

全国继续医学教育委员会
中华医学会 组织策划



内分泌代谢学

Endocrinology and
Metabolism

曾正陪 主编

华中科技大学出版社

内分泌代谢学

Endocrinology and Metabolism

主 编

曾正陪

华中科技大学出版社
中国·武汉



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

编委会

顾问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 谌贻璞 罗玲 杨民

解江林 张辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 吴贯军 冯秋阳

专家委员会委员（按姓氏笔画排序）

于欣 于富华 王辰 王宁利 王拥军 丛玉隆

刘玉清 刘国仗 刘国华 孙燕 朱新安 江观玉

何晓琥 张学军 李大魁 李春盛 李树人 杨文英

杨庆铭 陆道培 陈秋立 陈洪铎 林三仁 郎景和

周东丰 胡大一 赵玉沛 赵继宗 项坤三 栾文民

贾继东 郭应禄 钱家鸣 高兴华 高润霖 曹谊林

梁万年 谌贻璞 彭名炜 曾正陪 董德刚 韩德民

黎晓新 魏世成

《国家级继续医学教育项目教材》



《国家级继续医学教育项目教材》系卫生部科教司、全国继续医学教育委员会批准，由全国继续医学教育委员会和中华医学会共同组织编写，华中科技大学出版社编辑出版。该系列教材已被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育推荐教材，并被国家新闻出版总署定为“十一五”国家重点出版物。

国家级继续医学教育项目教材按学科出版分册，邀请著名专家担任分册主编，并成立了分册编委会，编委会成员均由各学科领域知名专家组成。教材内容都是由专家在查阅了大量的国内外文献后，结合国内本学科现状，重新提笔耕耘而成，文章多以综述形式展示，以国家级项目课题为线索，注重科学性、先进性、时效和实用性并举，是我国医学领域专家、学者智慧的结晶。书后附赠专家讲座及手术光盘。

国家级继续医学教育项目教材编委会由原卫生部副部长蒋作君、中华医学会会长钟南山院士担任顾问，中华医学会副会长、原卫生部科教司司长祁国明和卫生部科教司副司长孟群出任编委会的主任委员，40多位著名专家为本系列教材的编委会成员。

国家级继续医学教育项目教材编辑部与编委会同期成立，在中华医学会继续医学教育部的指导和协助下，用最短的时间启动了教材的策划、编辑制作和学术推广工作。教材自2006年以来已出版20余个分册，涉及近20个学科，总发行量10余万册，受到广大临床工作者的欢迎。

国家级继续医学教育项目教材是临床医生学习与再提高的实用工具，学习本教材并经考试合格可申请中华医学会Ⅱ类学分，经面授培训合格可申请中华医学会Ⅰ类学分。

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

:

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日

前 言

医学科技的发展日新月异，今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性极为重要，而临床诊疗措施是否得当和患者的生命健康密切相关。

《国家级继续医学教育项目教材》及时反映了近年医学各学科最新学术成果和研究进展，以文字资料和形象生动的多媒体光盘进行展示，是我国医学领域专家学者的智慧结晶。《国家级继续医学教育项目教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，代表了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性，有很强的指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是强调全面性，文章以综述为主，代表了学术界在某一学科方面的共识，而并非某个专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在今后的出版工作中加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

《国家级继续医学教育项目教材》编委会



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

《内分泌代谢学》编委会

主 编

曾正陪

副主编

李光伟 滕卫平 宁 光

编 委（按姓氏笔画排序）

白 耀 母义明 李小英 李秀钧 李江源

程 桦 陈家伦 陈家伟 邢小平 孟迅吾

赵家军 施秉银 高 妍 高 鑫 贾伟平

许樟荣 傅祖植 潘长玉

目 录

第一篇 甲状腺

1. 甲状腺功能亢进症的诊断和治疗进展 白 耀 (1)
2. 甲状腺功能减退症的诊断和治疗 袁振芳 高 妍 (10)
3. 甲状腺疾病的实验室检查——甲状腺疾病诊治指南中相关部分解读 程 桦 (16)
4. 甲状腺结节和肿瘤的诊治进展 施秉银 (23)
5. 碘和甲状腺疾病 滕卫平 (28)
6. 中西医结合治疗甲状腺疾病 韩文霞 赵家军 (35)

第二篇 糖尿病

1. 糖尿病前期人群的筛查 郭清华 潘长玉 (42)
2. 糖尿病前期的现状和命名分歧 贾伟平 (48)
3. 糖尿病患者的胰岛素治疗 陈家伟 (53)
4. 糖尿病足的诊治进展 许樟荣 (60)
5. 糖尿病的口服药物治疗 傅祖植 陈黎红 (65)

第三篇 代谢综合征

1. 代谢综合征——百年之辩 李光伟 (72)
2. 非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征 高 鑫 (77)
3. 代谢综合征的诊断标准评价 高勇义 李秀钧 (85)

第四篇 肾上腺

1. 原发性醛固酮增多症 曾正陪 (92)
2. 嗜铬细胞瘤 曾正陪 (95)
3. 多内分泌腺瘤病研究进展 李小英 (101)

第五篇 骨太盐疾病及骨质疏松症

1. 原发性骨质疏松症的诊治进展 孟迅吾 (106)
2. 原发性甲状旁腺功能亢进症 邢小平 孟迅吾 王 鸥 姜 艳 (118)
3. 甲状旁腺功能减退症与假性甲状旁腺功能减退症 邢小平 孟迅吾 姜 艳 (124)

第六篇 性腺疾病

1. 性分化异常疾病的诊断策略 母义明 (131)
2. Klinefelter 综合征研究进展 李江源 (137)

甲状腺功能亢进症的诊断和治疗进展

白 耀

中国医学科学院 北京协和医院

本文系统阐述了甲状腺功能亢进症（甲亢）的含义、病因、发病机制、临床特点、不典型表现和少见类型、实验室检查（着重血清甲状腺激素和促甲状腺激素测定的新看法和意见），临床诊断时的思路定位，与内科有关疾病的鉴别，内科治疗的现状与进展，以及甲亢主要并发症中的甲亢危象的诱发原因、处理原则，甲状腺相关性眼病的发病机制、临床活动性的判断及处理（着重介绍皮质激素和球后放射治疗），甲亢与妊娠中甲亢对妊娠的影响，诊断和治疗时需要注意的一些问题，甲亢周期性麻痹的治疗等。

甲状腺功能亢进症（hyperthyroidism，甲亢）是内分泌学科的常见病，也是涉及外科、妇产、小儿、眼、神经、皮肤、核医学等学科的疾病。近年，甲亢的发病数明显增多，其发病与精神因素、免疫功能的改变显著相关，与富碘及碘摄入的不适当也相关。甲亢及其并发症是影响患者健康和劳动，尤其是较长期困扰青、中年患者和临床医师较为棘手和不得不深思与面对的问题，如甲亢治疗方法的选择；治疗中的病情反复，治疗后复发；甲状腺相关眼病病情活动的判断、治疗方法的选用；甲亢与妊娠中不孕、不育、妊娠时机的选定，妊娠后是否继续或终止妊娠，孕期和分娩后母亲及新生儿的监测、处置和哺乳问题等均值得进一步深入关注、探索和应对。

甲亢是包括血中甲状腺激素增多及其引发的机体代谢增高和神经、循环、消化等为主的多个系统功能亢进，可伴有免疫方面异常的一组临床综合征。其中由甲状腺本身的原因引起者称为狭义的甲亢，而不论甲状腺内、外各种原因引起的多系统兴奋性增高和代谢亢进表现者均称为甲状腺毒症（thyrotoxicosis）。以往统计，本病发病率为0.5%~1.0%，近年发病率明显增高。

病 因

1. 甲状腺性 毒性弥漫性甲状腺肿（Graves病）最常见，占有甲亢的80%以上；毒性结节性甲状腺肿（Plummer病）次之；功能自主性甲状腺腺瘤罕见；碘致甲亢（用含碘多的药物及人为补碘），甲状腺炎（亚急性，慢性淋巴性，少数Graves甲亢患者和桥本甲状腺炎并存称为桥本甲亢）、甲状腺癌等。
2. 垂体性 促甲状腺激素（TSH）瘤，甲状腺激素抵抗综合征。
3. 妇产科情况和疾病 产后甲状腺炎，葡萄胎及绒毛膜促性腺激素相关性甲亢等。
4. 医源性 甲状腺手术后的替代补充或不适当的摄入。
5. 小儿（新生儿、幼儿、儿童、青少年）甲亢 新生儿甲亢与其母亲的甲亢有关，小儿甲亢的特点与成人甲亢不完全相同。
6. 亚临床甲亢（subclinical hyperthyroidism） 临床表现不明显，血清甲状腺激素正常，仅TSH

减低，见于甲亢临床发病的早期或甲亢治疗后的恢复阶段。

发病机制

一、Graves 病

1. 遗传因素 Graves 病具有家族聚集性。有限的双胞胎资料显示，单卵双胎 Graves 病发病一致率比双卵双胎高。

2. 环境因素 环境因素包括精神因素、应激、感染等。

3. 自身免疫 自身免疫包括体液免疫和细胞免疫，最终产生甲状腺刺激抗体（TSA_b），促甲状腺激素结合抑制免疫球蛋白（TBII），从而兴奋甲状腺细胞，产生过多的甲状腺素（T₄）和三碘甲状腺原氨酸（T₃）而发病。

甲状腺细胞表面 HLA 分子及其他免疫相关性抗原的异常表达，使其成为抗原递呈细胞，在树突状细胞和 B 淋巴细胞的协同作用下，激发和加重 T 淋巴细胞介导的免疫反应。机体存在免疫耐受障碍（胸腺或外周环节），丧失了清除能对自身抗原起反应的 T 淋巴细胞功能，导致这类 T 淋巴细胞攻击甲状腺组织。抑制性 T 淋巴细胞功能减弱导致辅助性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能增强。

二、毒性结节性甲状腺肿

TSH 受体基因的突变，甲状腺独立于 TSH 的影响和控制。

症状和体征

严重程度与患者的年龄、病程的长短、甲状腺激素增多的程度有关，典型表现有代谢增高（怕热、多汗、低热）；多个系统（神经、循环、消化等系统）功能增高，极少数老年患者高代谢症状不典型，表现为乏力、抑郁、嗜睡、体重明显减少，即“淡漠型甲亢”。

患者常兴奋、激动，皮肤温暖、有汗；眼裂增大，眼球突出；甲状腺常有肿大，但不一定与病情呈正相关。Graves 病的甲状腺为弥漫性肿大，甲状腺上可触及震颤，听到血管杂音，结节性者可触及结节，功能自主性甲状腺腺瘤可扪及孤立结节。心率增快多明显。伴眼病者约占 50%。

较少的表现：仅有 1~2 种表现，如消瘦明显、心律失常、肢体颤抖、周期性麻痹（少数成年男性可伴有）、胫骨前黏液性水肿，男性乳房增生，食欲减退，体重不减甚或肥胖等。

毒性结节性甲状腺肿患者多为中老年女性发病，临床表现较毒性弥漫者轻，且常常不典型，以明显消瘦或心律失常就诊者不少见，体格检查可见甲状腺多发结节。由于临床表现不明显，不易及早发现和及时治疗，此肿类型发生甲亢危象的相对较多。

少见类型：T₃ 亚型、T₄ 亚型，均相对少见，淡漠型罕见。

甲状腺有关检测

包括 T₄、T₃、游离 T₄（FT₄）、游离 T₃（FT₃）、T₃ 摄取试验（T₃U）、游离 T₄ 指数（FT₄I）。甲状腺激素的测定可受多种因素诸如结合异常、末梢抵抗、药物及摄入甲状腺素等影响。甲状腺素结合球蛋白（TBG）的变化是临床较常见的影响测定的因素。引起 TBG 改变的情况见表 1。

当不存在影响 TBG 因素的情况时，专家们推荐测定 T₄ 和 T₃，因为总 T₄、T₃ 测定稳定，测定的重复性好，而目前 FT₄、FT₃ 的测定方法均非直接测游离激素水平，测定的方法学上仍有许多问题有待解决。

表 1 引起 TBG 改变的情况

TBG 增加	TBG 减少
妊娠、女性激素及口服避孕药	雄激素
急性肝炎	糖皮质激素
新生儿	慢性肝病
胆汁性肝硬化	肾病
急性间歇性卟啉病	严重全身性疾病
遗传	肢端肥大症活动期
	遗传

TSH 测定及促甲状腺激素释放激素 (TRH) 兴奋试验: 血清 TSH 有不同的检测方法, 多年来, 先后经历几个阶段改造过程: 第 1 代, 放射免疫 (RAI); 第 2 代, 免疫放射 (IRMA); 第 3 代, 免疫化学发光 (ICMA); 第 4 代, 时间分辨免疫荧光 (TRIFA) 法。灵敏度各差 1 个数量级, 即测定的灵敏度分别为 1~2、0.1~0.2、0.01~0.02 以及 0.001 mU/L。目前国内大多采用第 2 代和第 3 代测定方法, 第 2 代为敏感法 (sTSH) 测定, 第 3 代、第 4 代为超敏感 (usTSH) 测定。sTSH 测定是国际公认的诊断甲亢的首选指标, 可作为常见甲亢的单一筛查指标。对有些临床疑诊甲亢患者可行 TRH 兴奋试验, 观察注射 TRH 前后的血 TSH 的变化, 如注射后 TSH 不升高, 支持甲亢的存在。

甲状腺摄取¹³¹I 率可作为间接诊断甲亢的一种手段, 需注意, 在平时补充碘的情况下摄取率可能不增高。此种检查对孕妇不宜采用。

促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 包括 TSAb 和 TBII, 此种抗体还包括甲状腺刺激阻断抗体 (TSBAb)。TSAb 增高说明有 Graves 病, 也是判断预后和抗甲状腺药停药的参考指标。Graves 病血清抗甲状腺自身抗体 (TGAb, TPOAb) 常升高, 也是自身免疫的佐证, 而在慢性淋巴细胞性甲状腺炎引发的甲亢其升高更明显。

诊 断

甲亢的诊断要根据患者的病史、症状, 体格检查, 辅以实验室检查, 全面分析、裁定。甲亢患者少数可以临床表现不典型, 有的仅是消瘦, 或是因心律失常就诊。少见类型如仅 T3 或游离 T3 升高的 T3 型甲亢, 及仅 T4 或游离 T4 升高的 T4 型甲亢。

诊断时需要正确估价甲状腺激素实验室测定结果。为能较准确地获得检测数据, 同时测定 T4、T3、FT4、FT3 会更有诊断参考价值。T3U 的应用是用于计算游离甲状腺素指数, 后者的计算数字与游离甲状腺激素水平呈正相关, 有时仍不失为一种有用指标。血 TSH 测定如检测方法足够灵敏, 仅凭此可诊断 Graves 病。必要时应做 TRH 兴奋试验协助诊断。

诊断甲亢时需要和临床常见的内科疾病如功能性或器质性心脏病、结核病、单纯性或结节性甲状腺肿、神经功能紊乱、更年期综合征、糖尿病以及全身或局部恶性肿瘤引发的消瘦等进行鉴别。

治 疗

甲亢的治疗中, 一般治疗包括高蛋白、高维生素、高热量、低碘膳食, 不容忽视。治疗过程中不宜过度劳累, 要减少脑力、体力活动, 脑力活动更加重要。特殊治疗通常包括硫脲类抗甲状腺药长期疗法、病情控制后的甲状腺次全切除术和放射性碘治疗。此外, 还有介入栓塞和传统的中医中药治疗。

硫脲类抗甲状腺药长期疗法的特点是患者容易接受, 不会引起不可逆损害, 此方法在亚洲和欧洲各国选用较多, 缓解率为 40%~50% (表 2), 且疗程长, 需要多次定期随查, 复发率较高。

表 2 硫脲类抗甲状腺药长期治疗的缓解率

研究者	国家	年代 (年)	缓解率 (%)
Leclere	法国	1994	60.53
Edmonds	英国	1994	50.33
Jorde	挪威	1995	43.33
Goni-Irarte	西班牙	1995	39.37
Wilson	英国	1996	64.43
Lucas	西班牙	1997	33.40
Rittmaster	加拿大	1998	42.41
Benker	德国	1998	46.42
Nedrebo	挪威	2002	52.55

硫脲类抗甲状腺药的作用机制为减少甲状腺激素合成及调整机体免疫功能。药物作用于甲状腺过氧化物酶而抑制碘的氧化，干扰碘化酪氨酸的耦联。硫脲嘧啶类抗甲状腺药可以通过抑制外周 1 型脱碘酶的活性而抑制外周 T₄ 转化为 T₃；抑制甲状腺内细胞因子的产生，这是一种器官特异性免疫抑制作用，对全身免疫反应无影响；改变 TBG 的构象，使其不易碘化和裂解；抑制甲状腺滤泡上皮细胞的功能和生长。硫脲类抗甲状腺药的免疫调节作用：① 减少血清因子（TSA_b、IL-1_b、IL-2 受体等）；② 减少免疫细胞 [甲状腺内、外的活化 T 淋巴细胞，自然杀伤（NK）细胞]；③ 增加抑制的细胞。

硫脲类抗甲状腺药的品种：丙基硫氧嘧啶（PTU，丙赛优），甲硫咪唑（MMI，他巴唑；赛治），卡比马唑（甲亢平）。

硫脲类抗甲状腺药的相对适应证：病情轻，病程短，甲状腺小，儿童和老年，伴妊娠、严重突眼等。

硫脲类抗甲状腺药的给药方法：从大剂量起始，全程治疗分为症状控制、药物递减和长期维持 3 个阶段，从起始至维持药量结束总疗程 1~2 年。需注意的是治疗要个体化，症状未控制时应低碘饮食。碘超足量和碘过量可以影响抗甲状腺药物治疗的效果。

抗甲状腺药投药过程中可出现的变态反应（1%~5%）有瘙痒、皮疹、发热、关节痛等。严重者有骨髓影响（<1%），这些是由变态反应和（或）毒性反应，反应重者出现粒细胞减少，甚至缺乏（<2 000/mm³），血小板减少，贫血，骨髓形成不全。其他反应罕见，如抗甲状腺-关节炎综合征（皮疹、发热、关节痛、关节炎、肌痛），胰岛素自身免疫综合征，多发肌炎，Mikulicz 综合征（唾液腺及泪腺炎），肝功能不全及中毒性肝炎，血管炎（中性粒细胞胞浆抗体升高，使用 PTU 多见，小儿多见），弥散性血管内凝血（DIC），鼻炎，结膜炎，水肿，淋巴结炎，腹泻，脱发，味觉丧失及低血糖（胰岛素自身抗体生成——MMI）。

除硫脲类抗甲状腺药外，辅助药物有肾上腺素阻断剂，如普萘洛尔（心得安），心率明显增快（>100 次/分）或神经兴奋显著者均为其适应证，根据病情的轻重安排药量，须注意在存在心力衰竭和肺部疾患时不应使用。

关于甲状腺激素（左甲状腺素钠或甲状腺片）的伴随使用问题，看法不一致。多数认为不一定与硫脲类抗甲状腺药同时应用，尤其是 2 种药物在治疗中全程联用不可取，只有在以下情况时可以考虑：起始用抗甲状腺药后很快（如 1 个月内）发生甲状腺功能减退；治疗前或治疗中甲状腺肿大或继续增大；治疗前或治疗中眼球明显突出或进一步突出。

抗甲状腺药物控制病情后的甲状腺次全切除治愈率达 90% 以上，相对适应证有甲亢伴结节性甲状腺肿（毒性结节性甲状腺肿）、甲状腺肿大并有压迫症状、胸骨后甲状腺肿、抗甲状腺药物治疗后复发等。儿童及有严重心、肝疾病者不适合。手术时机和术前准备：甲亢药物治疗后临床症状基本控制，体重上升明显，心率降至 80 次/分左右，血中甲状腺激素降至正常时，可考虑投碘剂做进一步术前准备。术后并发症中，依据医疗环境的不同，永久性甲状腺功能减退的发生率为 4%~30%。

放射性¹³¹I 是利用甲状腺摄碘和¹³¹I 中 β 射线对甲状腺的照射，引发腺体破坏。适应证为年龄 >25 岁、甲状腺中度肿大，特别对药物过敏者、有粒细胞减少者、甲亢性心脏病及轻度肝受损者。治愈率约为 85%，国内统计治疗后发生永久性甲状腺功能减退者 <10%。目前国内采用的治疗量不良反应不多，有些患者需要进行第 2 次放射性核素碘治疗，有些患者治疗 6~12 个月后产生永久性甲状腺功能减退，须长期甲状腺素替代治疗。此种疗法儿童慎用，孕妇禁忌使用。

预 后

甲亢经过治疗后大多数可治愈，有些可能复发，需要再度治疗，极少数患者自发转变为甲状腺功能减退，须长期药物替代治疗。

并发症

一、甲状腺危象

甲亢患者由于某种诱因使病情突然加重，以致危及患者生命的严重情况称为甲状腺危象（甲亢危

象, thyrotoxic crisis, thyroid storm)。甲亢危象的发生率并不高,但每个甲亢患者在发病和治疗过程中均有可能发生,其病死率为20%~50%。

(一) 诱因

1. 内科性诱因 较外科性诱因常见。① 感染:常见上呼吸道感染,其次是胃肠道和泌尿系感染;② 应激:精神紧张,劳累,药物反应,心力衰竭,糖尿病酸中毒,低血糖,分娩,妊娠,中毒等;③ 不适当、突然停用碘剂;④ 少见原因:采用大剂量¹³¹I治疗甲亢后,甲状腺活体组织检查过多、过重触摸甲状腺等。

2. 外科性诱因 甲状腺手术或身体其他部位的手术。① 甲亢未控制而行手术;② 麻醉。

(二) 主要临床特点和分期

1. 临床特点 ① 体温升高,高热(>39℃)是本症特征表现,是与重症甲亢的重要鉴别点。② 中枢神经系统表现为精神变态,焦虑常见,震颤,烦躁,谵妄,嗜睡,最后昏迷。③ 循环系统表现为心动过速,与体温升高不成比例,心律失常,肺水肿,心力衰竭,休克。④ 消化系统表现为恶心,呕吐,腹痛,腹泻,甚至有黄疸。恶心和腹痛常是本病早期表现。⑤ 电解质紊乱表现为低血钾,低血钠。不少患者危象表现不典型,淡漠型甲亢危象罕见。

2. 分期(北京协和医院分期方法) ① 危象前期:体温<39℃,脉率<159次/分,多汗,烦躁,嗜睡,食欲减退,恶心,排便次数增多;② 危象期:体温>39℃,脉率>160次/分,大汗,躁动,谵妄,嗜睡,昏睡,呕吐,频繁腹泻。

(三) 治疗原则

1. 保护患者脏器,防止功能衰竭 退热降温,禁用大量阿司匹林,防止过多出汗,避免结合型的甲状腺激素与TBG解离,产生过多的游离型甲状腺激素,进一步加重病情。采用物理降温,必要时行人工冬眠。可用消炎镇痛剂放置肛内。给氧、积极大量补液(同时补充糖及维生素)。必要时用强心药和滴注肾上腺皮质激素。

2. 降低循环中甲状腺激素水平 抑制甲状腺激素的产生和分泌,口服或鼻饲相当于PTU 600~1 200 mg/d。碘剂,静脉滴注Lugol液30滴或碘化钠1~2 g;或Lugol液3~4 ml溶于1 000~2 000 ml溶液中。最好在用碘前1 h用PTU。

甲亢危象的护理也是抢救成功的重要环节,必须重视。

二、甲状腺相关性眼病

甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO, 内分泌眼病)是伴有甲状腺功能异常的浸润性和炎症性眶部疾病。主要发生于Graves病患者中,也可见于甲状腺功能正常者、原发性甲状腺功能减退和桥本甲状腺炎患者。在后者,仅有3%病例伴有TAO。采用磁共振显像进行检查的Graves病患者,绝大多数有TAO。未经治疗的Graves病患者,临床上有71%无眼病表现,而这些患者经磁共振检查已可见眼外肌有增大。Reed认为甲亢以前先有TAO者占35%,两种情况同时发生者占25%,而甲亢之后出现TAO者占40%。

年龄小,体重指数低,吸烟,过多食用碘盐,有Graves病家族史,血T₃及T₄高,接受过放射碘治疗等与TAO的发生有密切关系,是本病发生的危险因素。

(一) 病因与发病机制

有很多事实说明本病与自身免疫有关,细胞免疫和体液免疫异常在眼病的发生和发展中均有作用。Graves病患者血中针对甲状腺滤泡细胞抗原的T淋巴细胞,识别包括球后组织在内的共同抗原决定簇;成纤维细胞可能在球后的免疫过程中作为效应细胞或靶细胞,在T淋巴细胞和细胞因子的刺激下合成葡糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG),产生眼病。

有研究表明,Graves眼病患者的球后成纤维细胞上强烈表达细胞间黏附分子(ICAM)-1和人类白细胞抗原(HLA-DR)。某些ICAM-1作为淋巴细胞功能抗原的配基,在各种免疫介导的炎症反应中发挥作用,在T淋巴细胞的活化及抗原的识别过程中有重要的协同刺激作用。抗眼肌膜抗体在本病的发病中有重要作用,干扰素(IFN)- γ 可能是启动或加重Graves眼病自身免疫反应的重要因素。TSH在本病的发病中也有促进作用。

总之,TAO 的病因尚不完全清楚,甲亢与 TAO 是 2 个既密切相关而又有区别的器官特异的自身免疫疾病。

(二) 临床表现

非浸润性突眼占本病的大多数。浸润性突眼少见,不少患者伴有轻度甲亢,也有相当多的患者甲状腺功能正常。有上眼睑收缩、凝视、眼内异物感、畏光、流泪、眼痛、眼睑水肿、结膜充血、眼球突出、眼外肌部分麻痹时,眼球的活动受限,出现复视。眼球固定,病情重者,眼裂不能关闭,角膜暴露,发生角膜混浊、溃疡。伴有结膜充血、水肿、视神经受侵犯时,可导致视力下降、失明。这些表现随病期和病情的轻重程度而不同,常随疾病的进展而逐渐加重。病变常表现在双眼,少数患者为单眼,需排除眼部本身疾患。眼部改变与甲状腺功能改变无直接关系,临床可见到眼病重者的甲亢程度常较轻。

(三) TAO 活动性的判断

Mourits 等根据免疫炎性反应的 10 个临床表现(眼痛、眼胀感;向上下或向两侧凝视时眼痛;眼睑充血;结膜弥漫性充血;结膜水肿;眼睑水肿;肿胀的肉阜出现;突眼度在 3 个月内增加 ≥ 2 mm;视力在 3 个月内有所下降;眼球活动在 3 个月内有所下降)来判断 TAO 的活动性,其预测的特异性可达 86%。

(四) 治疗

对大多数 TAO 来说,本病是自限性疾病,而且在临床过程中可自然减轻或加剧。有 2/3 轻至中度患者能自行缓解,仅小部分患者需要治疗,而 90% 的 TAO 患者不需要治疗。非浸润性突眼无需特殊处理,随甲亢病情的好转大多数患者的突眼也好转。对于浸润性突眼,根据病情治疗方法包括药物、眶部照射或手术疗法。TAO 患者需加用特殊治疗还是仅用局部保护取决于眼病的严重程度与活动性。若病情活动应予糖皮质激素和(或)放射治疗。在进行抗甲状腺药物治疗甲亢的同时可加 L-型甲状腺素钠 33.3 ~ 100.0 $\mu\text{g}/\text{d}$ (或甲状腺片 20 ~ 60 mg/d),对改善症状有帮助。当甲状腺功能正常后可酌情选用下列疗法。

1. 糖皮质激素 对于 TAO,糖皮质激素具有减少炎性细胞浸润,免疫调节的作用,抑制淋巴细胞对组织的浸润,减少细胞因子等免疫介导物的释放,使球后成纤维细胞合成和分泌葡糖胺聚糖减少。本疗法对对急性炎症阶段效果较好,可改善眶周的水肿和浸润,尤其对近期发生的眶周软组织水肿、突眼和眼肌麻痹效果更为明显。用药以后,可在 72 h 内得到改善。在炎症的活动阶段,用药应当持续最短 3 个月,也可长至 3 年。通常,口服泼尼松 30 mg/d,也可静脉滴注甲基泼尼松。

大剂量甲泼尼龙间断冲击疗法:在不同的观察中,积累剂量为 1.0 ~ 1.2 g。如果采用大剂量口服,起始量为 40 ~ 100 mg/d,持续 2 ~ 4 周,以后每周逐渐减少 5 mg。采用糖皮质激素治疗时使用的药量要足够,时间要够长,注意药物不良反应。有报道静脉滴注法的疗效优于口服法。此种疗法对复视的效果较小,对突眼无作用。患者有视神经病变时不适合用大剂量糖皮质激素治疗。

近年,国内外一些医师采用更大剂量的糖皮质激素进行短期冲击治疗,取得很好的疗效,但所用的剂量大,引起不良反应的机会多,须结合临床情况,谨慎进行。

局部给药因为疗效差,近年已很少采用。

2. 球后放射治疗 主要机制是本疗法的非特异抗炎作用和淋巴细胞对射线高度敏感,较低剂量即可抑制淋巴细胞,改变 Th/Ts 细胞的比例,还可使眶内的成纤维细胞改变葡糖胺聚糖分泌。和糖皮质激素治疗一样,球后放射治疗仅适合 TAO 的急性炎症阶段。放射治疗的总剂量最宜为每只眼 20 Gy。照射以后 1 ~ 2 周可见到眼病有改善,作用可持续 18 个月。大多数患者治疗后结膜、眼睑和眶周组织的水肿明显改善。放射对眼外肌大小的影响很少,眼球活动受限和复视也无影响。照射治疗的效果并不快,但比糖皮质激素持续时间长。主要不良反应是照射引起的视网膜病变,可发生于治疗以后的 18 ~ 36 个月,由于治疗有可能有加速微血管病变的危险,故糖尿病伴有视网膜病变是眶部照射的禁忌证。在正接受化疗的患者,眶部照射也属禁忌,因为它可增强照射的作用,使眶部照射剂量计算不精确。在照射眶部时放射定位要准确。糖皮质激素与放射治疗并用较单独一种疗法效果好。

3. 免疫抑制剂 研究表明,环孢素对本病有一定的治疗效果。Heufelder 等的资料指出,抗肿瘤药甲氨蝶呤(Methotrexate)是活动期 TAO 对泼尼松加眼眶部照射有抵抗时有效、易于耐受、倍受欢迎的

新治疗方法。

4. 奥曲肽 奥曲肽 (Octreotide) 是一种人工合成的生长抑素 (Somatostatin) 类似物, 可使 TAO 患者的眼裂变小, 眼压下降, 视力改善。有称此药可抑制 TRH、TSH、T3 及 T4 的分泌, 还可以减少葡萄糖胺聚糖的生成。其作用的药效时间较长。有前瞻性研究显示其有效率 < 60%。Uysal 等曾观察了奥曲肽治疗 9 例内分泌眼病患者, 其中 7 例治疗后有较好的反应。

5. 少数患者由于角膜及结膜的严重暴露, 可采用暂时性眼睑缝合或眶内减压手术。近年开展的经鼻显微技术可达到眶内减压效果, 使突眼及视神经病变的治疗效果得到近一步提高。为了医疗和美容的原因, 在疾病的后期, 急性过程平息后, 由于肌肉的纤维化或挛缩, 常遗留下复视或眼睑的异常, 可采用眼睑及斜视矫正术。

6. 不论是采用何种方法进行治疗, 治疗期间做好眼部的护理 (如夜间抬高头部, 户外活动外时用遮光镜, 为预防破溃和感染外用眼药水及眼药膏、眼罩等) 是很重要和必要的。应避免长时间注视 (看一种固定影像, 如看电视、电脑屏幕), 防止眼外肌疲劳。提醒和劝说患者不吸烟和少吸烟是很多学者中肯、有科学根据的建议。

三、甲亢与妊娠

(一) 概述

妊娠伴甲亢并不少见, 发病率为 0.1% ~ 0.2%, 也有称可达 0.8%。伴发的甲亢以 Graves 病最常见 (> 90%); 毒性结节性甲状腺肿、功能自主性甲状腺腺瘤及滋养层激素引起者均可伴有妊娠, 但少见。据观察, 近年来妊娠伴发甲亢者明显增多, 北京协和医院 1983—2003 年妊娠合并甲亢的情况见表 3。

表 3 北京协和医院 1983—2003 年妊娠合并甲亢的情况

年代 (年)	分娩妇女人数	合并甲亢分娩人数	患病率 (%)	增长速度 (%)
1983—	5 716	2	0.03	—
1990—	5 213	11	0.21	450
1995—	5 998	37	0.62	1 750
2000—				
2003	5 838	50	0.86	2 350
合计	22 765	100	0.44	—

传统医学认为甲亢患者妊娠后对母婴均会有不同程度的影响, 妊娠高血压综合征的发生可较无甲亢的孕妇增加 1 倍以上。文献报道, 妊娠合并甲亢孕妇的流产率高达 25.7%, 死胎和胎死宫内的发生率为 25%, 有 45.8% 的孕妇发生早产, 胎儿的畸形发生率也明显高于无甲亢的孕妇。

甲亢孕产妇流产、早产和妊高征的发生率增加, 产后也有可能引发心力衰竭或甲亢危象。Graves 病患者血中的 TRAb 容易通过胎盘引起新生儿甲亢, 甲亢也可以引起胎儿先天异常 (畸形), 还可发生新生儿甲状腺疾病及娩出低出生体重儿。早期用抗甲状腺药可减少低体重儿、早产和中、重度妊高征的发生率, 但孕早期用 MMI 新生儿先天畸形的发生率增加。国内有一组甲亢合并妊娠 81 例资料显示, 甲亢合并妊娠时, 引起的早产、死胎、围生儿死亡以及胎儿畸形与对照组间均无显著差异。北京协和医院的资料中, 甲亢合并新生儿先天畸形有 7 例, 六指畸形 1 例; 左、右肾积水各 1 例; 动脉导管未闭 1 例; 无脑儿、脊柱裂、肘关节僵直 1 例; 并趾畸形 1 例; 十二指肠闭锁 1 例。7 例先天畸形母亲使用抗甲状腺药的情况是: 第 1、5、6 例采用 MMI, 第 2 例未用药, 第 4 例用 PTU, 第 3、7 例初用 MMI, 后换用 PTU。

妊娠本身对甲亢也有影响, 不少甲亢患者在妊娠后甲亢病情加重。由于母体在妊娠时免疫活性减低, 一些患者在妊娠期甲亢可能自然减轻或好转, 而在产后, 不少已经缓解的甲亢病情又会出现或加重。如果甲亢患者在妊娠期得到恰当地治疗和监测, 绝大多数母婴的预后是好的。因为有些患者妊娠时

可有甲亢复发，所以，停用抗甲状腺药时间不久（6个月以内）希望近期妊娠的做法不合适。

（二）诊断

甲亢合并妊娠，尤其在妊娠的3个月以内，要正确估价患者的症状和体征，如怕热、心动过速、神经质表现及甲状腺肿等。孕妇和甲亢患者的表现有相似之处，孕妇的代谢及心率均较正常妇女增加，由于碘通过胎盘、母体相对缺碘以及肾小管对碘回吸收减低，甲状腺呈现代偿性增大，有些孕妇的甲状腺部位可听到血管杂音，在检查时均应注意。

孕妇的雌激素增高，刺激肝脏合成TBG，使血中TBG的浓度比平时高出2倍，影响了对血中的甲状腺激素水平的估价。此时，血中总T4水平升高，但T3U测定数低，FT4I结果仍可正确判断病情。由于胎盘绒毛膜促性腺激素（HCG）的影响，FT4及FT3在妊娠的前5周升高，以后降至正常，在后3个月达正常低值。妊娠伴甲亢时不应当进行放射性碘检查，因胎儿的组织对放射性非常敏感。

（三）治疗

甲亢合并妊娠时对于胎儿留与去问题的处理必须慎重对待，要根据具体情况，在征得患者（必要时和家属）充分理解的基础上谨慎决定。妊娠后甲亢缓解者不需治疗，可定期随查，少数患者需用抗甲状腺药直至分娩。使用抗甲状腺药时应尽可能将药量保持在最小有效剂量，维持甲状腺功能正常或使FT4维持在正常水平的高限为宜。治疗期间必须防止发生甲状腺功能减退，甲状腺功能低下对胎儿的生长发育不利。PTU通过胎盘较其他硫脲嘧啶类药少，故通常作为妊娠伴甲亢患者的首选药物。近年不少研究表明，丙基硫氧嘧啶和甲硫咪唑在孕期使用均是安全的。如需手术治疗甲亢，可在妊娠的第4~6个月时进行较为安全。妊娠伴甲亢时，因碘可自由通过胎盘，放射性碘治疗会损伤胎儿的甲状腺，应绝对禁止。

关于产后哺乳问题，因为硫脲类甲状腺药有少量通过乳汁排出，故习惯做法为产后不主张母乳喂养。近年不少报道认为药物（PTU、MMI）从乳汁排出很少，对新生儿和婴儿的甲状腺功能、智力和体格发育无不良影响，可以考虑母乳喂养。

四、甲亢合并周期性麻痹

甲亢合并周期性麻痹的发生率不高（<3%），多发生在30岁左右的男性，主要发生在亚洲人种，白人罕见。临床表现除甲亢外，突出的有发作性肢体软瘫，以双下肢居多，发作前常有劳累或进食过饱的诱因。实验室检查除血甲状腺激素增高外，麻痹发生时血清钾常较正常减低。

患者在麻痹发生时需要补充钾盐，严重者需要静脉滴注氯化钾，3~5g溶于5%葡萄糖溶液或0.9%氯化钠溶液1000~1500ml中。对于甲亢本身的治疗，为避免甲亢复发后肢体麻痹的再度发生，以采用放射性碘或手术方法为佳。

参考文献

- 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. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症. 中华内科杂志, 2007, 46 (10): 876-882.
- 白耀. 甲状腺病学——基础与临床. 北京: 科学技术文献出版社, 2003: 275-276, 409-435.
- 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. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺疾病的实验室及辅助检查. 中华内科杂志, 2007, 46 (8): 697-702.
- Jameson JL, Anthony P, Weetman. Disorders of the thyroid gland//Harrison's Endocrinology. New York: McGraw-Hill, 2006: 86-94.
- 美国国家临床生化学院（NACB）. 甲状腺疾病实验室诊断与检测的临床应用准则（中文版）. 电子网络版, 2007: 43-49.
- 邢家骝. 131I治疗甲状腺功能亢进症的现代观点. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23 (6): 378-380.
- 白耀. 甲状腺危象//张文武. 急诊内科学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 529-534.
- Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. Br J Ophthalmol, 2003, 87 (6): 773-776.
- El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: A practical guide to classification, natural history and management. Intern Med J, 2004, 34 (8): 482-491.
- Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study. Ophthalmology, 2004, 111 (8): 1557-1562.