <sup>131</sup>I 治疗甲亢的适应证、相对适应证和禁忌证, 本指南有某些补充和细化。适应证: (1) 成人 Graves 甲亢伴甲状腺肿大 II 度以上; (2) ATD 治疗失败或过敏; (3) 甲亢手术后复发; (4) 甲亢性心脏病或甲亢伴其他病因的心脏病; (5) 甲亢合并白细胞和(或)血小板减少或全血细胞减少; (6) 老年甲亢; (7) 甲亢并糖尿病; (8) 毒性多结节性甲状腺肿; (9) 自主功能性甲状腺结节合并甲亢。相对适应证: (1) 青少年和儿童甲亢, 用 ATD 治疗失败、拒绝手术或有手术禁忌证; (2) 甲亢合并肝、肾等脏器功能损害; (3) 浸润性突眼: 对轻度和稳定期的中、重度浸润性突眼可单用 <sup>131</sup>I 治疗甲亢, 对进展期患者, 可在 <sup>131</sup>I 治疗前后加用泼尼松。禁忌证: 妊娠和哺乳期妇女。

<sup>131</sup>I 治疗甲亢后的主要并发症是甲减。国外报告甲减的发生率每年增加 5%, 5 年达到 30%, 10 年达 40%~70%

织,也可行双侧甲状腺次全切除,每侧保留 2~3 g 甲状腺组织。手术的并发症:(1)永久性甲减:国外文献报道的发生率是 4%~30%,一项国外内科医生随访研究显示,随访 10 年永久性甲减的发生率是 43%;解释术后甲减发生的原因除了手术损伤以外,Graves 病本身的自身免疫损伤也是致甲减的因素。(2)甲状旁腺功能减退症:分为一过性甲状旁腺功能减退症和永久性甲状旁腺功能减退症。前者是由于甲状旁腺部分损伤或供应血管损伤所致,一般在术后 1~7 d 内恢复;后者的发生率为 0~3.6%,需要终生治疗。(3)喉返神经损伤:发生率为 0~3.4%,如果损伤是单侧性的,患者出现发音困难,症状可以在术后数周内恢复,可能遗留声音嘶哑;如果损伤是双侧性的,患者可以出现气道阻塞,需要紧急处理。近年来随着<sup>131</sup>I 应用的增多,手术治疗者较以前减少。手术治疗一定要在患者的甲亢病情被控制的情况下进行。

4. 碘剂:碘剂的主要作用是抑制甲状腺激素从甲状腺释放。适应证:(1)甲状腺次全切除的准备;(2)甲状腺危象;(3)严重的甲状腺毒症心脏病;(4)甲亢患者接受急诊外科手术。碘剂通常与 ATD 同时给予。控制甲状腺毒症的碘剂量大约为 6 mg/d,相当于饱和碘化钾溶液(SSKI)的 1/8 滴、复方碘溶液(Lugol 液)的 0.8 滴的剂量。临床上实际给予上述一种碘溶液 5~10 滴,1 日 3 次。这个剂量显著超过了抑制甲状腺毒症的需要量,容易引起碘化物黏液水肿。Williams 内分泌学(第 10 版)推荐的最大剂量是 SSKI 3 滴,1 日 3 次。

5. 锂制剂:碳酸锂(lithium carbonate)可以抑制甲状腺激素分泌。与碘剂不同的是,它不干扰甲状腺对放射碘的摄取。主要用于对 ATD 和碘剂均过敏的患者,临时控制其甲状腺毒症。碳酸锂的这种抑制作用随时间延长而逐渐消失。剂量是 300~500 mg,每 8 小时 1 次。因为锂制剂的毒副作用较大,仅适用于短期治疗。

6. 地塞米松:地塞米松(dexamethasone),2 mg,每 6 小时 1 次,可以抑制甲状腺激素分泌和外周组织  $T_4$  转换为  $T_3$ 。PTU、SSKI 和地塞米松三者同时给予严重的甲状腺毒症患者,可以使其血清  $T_4$  的水平在 24~48 h 内恢复正常。本药主要用于甲状腺危象的抢救。

7.  $\beta$  受体阻断剂:甲状腺激素可以增加肾上腺能受体的敏感性。本药的作用:(1)从受体部位阻断儿茶酚胺的作用,减轻甲状腺毒症的症状;在 ATD 作用完全发挥以前控制甲状腺毒症的症状;(2)具有抑制外周组织  $T_4$  转换为  $T_3$  的作用;(3)还可以通过独立的机制(非肾上腺能受体途径)阻断甲状腺激素对心肌的直接作用。目前使用最广泛的  $\beta$  受体阻断剂是普萘洛尔,20~80 mg/d,每 6~8 小时 1 次。哮喘和慢性阻塞性肺疾病禁用;甲亢妊娠女性患者慎用;心脏传导阻滞和充血性心力衰竭禁用;但是严重心动过速导致的心力衰竭可以使用。

#### 七、甲状腺危象(thyroid storm)

甲状腺危象也称为甲亢危象,表现为所有甲亢症状的急

骤加重和恶化,多发生于较重甲亢未予治疗或治疗不充分的患者。常见诱因有感染、手术、创伤、精神刺激等。临床表现有:高热或过高热,大汗,心动过速(140 次/min 以上),烦躁,焦虑不安,谵妄,恶心,呕吐,腹泻,严重患者可有心力衰竭,休克及昏迷。甲亢危象的诊断主要靠临床表现综合判断。临床高度疑似本症及有危象前兆者应按甲亢危象处理。甲亢危象的病死率在 20% 以上。

治疗:去除诱因。注意保证足够热量及液体补充,每日补充液体 3000~6000 ml。高热者积极降温,必要时进行人工冬眠。有心力衰竭者使用洋地黄及利尿剂。优先使用 PTU,因为该药可以阻断外周组织中  $T_4$  向具有生物活性的  $T_3$  转换。首剂 600 mg 口服或经胃管注入,继之 200 mg,每 8 小时 1 次;或 MMI 首剂 60 mg 口服,继之 20 mg,每 8 小时 1 次。使用 ATD 1 h 后使用碘剂,复方碘溶液 5 滴,每 6 小时 1 次,或碘化钠 1.0 g,溶于 500 ml 液体中静脉滴注,第一个 24 h 可用 1~3 g。糖皮质激素,如地塞米松 2~5 mg,每 6~8 小时静脉滴注 1 次,或氢化可的松 50~100 mg,每 6~8 小时静脉滴注 1 次。无心力衰竭者或者心脏泵衰竭被控制后可使用普萘洛尔 20~40 mg,每 6 小时 1 次,有心脏泵衰竭者禁用。经上述治疗有效者病情在 1~2 d 内明显改善,1 周内恢复,此后碘剂和糖皮质激素逐渐减量,直至停药。在上述常规治疗效果不满意时,可选用腹膜透析、血液透析或血浆置换等措施迅速降低血浆甲状腺激素浓度。

#### 八、Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO)

GO 也称为浸润性突眼、甲状腺相关性眼病(TAO)。近年来倾向于称为 Graves 眼病。患者自诉眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降;检查见突眼(眼球凸出度超过正常值上限 4 mm),眼睑肿胀,结膜充血水肿,眼球活动受限,严重者眼球固定,眼睑闭合不全、角膜外露而形成角膜溃疡、全眼炎,甚至失明。眶 CT 发现眼外肌肿胀增粗。

按照 1977 年美国甲状腺学会(ATA)的 Graves 病眼征分级(表 1),需达到 III 级以上可以诊断为本病。2006 年 GO 欧洲研究组(EUGOGO)提出 GO 病情严重度评估标准(表 2),他们仅使用突眼度、复视和视神经损伤 3 个指标。国际 4 个甲状腺学会还联合提出了判断 GO 活动的评分方法(clinical activity score, CAS)。即以下 7 项表现各为 1 分, CAS 积分达到 3 分判断为疾病活动。积分越多,活动度越高。(1)自发性球后疼痛;(2)眼球运动时疼痛;(3)眼睑红斑;(4)结膜充血;(5)结膜水肿;(6)泪阜肿胀;(7)眼睑水肿。

表 1 Graves 病眼征的分级标准(美国甲状腺学会, 1977)

级别	眼部表现
0	无症状和体征
1	无症状,体征有上睑挛缩, Stellwag 征, von Graefe 征等
2	有症状和体征,软组织受累
3	突眼(>18 mm)
4	眼外肌受累
5	角膜受累
6	视力丧失(视神经受累)

表 2 Graves 眼病病情严重度评估标准  
(Graves 眼病欧洲研究组, 2006)

级别	突眼度 (mm)	复视	视神经受累
轻度	19 ~ 20	间歇性发生	视神经诱发电位或其他检测异常, 视力 > 9/10
中度	21 ~ 23	非持续性存在	视力 8/10 ~ 5/10
重度	>23	持续性存在	视力 < 5/10

注: 间歇性复视: 在劳累或行走时发生; 非持续存在复视: 眨眼时发生复视; 持续存在的复视: 阅读时发生复视; 严重的 Graves 眼病: 至少一种重度表现, 或两种中度, 或一种中度和两种轻度表现

血压视网膜病变者是眶放射治疗的禁忌证。本疗法可以单独应用或者与糖皮质激素联合使用, 联合应用可以增加疗效。(3) 眶减压手术: 目的是切除眶壁和(或)球后纤维脂肪组织, 增加眶容积。适应证包括视神经病变可能引起视力丧失; 复发性眼球半脱位导致牵拉视神经可能引起视力丧失; 严重眼球突出引起角膜损伤。并发症是手术可能引起复视或者加重复视, 尤其在手术切除范围扩大者。(4) 控制甲亢: 对甲亢做根治性治疗 (<sup>131</sup>I 或者手术切除), 还是应用 ATD 控制目前尚无定论。近期有 3 项临床研究证实甲亢根治性治疗可以改善 GO 的治疗效果。另外目前也允许在糖皮质激素保护下对甲状腺实施 <sup>131</sup>I 治疗。但是, 甲状腺功能

本病甲亢多见 甲亢与 GO 发生顺序的关系是 42% 甲亢

甲亢与 GO 同时发生 50% 甲亢先于 GO 发生 8%

缺乏,  $T_4$  转换为  $T_3$  减少, 所以仅表现为  $T_4$  升高。

#### 十一、亚临床甲亢 (subclinical hyperthyroidism)

亚临床甲亢是指血清 TSH 水平低于正常值下限, 而  $TT_3$ 、 $TT_4$  在正常范围, 不伴或伴有轻微的甲亢症状。持续性亚临床甲亢的原因包括外源性甲状腺激素替代、甲状腺自主功能腺瘤、结节性甲状腺肿、Graves 病等。根据 TSH 减低的程度, 本病又划分为 TSH 部分抑制, 血清 TSH 0.1 ~ 0.4 mIU/L; TSH 完全抑制, 血清 TSH < 0.1 mIU/L。文献报道本病的患病率男性为 2.8% ~ 4.4%, 女性为 7.5% ~ 8.5%, 60 岁以上女性达 15%; 我国学者报道的患病率是 3.2% (血清 TSH < 0.3 mIU/L)。

本病的不良结果: (1) 发展为临床甲亢: 我国学者随访 92 例亚临床甲亢患者 5 年, 均未接受治疗, 其中 5.4% 发展为临床甲亢, 19.6% 仍维持亚临床甲亢, 71.7% 甲状腺功能转为正常; logistic 分析显示: TSH < 0.3 mIU/L、TPOAb 阳性和甲状腺肿是发展为临床甲亢的危险因素; (2) 对心血管系统影响: 全身血管张力下降、心率加快、心输出量增加、心房颤动等; 奥地利一项大样本研究报告, 亚临床甲亢中心房颤动的患病率为 12.7%; (3) 加重骨质疏松和促进骨折发生; (4) 老年性痴呆: 鹿特丹研究发现, 亚临床甲亢患者患老年性痴呆的危险性增加。

诊断: 如果检测 TSH 低于正常范围下限,  $TT_3$ 、 $TT_4$  正常者, 首先要排除上述引起 TSH 降低的因素。并且在 2~4 个月内再次复查, 以确定 TSH 降低为持续性而非一过性。

治疗: 对本病的治疗意见尚不一致。原则上是对完全 TSH 抑制者给予 ATD 或者病因治疗; 对部分 TSH 抑制者不

与心房颤动并存。

治疗: (1) ATD 治疗: 立即给予足量 ATD, 控制甲状腺功能至正常; (2)  $^{131}I$  治疗: 经 ATD 控制甲状腺毒症症状后, 尽早给予大剂量的  $^{131}I$  破坏甲状腺组织; 为防止放射性损伤后引起的一过性高甲状腺激素血症加重心脏病变, 给予  $^{131}I$  的同时需要给予  $\beta$  受体阻断剂保护心脏;  $^{131}I$  治疗后两周恢复 ATD (MMI) 治疗, 等待  $^{131}I$  发挥其完全破坏作用;  $^{131}I$  治疗后 12 个月内, 调整 ATD 的剂量, 严格控制甲状腺功能在正常范围; 如果发生  $^{131}I$  治疗后甲减, 应用尽量小剂量的 L- $T_4$  控制血清 TSH 在正常范围, 避免过量 L- $T_4$  对心脏的副作用; (3)  $\beta$  受体阻断剂: 普萘洛尔可以控制心动过速, 也可以用于心动过速导致的心力衰竭; 为了克服普萘洛尔引起的抑制心肌收缩的副作用, 需要同时使用洋地黄制剂; (4) 处理甲亢合并的充血性心力衰竭的措施与未合并甲亢者相同; 但是纠正的难度加大, 洋地黄的用量也要增加; (5) 心房颤动可以被普萘洛尔和 (或) 洋地黄控制, 控制甲亢后心房颤动仍持续存在, 可以施行电转律。

#### 十三、妊娠与甲亢

妊娠一过性甲状腺毒症 (gestational transient thyrotoxicosis, GTT): GTT 在妊娠妇女的发生率是 2% ~ 3%。本病发生与人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 的浓度增高有关, hCG 与 TSH 有相同的  $\alpha$  亚单位、相似的  $\beta$  亚单位和受体亚单位, 所以 hCG 对甲状腺细胞 TSH 受体有轻度的刺激作用。本症血清 TSH 水平减低,  $FT_4$  或  $FT_3$  增高。临床表现为甲亢症状, 病情的程度与血清 hCG 水平增高程度相关, 但是无突眼、甲状腺自身抗体阴性, 严重病例出现剧烈恶心、呕吐、体

明显改善妊娠的不良结果。

妊娠期的 ATD 治疗:因为 PTU 与血浆蛋白结合比例高,胎盘通过率低于 MMI,PTU 通过胎盘的量仅是 MMI 的 1/4。另外 MMI 所致的皮肤发育不全(aplasia cutis)较 PTU 多见,所以治疗妊娠期甲亢优先选择 PTU,MMI 可作为第二线药物。ATD 治疗妊娠期甲亢的目标是使用最小有效剂量的 ATD,在尽可能短的时间内达到和维持血清 FT<sub>4</sub> 在正常值的上限,避免 ATD 通过胎盘影响胎儿的脑发育。起始剂量 PTU 50~100 mg,每日 3 次口服或 MMI 10~20 mg,每日 1 次,监测甲状腺功能,及时减少药物剂量。治疗初期每 2~4 周检查甲状腺功能,以后延长至 4~6 周。血清 FT<sub>4</sub> 达到正常后数周 TSH 水平仍可处于抑制状态,因此 TSH 水平不能作为治疗时的监测指标。由于合并使用 L-T<sub>4</sub> 后,控制甲亢 ATD 的剂量需要增加,所以妊娠期间不主张合并使用 L-T<sub>4</sub>。如果 ATD 治疗效果不佳、对 ATD 过敏,或者甲状腺肿大明显,需要大剂量 ATD 才能控制甲亢时可以考虑手术治疗。手术时机一般选择在妊娠 4~6 个月。妊娠早期和晚期手术容易引起流产和早产。 $\beta$  受体阻断剂如普萘洛尔与自发性流产有关,还可能引起胎儿宫内生长迟缓、产程延长、新生儿心动过缓等并发症,故慎用。

哺乳期的 ATD 治疗:近 20 年的研究表明,哺乳期应用 ATD 对后代是安全的,使用 PTU 150 mg/d 或 MMI 10 mg/d 对婴儿脑发育没有明显影响,但是应当监测婴儿的甲状腺功能;哺乳期应用 ATD 进行治疗的母亲,其后代未发现有粒细胞减少、肝功能损害等并发症。母亲应该在哺乳完毕后服用 ATD,之后要间隔 3~4 h 再进行下一次哺乳。MMI 的乳汁排量是 PTU 的 7 倍,所以哺乳期治疗甲亢,PTU 应当作为首选。

妊娠与<sup>131</sup>I 治疗:妊娠期和哺乳期妇女禁用<sup>131</sup>I 治疗甲亢。育龄妇女在行<sup>131</sup>I 治疗前一定确定未孕。如果选择<sup>131</sup>I 治疗,治疗后的 6 个月内应当避免怀孕。

#### 十四、新生儿甲亢

本病的患病率 1/1000~2/1000。一项 230 例 Graves 病妊娠研究显示,新生儿甲亢的发生率是 5.6%。Graves 病母亲的 TSAb 可以通过胎盘到达胎儿,引起新生儿甲亢。TRAb 的滴度超过 30% 或 TSAb 达到 300% 以上时容易发生本病。有的母亲的甲亢已经得到控制,但是由于循环内 TSAb 存在,依然可以引起新生儿甲亢。新生儿甲亢呈一过性,随着抗体消失,疾病自发性缓解,临床病程一般在 3~12 周。

母体 TSAb 可以引起胎儿甲亢。妊娠 25~30 周胎儿的胎心率 > 160 次/min 提示本病。也可以通过穿刺脐带血检测抗体和甲状腺功能,该检查因为是侵入性检查,所以很少使用。胎儿甲亢的治疗:孕妇服用抗甲状腺药物可以控制胎儿甲亢。开始剂量 PTU 150~300 mg/d,1~2 周减少剂量,

以控制胎心率 < 140 次/min 为目标。分娩前 PTU 减至 75~100 mg/d。注意避免 ATD 过量影响胎儿的脑发育。

新生儿甲亢一般在出生后数天发作。表现为易激惹、皮肤潮红、高血压、体重增加缓慢、甲状腺肿大、突眼、心动过速、黄疸、心力衰竭。诊断依赖新生儿血清 TT<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>、TT<sub>3</sub> 的增高。治疗目的是尽快降低新生儿循环血内的甲状腺激素浓度。(1)MMI 0.5~1.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 或者 PTU 5~10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,每 8 小时 1 次;(2)普萘洛尔 1~2 mg/d,减慢心率和缓解症状;(3)Lugol 碘溶液:每 8 小时 1 滴(相当于 8 mg 碘)。如果上述治疗在 24~36 h 效果不显著,可以增加 50% 的剂量,并且给予糖皮质激素治疗。

#### 主要参考文献

- [1] Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis//Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2002; 374-424.
- [2] Chiovato L, Babesino G, Pinchera A. Graves disease//DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2001: 1422-1449.
- [3] Greenspan FS. The thyroid gland//Greenspan FS, Gardner DG. Basic and clinical endocrinology. New York: Lange/McGraw-Hill, 2001; 201-272.
- [4] Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant//Sperling MA. Pediatric endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2002; 161-186.
- [5] Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. Arch Intern Med, 2000, 160:1573-1575.
- [6] American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract, 2002, 8:457-469.
- [7] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med, 2006, 354:2783-2793.
- [8] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid, 2003, 13: 3-126.
- [9] Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med, 2005, 352:905-917.
- [10] 中华医学会核医学分会. 甲状腺疾病的<sup>131</sup>I 治疗//中华医学会.《临床技术操作规范》·核医学分册. 北京:人民军医出版社,2004:175-177.
- [11] 邢家骝. <sup>131</sup>I 治疗甲状腺功能亢进症//邢家骝. <sup>131</sup>I 治疗甲状腺疾病. 北京:人民卫生出版社,2002:152-196.
- [12] 白耀. 甲状腺病学——基础与临床. 北京:科学技术文献出版社, 2004:279-302.
- [13] 滕卫平. 甲状腺功能亢进症//叶任高. 内科学. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2005: 725-735.
- [14] Bartalena L, Henneman C. Chapter 12. Graves' Disease; Complications//Thyroid disease manager. [2007-02-20]. <http://www.thyroidmanager.org/Chapter12/12-frame.htm>.

(收稿日期:2007-06-08)

(本文编辑:侯鉴君)

作者: [中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组](#)  
作者单位:  
刊名: [中华内科杂志](#) **ISTIC** **PKU**  
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE](#)  
年, 卷(期): 2007, 46(10)  
被引用次数: 18次

## 参考文献(14条)

1. Baloch Z;Carayon P;Conte-Devolx B [Laboratory medicine practice guidelines.Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease](#) 2003
2. Cooper DS [Antithyroid drugs](#)[外文期刊] 2005
3. Bartalena L;Henneman G [Graves' Disease:Complications](#) 2007
4. 滕卫平 [甲状腺功能亢进症](#) 2005
5. 白耀 [甲状腺病学—基础与临床](#) 2004
6. 邢家骝 [131 I 治疗甲状腺功能亢进症](#) 2002
7. 中华医学会核医学分会 [甲状腺疾病的131 I 治疗](#) 2004
8. Teng W;Shan Z;Teng X [Effect of iodine intake on thyroid diseases in China](#)[外文期刊] 2006(26)
9. American Association of Clinical Endocrinologists [American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism](#) 2002
10. Ladenson PW;Singer PA;Ain KB [American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction](#)[外文期刊] 2000
11. Fisher DA [Disorders of the thyroid in the newborn and infant](#) 2002
12. Greenspan FS [The thyroid gland](#) 2001
13. Chiovato L;Babesino G;Pinchera A [Graves disease](#) 2001
14. Davies TF;Larsen PR [Thyrototoxicosis](#) 2002

## 引证文献(18条)

1. 叶继锋, 董清, 刘涛, 郭宝强, 何东华 [Graves病的131I治疗及其影响因素](#)[期刊论文]-[医学综述](#) 2010(6)
2. 田利 [妊娠与甲状腺的关系](#)[期刊论文]-[中国医药指南](#) 2010(14)
3. 王燕燕, 毛朝明, 旷苗, 郭华, 赵咏桔, 李立新, 张雁云, 宁光, 王曙 [浆细胞样树突状细胞、干扰素α调节性T细胞在Graves病中免疫致病机制的研究](#)[期刊论文]-[内科理论与实践](#) 2010(2)
4. 丁庆明, 薛建文 [1例甲硫咪唑致粒细胞缺乏症患者的药学监护](#)[期刊论文]-[临床药物治疗杂志](#) 2010(3)
5. 汤建林, 李玉莹, 高柳艳, 唐秀萍, 汪慧茹, 李月秋 [131I治疗Graves病43例疗效分析](#)[期刊论文]-[大理学院学报](#) 2010(2)
6. 潘卫国 [低血钾麻痹为首发症状的甲亢25例临床分析](#)[期刊论文]-[交通医学](#) 2009(3)
7. 邹民 [甲减患者治疗前后检测总胆固醇水平的临床意义](#)[期刊论文]-[临床和实验医学杂志](#) 2009(4)
8. 刘雁 [甲状腺功能减退患者血脂水平的变化](#)[期刊论文]-[中国基层医药](#) 2009(9)
9. 杨宁, 徐援, 张冬磊 [Graves病患者血小板参数变化的研究](#)[期刊论文]-[中国医师进修杂志](#) 2009(25)



10. [汤建林](#), [李玉莹](#), [高柳艳](#), [唐秀萍](#), [胡红永](#) 甲状腺功能亢进症治疗方法的比较和选择[期刊论文]-[国际放射医学核医学杂志](#) 2009(3)
11. [马玉琴](#), [梁华举](#), [许耀玲](#), [种冠峰](#) Graves病<sup>131</sup>I治疗前后自身抗体及细胞因子变化与预后相关性分析[期刊论文]-[中国辐射卫生](#) 2009(3)
12. [王宏伟](#), [张莹](#), [陈福琴](#) Graves病患者外周血FOXP3、GITR及CD25基因的表达[期刊论文]-[山东大学学报\(医学版\)](#) 2009(12)
13. [吴红花](#), [高燕明](#) 妊娠期甲状腺功能异常的药物治[期刊论文]-[中国实用妇科与产科杂志](#) 2008(6)
14. [蔡斯俏](#), [凌俊辉](#), [张鹏](#) <sup>131</sup>I和ATD治疗<sup>131</sup>I治疗未愈甲亢患者的效果比较[期刊论文]-[中国医药导报](#) 2008(13)
15. [陈广滔](#), [高天舒](#) 高天舒教授治疗甲状腺功能亢进症经验[期刊论文]-[吉林中医药](#) 2008(4)
16. [赖亚新](#), [单忠艳](#) 抗甲状腺药物的不良反应[期刊论文]-[中华全科医师杂志](#) 2008(3)
17. [滕卫平](#) 甲状腺功能亢进症诊断和治疗的进展[期刊论文]-[中华全科医师杂志](#) 2008(3)
18. [曾正陪](#) 亚临床疾病的现状与思考[期刊论文]-[中华内科杂志](#) 2008(3)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhmk200710035.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhmk200710035.aspx)