

现代急危重症学

王新刚等◎主编

(下)

现代急危重症学

(下)

王新刚等◎主编

第十章 内分泌科常见疾病

第一节 甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症（hyperthyroidism）简称甲亢，指甲状腺呈现高功能状态，产生和释放过多的甲状腺激素所致的一组疾病，其共同特征为甲状腺激素分泌增加而导致的高代谢和交感神经系统的兴奋性增加，病因不同者各有其不同的临床表现。在临床实践中应注意与甲状腺毒症相区别，甲状腺毒症指组织暴露于过量的甲状腺激素而引起的特殊的代谢变化和组织功能的病理生理改变。甲亢则指甲状腺组织产生和释放激素过多，而甲状腺毒症更强调其产生的后果。摄入过量的外源性甲状腺激素可以导致甲状腺毒症，但甲状腺功能无亢进。

甲状腺毒症根据病因分类如下（表 10-1）：

表 10-1 甲状腺毒症的原因

甲状腺毒症伴颈部正常或增高的碘摄取
Graves 病
甲状腺毒性腺瘤或多结节性甲状腺肿伴甲亢
滋养细胞疾病
产生 TSH 的垂体瘤
甲状腺激素抵抗（甲状腺激素受体突变）
甲状腺毒症伴颈部几乎缺乏的碘摄取
无痛（沉默）性甲状腺炎
胺碘酮诱发的甲状腺炎
亚急性（粒细胞性，de Quervain 氏）甲状腺炎
医源性甲亢
人为摄入过多甲状腺激素
卵巢甲状腺肿
急性甲状腺炎
甲状腺滤泡状癌转移

一、甲状腺激素产生过多

（一）依赖于促甲状腺激素受体

1. 毒性弥漫性甲状腺肿即 Graves 病（Graves disease）。主要由自身免疫机制所致，甲状腺为双侧弥漫性的肿大，可有突眼征，又称弥漫性甲状腺肿伴功能亢进症、突眼性甲状腺肿。
2. 绒毛膜癌、葡萄胎产生过量的 hCG，可作用于促甲状腺激素受体，造成甲状腺功能亢进。

3. 垂体性甲亢由于垂体肿瘤分泌过多 TSH, 常同时有肢端肥大症, 颇罕见, 部分患者可因下丘脑产生 TRH 过多引起血清泌乳激素增多。

4. 异位 TSH 综合征支气管癌和直肠癌等恶性肿瘤均可分泌 TSH 样物质而引起甲亢。

(二) 自主产生甲状腺激素过多

1. 自主性高功能甲状腺结节或腺瘤 本病与多克隆细胞株 G_s 突变有关, 结节可多个或单个。甲亢起病缓, 无突眼。甲状腺扫描呈热结节, 且不为外源性甲状腺激素抑制。结节外甲状腺组织摄碘功能因垂体分泌 TSH 功能受甲状腺激素所抑制而减低, 甚至消失。多个高功能结节应和多结节性甲状腺肿伴甲亢相区别。

2. 多结节性甲状腺肿伴甲亢 又称毒性多结节性甲状腺肿 (Plummer 病), 病因不明。常为甲状腺结节性肿大, 患者多年后出现甲亢症状, 甲状腺扫描特点为摄碘功能呈不均匀分布, 外源性 TSH 和甲状腺激素并不改变摄碘功能。

3. 碘源性甲状腺功能亢进症 (简称“碘甲亢”) 与长期大量摄碘或含碘药物有关 (Jod-Basedow 效应)。患者的甲状腺碘代谢常有缺陷, 可伴有结节, 患者无突眼。

4. 甲状腺滤泡样或乳头样癌 可因肿瘤产生过多甲状腺激素而引起甲亢。

(三) 非甲状腺组织产生甲状腺激素过多

1. 甲状腺激素释放过多

(1) 慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (又称桥本甲状腺炎) 常在早期某个阶段可以表现为甲状腺毒症, 称为桥本甲状腺毒症, 最后又转为甲状腺功能减退症。

(2) 亚急性甲状腺炎的初期, 甲状腺滤泡破坏, 甲状腺激素溢出至血循环, 引起临床短暂的甲状腺毒症表现。

2. 非甲状腺源性的甲状腺激素过多

(1) 外源性甲状腺毒症 由于摄入过多甲状腺激素引起, 也有报告进食过多猪、牛甲状腺组织而发病者。

(2) 卵巢甲状腺肿 卵巢中含有异位甲状腺组织, 自主分泌过量的甲状腺激素引起甲亢。严格说来此病也是一种异位性甲状腺激素分泌过多症。

(3) 转移的甲状腺滤泡样或乳头样癌 产生过多的甲状腺激素。

在 2001 年美国甲状腺学会和美国临床内分泌医师学会的联合指南中, 将甲状腺毒症按颈部的摄碘率的高低分类, 在临床诊治中也有借鉴价值。

在上述各类甲状腺毒症中, 以 Graves 病最为常见, 占甲状腺毒症的 60% ~ 90%。

二、毒性弥漫性甲状腺肿

毒性弥漫性甲状腺肿又称 Graves 病 (Graves disease), 或称为 Basedow 病或 Parry 病, 是一种自身免疫性疾病, 临床表现为累及包括甲状腺在内的多系统的综合症群, 包括: 高代谢症群、弥漫性甲状腺肿、突眼征、特征性皮损和甲状腺肢端病, 患者可有其中一种以上的临床表现。由于多数患者同时有高代谢症群和甲状腺肿大, 故称为“毒性弥漫性甲状腺肿”。

(一) 病因与发病机制

本病为一自身免疫疾病, 患者的 B 淋巴细胞产生抗体, 其中一些可以与甲状腺滤泡细胞上的促甲状腺激素 (TSH) 受体结合并使受体活化, 刺激甲状腺的增长并产生

过多的甲状腺激素。此时,甲状腺滤泡细胞的 TSH 受体为抗体结合的位点,抗体与其结合后,能模拟 TSH 的功能,刺激甲状腺产生过多的甲状腺激素,这些 TSH 受体抗体 (TSH receptor antibody, TRAb) 又称为甲状腺刺激免疫球蛋白 (thyroid-stimulating immunoglobulins, TSI)。还有一些 TRAb 存在于 Graves 病和桥本病的血清中,可以使甲状腺增大但无促进甲状腺激素产生的作用。还有一些抗体称为 TSH 受体阻断抗体 (TSHRBAb) 或甲状腺刺激阻断抗体 (TSBAAb),该抗体不能活化腺苷酸环化酶,阻止 TSH 或 TSAAb 与 TSH 受体的结合,使甲状腺萎缩,抑制甲状腺功能。

产生 TRAb 的机制尚未完全阐明。目前认为有易感基因(特异 HLA II 类抗原基因)人群的甲状腺细胞,在受到一些触发因子(如碘摄入过量、病毒或耶尔辛肠炎菌等感染、糖皮质激素治疗的撤药或应激、分娩、精神压力、锂盐和干扰素 1 应用等)的刺激下,甲状腺细胞表面特异的 HLA II 类分子递呈 TSH 受体片段给 T 淋巴细胞,促使 B 淋巴细胞在免疫耐受缺陷时形成 TRAb。在不同人种的患者中检出的 HLA 抗原的频率不尽相同。如白种人与 DR-3 抗原或 HLA-B8, B46 相关,日本人与 HLA-Bw3, Dw12 相关,中国人则与 HLA-B46 明显相关。

Graves 病突眼的机制也未完全阐明。一般认为患者血中针对甲状腺滤泡细胞抗原的 T 细胞,可识别包括球后组织在内的共同抗原决定簇;球后成纤维细胞作为免疫效应细胞或靶细胞,在 T 细胞和细胞因子刺激下,合成糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG),产生突眼。同时,细胞因子刺激的结缔组织的增生也起重要作用,球后组织尚可有成纤维细胞和脂肪细胞的增生。引起突眼的特异抗体,可见于 20% ~ 40% 的 Graves 病患者中。

(二) 病理解剖

1. 甲状腺 弥漫性肿大,血管丰富、扩张,腺滤泡上皮细胞增生,呈柱状,滤泡细胞壁皱褶增加呈乳头状突起伸向滤泡腔,高尔基体肥大,附近有许多囊泡,内质网增大、增粗,核糖体丰富,线粒体数目增多。甲状腺组织中有弥漫性淋巴细胞浸润,甚至出现淋巴组织生发中心。

2. 眼球后组织 组织增生,常有脂肪浸润、眼外肌水肿增粗,肌纤维变性,纤维组织增多,黏多糖沉积与透明质酸增多沉积,淋巴细胞及浆细胞浸润。

3. 皮肤黏液性水肿 病变皮肤光镜下可见黏蛋白样透明质酸沉积,伴多数带有颗粒的肥大细胞、吞噬细胞和成纤维细胞浸润;电镜下见大量微管形成伴糖蛋白及酸性糖胺聚糖沉积。

4. 其他 骨骼肌、心肌可有类似上述眼肌的改变,但较轻。久病者肝内可有脂肪浸润、灶状或弥漫性坏死、萎缩,门脉周围纤维化,甚至全肝硬化。少数病例可有骨质疏松。颈部、支气管及纵隔淋巴结增大较常见,尚有脾大等。

(三) 临床表现

本病多见于女性,男女之比数为 1:4 ~ 6,各年龄组均可发病,以 20 ~ 40 岁最多见。多起病缓慢。在表现典型时,高代谢症群、甲状腺肿和眼征三方面的表现均较明显。但如病情较轻可与神经症相混淆。有的患者可以某种(些)特殊症状如突眼、恶病质或肌病等为主要表现。老年和儿童患者的表现常不典型。由于诊断水平的提高,轻症和不典型患者的发现已日益增多。典型病例常有下列表现。

1. 神经系统 患者易激动、精神过敏,伸舌和双手向前平举时可见细震颤、多言

多动、失眠紧张、思想不集中、焦虑烦躁、多猜疑等，有时出现幻觉，甚至亚狂躁症，但也有寡言、抑郁不欢者。腿反射活跃，反射时间缩短。

2. 高代谢综合征 患者怕热多汗，皮肤、手掌、面、颈、腋下皮肤红润多汗。常有低热，发生危象时可出现高热，患者常有心动过速、心悸、胃纳明显亢进。但体重下降，疲乏无力。

3. 甲状腺肿 多数患者以甲状腺肿大为主诉。呈弥漫性对称性肿大、质软，吞咽时上下移动。少数患者的甲状腺肿大不对称或肿大不明显。由于甲状腺的血流量增多，故在上、下叶外侧可闻及血管杂音和触及震颤，尤以腺体上部较明显。甲状腺弥漫对称性肿大伴杂音和震颤为本病一种特殊体征，在诊断上有重要意义，但应注意与静脉音和颈动脉杂音相区别。

4. 眼征 本病中有以下两种特殊的眼征。

(1) 非浸润性突眼 又称良性突眼，占大多数。一般属对称性，有时一侧突眼先于另一侧。主要因交感神经兴奋眼外肌群和提上睑肌(Müller肌)张力增高所致，主要改变为眼睑及眼外部的表现，球后组织改变不大。眼征有以下几种：1) 睑裂增宽(Darymple征)。瞬目减少和凝视(Stellwag征)；2) 眼球内侧聚合不能或欠佳(Nfebius征)；3) 眼向下看时，上眼睑挛缩，在眼下视时而不能跟随眼球下落(von Graefe征)；4) 眼上视时，额部皮肤不能皱起(Joffroy征)。

(2) 浸润性突眼 又称“内分泌性突眼”、“眼肌麻痹性突眼症”或“恶性突眼”，较少见，病情较严重。也可见于甲状腺功能亢进症状不明显或无高代谢症的患者中，主要由于眼外肌和球后组织体积增加、淋巴细胞浸润和水肿所致。

5. 心血管系统 可有心悸、气促、稍事活动即可明显加剧。重症者常有心律不齐、心脏扩大、心力衰竭等严重表现。

(1) 心动过速 常系窦性，一般心率100~120次/分钟，静息或睡眠时心率仍快，为本病特征之一，是诊断和疗效观察的一个重要参数。

(2) 心律失常 以房性心律失常尤其是房性期前收缩为最常见，阵发性或持久性心房颤动和扑动以及房室传导阻滞等也可发生。

(3) 心音和杂音 心搏出量增加，心尖区第一心音亢进，可闻及收缩期杂音，似二尖瓣关闭不全的杂音，偶可闻及舒张期杂音。

(4) 心脏肥大和充血性心力衰竭 多见于长年患病的老年重病者，如合并感染或应用β受体阻断药容易诱发心力衰竭。

(5) 收缩期动脉高血压 由于本病心搏出量和每分输出量增加，舒张压稍低或正常，脉压增大。

6. 消化系统 食欲亢进，体重却明显下降，两者伴随常提示本病或同时有糖尿病的可能。过多甲状腺素可兴奋肠蠕动以致大便次数增多，有时因脂肪吸收不良而类似脂肪痢。甲状腺激素对肝脏也可有直接毒性作用，致肝大和BSP潴留、ALT增高等。

7. 血液和造血系统 周围血液中白细胞总数偏低，淋巴细胞及单核细胞增多，血小板生存期也较短，有时可出现紫癜症。由于消耗增加、营养不良和铁の利用障碍偶可引起贫血。

8. 运动系统 主要的表现为肌肉软弱无力，少数可表现为“甲亢性肌病”。

9. 生殖系统 女性患者常有月经减少，周期延长，甚至闭经，但部分患者仍能妊

娠、生育。男性多有阳痿，偶见乳房发育。

10. 皮肤及肢端表现 小部分患者有典型对称性黏液性水肿，与皮肤的自身免疫性损害有关。多见于小腿胫前下段，有时也可见于足背和膝部、面部、上肢、胸部甚而头部。初起时呈暗紫红色皮损。皮肤粗厚，以后呈片状或结节状叠起，最后呈树皮状，可伴继发感染和色素沉着。少数患者尚可见到指端软组织肿胀，呈杵状，掌指骨骨膜下新骨形成，以及指或趾甲的邻近游离边缘部分和甲床分离现象，称为指端粗厚。

11. 内分泌系统 甲状腺激素过多除可影响性腺功能外，肾上腺皮质功能于本病早期常较活跃，而在重症（特别是危象）患者中，其功能可呈相对减退，甚或不全；垂体分泌 ACTH 增多，血浆皮质醇的浓度正常，但其清除率加速，说明其运转和利用增快。

（四）诊断与鉴别诊断

典型病例的诊断一般并不困难。轻症患者或年老和儿童病例的临床表现常不典型，常须借实验室检查以明确诊断。

1. 高代谢症群 交感神经系统兴奋性增高，特征性眼征与特征性甲状腺肿大具有诊断价值。

2. 甲状腺功能试验 表现不典型的疑似患者，可按下列次序选作各种检测，以助诊断。

（1）血清总甲状腺素（TT₄）测定 代表血中结合 T₄ 及游离 T₄ 的总和。在患者无甲状腺激素结合球蛋白（TBG）异常情况下，TT₄ 的增高（超过 164nmol/L）提示甲亢。

（2）清总三碘甲腺原氨酸（TT₃） 代表血中结合 T₃ 及游离 T₃ 的总和，正常值 1.0 ~ 2.6nmol/L，本病时增高，幅度常大于总 T₄。患者 TBG 正常时，TT₃ 的增高（超过 2.6nmol/L）提示甲亢。如疑及 TBG 异常，必要时可同时测定游离 T₄、T₃。

（3）血清反 T₃（rT₃）的测定 rT₃ 正常值为 0.5 ~ 1.0nmol/L，甲亢时明显增高。

（4）游离 T₄（FT₄）和游离 T₃（FT₃）的测定 结果不受前述 TBG 的影响，较总 T₄ 和总 T₃ 的结果能更正确地反映甲状腺功能状态。正常值 FT₄ 为 10.3 ~ 25.7pmol/L，FT₃ 为 2.2 ~ 6.8pmol/L。甲亢患者结果明显高于正常高限。

（5）血清超敏促甲状腺激素（s-TSH）TSH 是由腺垂体分泌的调节甲状腺的激素，一般放免法不能测出正常值的下限，以超敏的 IRMA 法可测出 Graves 病患者的 TSH 水平低于正常。

（6）甲状腺摄 ¹³¹I 率 本病近距离法通常 3 小时大于 25%，或 24 小时大于 45%。如峰值前移为 3 小时，测定值不仅高于正常，也高于 24 小时值更符合本病，但增高不显著或无高峰前移则宜作 T₃ 抑制试验，以区别单纯性甲状腺肿。

（7）T₃ 抑制试验 试验前用三碘甲腺原氨酸片 20μg，每 8 小时 1 次，1 周后，测甲状腺的摄 ¹³¹I 率。正常及单纯甲状腺肿时第二次摄 ¹³¹I 率明显下降 50% 以上。本病患者 TSH 对甲状腺的刺激已为 TSA_b 所取代，且不受 T₃ 和 T₄ 所抑制，故在服用 T₃ 后第二次摄 ¹³¹I 率不被抑制或下降率小于 50%。此法对老年有冠心病者不宜采用，以免引起心律失常或心绞痛。

（8）促甲状腺激素释放激素（TRH）兴奋试验 正常者滴注 TRH 后血清 TSH 水平增高。如 TSH-IRMA 降低，且不受 TRH 兴奋，提示甲亢（包括 T₃ 型甲亢）。

（9）甲状腺刺激球蛋白（TSI） 本病患者阳性率 80% ~ 90%，经治疗病情缓解后其血清水平明显下降或转正常，有助于疗效随访和判断停药后复发可能、选择停药

时间。

(10) 抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 和抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 在本病中 TGAb 和 TPOAb 均可阳性, 但其滴度不如桥本甲状腺炎高。

(11) 超声检查 采用彩色多普勒超声检查, 可见患者甲状腺腺体呈弥漫性或局灶性回声减低, 在回声减低处, 血流信号明显增加, CDFI 呈“火海征”。甲状腺上动脉和腺体内动脉流速明显加快、阻力减低。

对于可闻及血管杂音的甲状腺对称性增大、新发或新近加重的突眼合并中到重度甲状腺功能亢进症的患者, Graves 病诊断依据充分。临床表现为甲状腺功能亢进症而诊断为 Graves 病依据不足时应进行放射碘摄取检查, 出现甲状腺结节时应行甲状腺扫描。如患者有放射碘检查的禁忌, 如妊娠或哺乳时, 应作甲状腺超声检查。鉴别诊断须与下列疾病作出鉴别: 1) 单纯性甲状腺肿。除甲状腺肿大外, 并无上述症状和体征。虽然有时 ^{131}I 摄取率增高, T_3 抑制试验大多显示可抑制性。血清 T_3 、 rT_3 均正常。2) 神经症。3) 自主性高功能性甲状腺结节, 扫描时放射性集中于结节处, 而结节外放射性降低。经 TSH 刺激后重复扫描, 可见结节外放射性较前增高。4) 其他: 结核病和风湿病常有低热、多汗、心动过速等。以腹泻为主要表现者常被误诊为慢性结肠炎。老年甲亢的表现多不典型, 常有淡漠、厌食、明显消瘦, 容易被误诊为癌症。单侧浸润性突眼症须与眶内和颅底肿瘤鉴别。甲亢伴有肌病者, 须与家族性周期麻痹和重症肌无力鉴别。

(五) 治疗

目前尚无有效的针对病因和发病机制的根治方案, 对症治疗主要是控制高代谢症状, 促进器官特异性自身免疫的消退。常用的治疗方法有三种: 抗甲状腺药物、放射性同位素碘和手术治疗。对治疗方法的选择取决于患病的不同时期和严重程度、患者所处的特殊时期和医生的经验。这些方法的选择和应用存在着一定的地区差异, 如在北美地区, 较喜欢选择放射性同位素碘治疗, 而在其他地区抗甲状腺药物的治疗和手术治疗应用得比较多。医生应该对患者进行全面评估, 提出治疗建议供患者选择。

甲亢的治疗需要一个比较长的随访过程, 因此在疾病的初次就诊及以后的随访中要求建立良好的医患关系, 这样有助于解除患者精神紧张等对本病的不利因素。并在以后的治疗中保持良好的依从性。在治疗的初期, 应注意休息和营养物质的补充。在代谢水平恢复正常以及之后的一段时间内, 患者都需要较多的热卡、蛋白质及多种维生素, 应予以适当补足。

下面对甲亢的各种治疗方法进行分述:

1. 药物治疗

(1) 抗甲状腺药物 (antithyroid drugs, ATD) 治疗对于症状严重的患者, 首先应该应用抗甲状腺药物抑制甲状腺激素的合成和释放, 缓解临床表现。常用的抗甲状腺药物有硫脲类药物丙硫氧嘧啶 (propylthiouracil, PTU) 和咪唑类药物甲硫咪唑 (methimazole, tapazol, 他巴唑) 和卡比马唑 (carbimazole, 甲充平)。

抗甲状腺药物的主要作用是抑制甲状腺的过氧化物酶, 抑制碘有机化和碘-酪氨酸偶联, 从而抑制甲状腺激素的合成。两类药物对甲亢患者有一定的自身免疫抑制作用, 包括降低甲状腺滤泡细胞 HLA II 类抗原的表达, 并且可以减少其前列腺素和细胞因子与氧自由基的释放继而减轻自身免疫反应; 还对激活的 T_s 细胞有短暂的升高作

用。但也有人认为这种轻度的自身免疫抑制作用主要是由于甲状腺激素合成减少而产生的。

丙硫氧嘧啶还有抑制周围组织 T_4 转为 T_3 的作用，在体内可以使 T_3 下降 10% ~ 20%。因此常用于 T_3 增高为主的严重甲亢或甲亢危象的患者。甲硫咪唑的作用较丙硫氧嘧啶强 10 倍并可以长时间存在于甲状腺中，前者可以单次给药，后者宜分次间隔给药，但是这两个药物都高度地聚集在甲状腺部位。丙硫氧嘧啶和甲硫咪唑虽都可以通过胎盘，但丙硫氧嘧啶有更好的水溶性，故较少进入胎儿体内。

1) 适应证：抗甲状腺药物适用于：1) 症状较轻，甲状腺轻、中度肿大的患者；2) 20 岁以下的青少年以及儿童患者；3) 妊娠妇女（选用 PTU）；4) 甲状腺次全切除后复发又不适合放射线治疗的患者；5) 手术前准备；6) 放射性 ^{131}I 治疗前后的辅助治疗。抗甲状腺药物不适用于周围血白细胞持续低于 $3 \times 10^9/L$ 或对该类药物有过敏反应及其他毒副作用的患者。

2) 剂量和疗程：除了在妊娠前 3 个月、甲状腺危象、对甲硫咪唑治疗反应小且拒绝行放射碘或手术治疗的患者应考虑使用丙硫氧嘧啶外。对 Graves 病患者的药物治疗应选用甲硫咪唑。常用的丙硫氧嘧啶的初始剂量为每日 300 ~ 400mg，常分 3 次使用；甲硫咪唑则为 30 ~ 40mg，可以单次或分 2 ~ 3 次服用。这样的剂量对绝大部分患者而言是有效的，但是在某些特别严重、疗效较差、甲状腺增大明显的患者中，药物可能降解较快，可以增加剂量。

由于抗甲状腺药物主要是抑制甲状腺激素的合成而不是抑制其释放，因此只有在甲状腺储存的激素消耗完以后才能见到明显的临床效果。一般在服药 2 ~ 3 周后患者的心悸、烦躁、乏力等症状可以有所缓解。4 ~ 6 周后代谢状态可以恢复正常，此为用药的“初始阶段”。有些因素会影响治疗效果，如不规则的服药、服用碘剂或进食含碘较多的食物、精神压力或感染等应激状态等，应及时地帮助患者排除这些干扰因素对治疗的影响。

当患者症状显著减轻，高代谢症状消失，体重增加， T_4 和 T_3 尤其是 s-TSH 接近正常时可以根据病情逐渐减少药物用量（减量阶段）。在减量过程中，每 2 ~ 4 周左右随访一次，每次减少甲硫咪唑 5mg 或者丙硫氧嘧啶 50mg，不宜减量过快。每次随访时要监测患者的代谢状况以及检测 s-TSH 和 T_3 、 T_4 水平，尽量维持甲状腺功能的正常和稳定。剂量的递减应根据症状、体征以及实验室检查的结果及时作出相应的调整，约需 2 ~ 3 个月。如果减量后症状和 T_3 、 T_4 有所反跳，则需要重新增加剂量并维持一段时间。很多患者只需要治疗剂量的三分之一或更少就能维持正常的甲状腺功能。也可以在使用抗甲状腺药物的同时使用甲状腺素（L-thyroxine）来维持正常的甲状腺功能（维持阶段），为期约 1 ~ 2 年，个别患者需要延长维持治疗疗程。

抗甲状腺药物的治疗疗程尚无定论，有效缓解所需的时间有明显的个体差异。文献报道显示，长程疗法（2 ~ 3 年）患者甲亢的复发率明显低于短程疗法（6 个月）的患者。长程疗法约有 1/3 到半数的患者可以在治疗后获得长期缓解。大部分患者的复发出现于停止应用抗甲状腺药物后 3 月至 1 年。提示复发的主要指标为需要较大剂量才可以控制的甲状腺激素水平、 T_3 水平较 T_4 明显增高、甲状腺明显增大和升高的 TSI 水平。有认为大剂量的抗甲状腺药物结合甲状腺激素替代治疗（阻断 - 替代治疗方法）可以减少复发率，但未得到更多的临床研究支持。

3) 药物不良反应

①粒细胞减少：这是最主要的毒性反应，相对于丙硫氧嘧啶而言，甲硫咪唑更多见，尤其在治疗剂量较大时。见于0.2%~0.4%的用药者。由于Graves病本身也可能引起白细胞减少，因此在治疗开始前应该进行白细胞以及白细胞分类的仔细检测。在治疗初期，每1~2周随访白细胞总数和分类。治疗前和治疗初期（3~6个月）患者的白细胞总数较低时应注意观察，根据白细胞的随访情况加以分析判断。如果在用药后白细胞出现逐步下降的趋势，一般在 $<3.0 \times 10^9/L$ 时，应考虑停用抗甲状腺药物。但是更为重要的是，必须再三告知每位患者有关的药物反应。粒细胞减少的发生常常很突然，可以在用药后的1~2天内就发生。国外的指南并不推荐常规的白细胞检测，在我们的临床治疗过程中，经常有患者监测到白细胞减少而提前终止药物治疗。后来发生粒细胞缺乏的，因此国内一般还是进行常规的白细胞检测。一旦有发热与咽喉疼痛等症状出现，必须立即停药与就医，并作粒细胞检测。这种警惕性与及时的检测和处理比定期检测白细胞更为重要。一旦发生粒细胞缺乏症，应立即停用抗甲状腺药物，同时应用广谱的抗生素，粒细胞集落刺激因子有助于白细胞的恢复。由于两类药物之间有交叉反应，出现粒细胞减少后不要换用另一种药物治疗。进一步治疗应选择其他治疗方法，如放射性 ^{131}I 治疗。

②药疹：多为轻型，仅见于2%~3%的用药者，极少出现严重的剥脱性皮炎。一般的药疹可以加用抗组胺药物，或改用其他类型的抗甲状腺药物，并密切观察。药疹严重时应立即停药并积极抗过敏治疗。

③药物性肝炎：部分患者在服用抗甲状腺药物后可以出现血清肝酶升高或胆汁淤积性黄疸，丙硫氧嘧啶有致肝坏死须移植的报道，而甲硫咪唑引起胆汁淤积更常见。轻者可以加用保肝药物，严密观察下减量用药；也可以换用其他抗甲状腺药物。肝酶升高趋势明显或出现黄疸时即应停药，以免导致肝衰竭。用药前与用药期间的肝功能检查以及密切临床随访是及早防治不良反应的重要手段。

④其他：非常罕见的不良反应有关节疼痛、肌肉疼痛、神经炎、血小板减少、再生不良性贫血、脱发或头发色素改变、味觉丧失、淋巴结和涎腺肿大、狼疮样综合征伴血管炎等。某些反应可以在停药后消失。

(2) 其他辅助治疗药物 小部分Graves病患者可因为无法耐受抗甲状腺药物的毒性反应而不适合用此类药物，或因为妊娠或先期摄碘过多而不适用于 ^{131}I 治疗，或者由于合并其他疾病而有手术高风险时，可以考虑用下列药物：

1) 锂盐：碳酸锂可以阻抑TRAbs与配体的作用，从而抑制甲状腺激素的分泌，并不干扰放射性碘的聚集。对抗甲状腺药物和碘制剂过敏的患者可以每8小时1次地用300~400mg碳酸锂来暂时地控制甲亢症状。但因其不良反应较明显，可以导致肾性尿崩症、精神抑制等，故临床较少应用。

2) 番酸(iopanoic acid或sodium iopodate)：每天1g，疗程2~3个月。此类药物可以抑制 T_4 转化为 T_3 ，从而使 T_3 水平迅速下降。由于有碘从化合物中释出， T_4 水平也可以下降。此类药物使用过久其抗甲状腺效应即可脱逸。

3) 过氯酸钾：具有过氯酸离子(ClO_4^-)，可以竞争性地抑制甲状腺的碘转运。剂量每天限于1g，短时间使用可以避免其严重的毒性作用，如骨髓再生障碍和胃溃疡。此药特别对碘甲亢有效，如使用胺碘酮(amiodarone)治疗心律失常的患者出现的“碘

甲亢”。造血功能不良者与胃溃疡患者禁用。用药期间应密切随访，仔细监测血象。

(3) β 受体阻断药 β 受体阻断药可以迅速阻断儿茶酚胺的作用，改善甲亢患者的心悸、烦躁、多汗、手抖等交感神经系统兴奋的症状，普萘洛尔（心得安）还能减少 T_4 向 T_3 转换。因此常常作为辅助治疗的药物或应用于术前准备，尤其是应用在较严重的甲亢或心悸等症状较重的患者中。常用普萘洛尔（心得安），每天30～60mg（分3～4次），但哮喘或严重心衰以及有低血糖倾向者禁用。

(4) 糖皮质激素和碘化物 常用于甲亢危象的治疗。

2. 手术 甲亢的药物治疗保留了患者的甲状腺，而甲状腺次全手术是切除患者的部分甲状腺，因此其优缺点恰与药物治疗相反。甲状腺次全切除术治疗 Graves 病可以减少本病的复发。

(1) 适应证和禁忌证 手术治疗的适应证有：1) 药物治疗反应不好，或者有明显毒性反应，或者药物治疗后复发的，甲状腺较大且不适合放射性 ^{131}I 治疗的患者；2) 甲状腺显著肿大，对邻近器官有压迫症状者；3) 结节性甲状腺肿伴功能亢进者；4) 胸骨后甲状腺肿伴亢进；5) 伴有甲状腺结节不能除外恶性病变者。

手术禁忌证有：1) 曾进行过甲状腺手术者；2) 伴有严重的心、肺等重要器官疾病不能耐受手术者；3) 妊娠期妇女尤其是妊娠中晚期的妇女，因麻醉和手术本身可能导致早产；4) 重症突眼者，因术后可能加重。

(2) 术前准备 术前应先用抗甲状腺药物控制患者的代谢状态，手术前甲状腺功能应接近正常，静息心率控制在90次/分钟以下，这样可以显著地降低手术的死亡率。抗甲状腺药物可以控制患者的代谢状态，但是对甲状腺腺体的肿大和充血没有作用。应用复方碘制剂可以减少甲状腺的过度充血状态，抑制滤泡细胞膨胀。减少术中和术后的出血。加用复方碘溶液，每天3次，每次3～5滴，4～5天增至每次10滴，每天3次，连续2周。复方碘溶液必须在应用抗甲状腺药物、甲状腺功能正常的基础上使用，否则可能加重病情。与此同时，可以视具体情况使用普萘洛尔（心得安）2～3周，以进一步消除甲状腺激素的效应以及降低 T_3 水平，保证手术的安全性。

(3) 手术并发症 手术并发症的发生率与术前准备是否得当以及手术的熟练程度有关，常见的并发症有：1) 术后出血是最严重的并发症，应警惕其在短时间内引发窒息的可能。一旦发生，需要立即进行止血术。2) 喉返神经受损。单侧的喉返神经受损引起的吞咽困难可能逐步恢复，患者以后可以有声音嘶哑的并发症。如果是双侧的喉返神经受损，则可能造成气道的堵塞而需要急性气管切开。预后则视损伤的恢复情况而定。3) 甲状旁腺的损伤或切除。会引起暂时性或永久性的甲状旁腺功能减退。4) 甲状腺功能减退。短暂的甲减比较常见，可以在1～6个月内恢复。甲亢复发的发生率约在10%左右。

3. 放射性碘治疗

放射性 ^{131}I 治疗在不少国家已作为 Graves 病的首选治疗，与甲亢的手术治疗一样，放射性 ^{131}I 治疗也是破坏了部分的甲状腺。

(1) 原理 甲状腺是唯一的具有高选择性聚 ^{131}I 功能的器官。 ^{131}I 衰变时产生的射线中，99%为 β 射线。 β 射线在组织内的射程仅约2mm，故其辐射效应仅限于局部而不影响邻近组织。 ^{131}I 在甲状腺组织内的半衰期平均约为3～4天，因而其辐射可使大部分甲状腺滤泡上皮细胞遭受破坏，甲状腺激素因此而减少，甲状腺高功能得到控制。

(2) 适应证和禁忌证 有关适应证和禁忌证尚有争议。既往令人担心的是, ^{131}I 治疗是否会增加甲状腺肿瘤、白血病等恶性肿瘤的发生率, 甚至担心是否引起染色体突变。然而, 在近半个世纪的国内外放射性 ^{131}I 经验已经否定了这种疑虑。在接受过放射性 ^{131}I 治疗的患者的后代中。也没有发现基因缺陷的发生率增加。所以其临床适应证已经有所放宽, 如年龄的限制等。目前比较认同的适应证有:

1) 成人 Graves 甲亢伴甲状腺肿大 11 度以上; () 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) 甲亢合并糖尿病; 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) 在某些特殊情况下 ^{131}I 可应用于青少年和儿童甲亢, 用 ATD 治疗失败、拒绝手术或有手术禁忌证。 ^{131}I 治疗在很小的儿童 (< 5 岁) 中应避免。 ^{131}I 剂量经计算所得 $< 10\text{mCi}$ 时可应用于 5 ~ 10 岁儿童。在大于 10 岁儿童, 若每克甲状腺接受的放射活度 $> 150\mu\text{Ci}$, 可接受 ^{131}I 治疗。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 ^{131}I 治疗甲亢, 对进展期患者。可在 ^{131}I 治疗前后加用泼尼松。禁忌证: 妊娠和哺乳期妇女。

(3) 治疗方法和剂量 可以根据甲状腺的大小、临床估测及其摄 ^{131}I 率等来计算放射性 ^{131}I 的剂量。但是由于个体差异, 此种计算的方法并没有减少治疗后甲减或甲亢的发生率。因此, 现在临床较多的是根据触诊法以及甲状腺显像或超声测定来进行估测, 给予 5 ~ 15mCi (185 ~ 555MBq) 的固定剂量。

(4) ^{131}I 治疗前后的用药 放射性 ^{131}I 治疗前后服用抗甲状腺药物会降低 ^{131}I 治疗的疗效, 尤其是丙硫氧嘧啶, 影响甲状腺吸碘作用可以长达 55 天。因此, 对轻中度的甲亢患者, 足够长的抗甲状腺药物的停用期是必要的, 必须在治疗前 3 ~ 5 天停药, 停用碘剂和含碘药物及食物须达到 7 天。对于重度的甲亢患者, 如静息心率达到 120 次/分钟, 伴有 T_3 、 T_4 水平的显著升高, 在放射性 ^{131}I 治疗前, 应以抗甲状腺药物及普萘洛尔 (心得安) 治疗 4 ~ 8 周, 以迅速减少甲状腺激素的分泌及降低其效应, 待临床症状好转后再予以治疗, 从而减少放射性 ^{131}I 治疗后可能发生的甲亢危象。因服 ^{131}I 后有一过性的甲状腺激素升高。故视情况可在用 ^{131}I 治疗后一周继续予抗甲状腺药物治疗。

(5) 疗效和并发症 ^{131}I 治疗甲亢的疗效可达 90% 以上。约在服 ^{131}I 后 3 ~ 4 周奏效, 随后症状逐渐减轻。约 1/3 患者见效较缓慢, 甚至在治疗后 6 个月症状才趋于好转。1/3 的患者需要第二次治疗, 其中又有 1/3 的患者需要多次治疗。重复治疗至少要间隔 6 个月以上。治疗后症状未完全消失者, 需要延长观察期以确定其最终疗效。治疗后仅有轻度甲亢症状的患者, 可辅以小剂量的抗甲状腺药物治疗, 常有满意的疗效。

^{131}I 治疗后的短期不良反应轻微, 甲状腺部位可以有肿胀感。由于放射性甲状腺炎, 血循环中释放的甲状腺激素水平可以增加, 因此在治疗的第一周可能出现甲亢症状加重的表现。

远期并发症中最常见的是甲状腺功能减退。据报道, 甲减的发生率在治疗后第 1 ~ 2 年约为 5 ~ 10%, 以后每年增加 5%。5 年时的甲减发生率约为 30%, 10 年时的甲减发生率约为 40% ~ 70%。甲减的发生可能是由于 ^{131}I 剂量过大。破坏了过多的甲状腺组织; 也可能是由于辐射使得细胞核 DNA 受损、细胞停止分裂再生, 时间越长, 甲状腺功能越减退。也有研究指出, 甲状腺抗体滴度高、原甲状腺特异性自身免疫较明显、

年龄较大的患者发生甲减的机会较高，提示放射性碘进一步激发的免疫反应参与甲减的发生。因而有人认为，在某些患者中， ^{131}I 治疗后远期甲减的发生至今难以预防。

女性患者应在治疗后 4 ~ 6 个月明确了甲状腺功能正常、平稳才开始受孕（在甲状腺成功消融并充分的甲状腺激素替代治疗后），对于男性患者则 3 ~ 4 个月经过精子产生的循环后才考虑生育。然而在患者（不分性别）甲状腺功能正常后，生育能力和其后代的先天异常与正常人群无明显差异。

上述三种治疗方法在不同的情况下均能有效地控制甲亢，在临床工作中，应根据患者的具体情况进行综合分析，选择个体化的最合适的治疗方案。

三、毒性弥漫性甲状腺肿的几个特殊问题

（一）甲状腺危象

甲状腺危象（thyroid storm）又称甲亢危象，为甲亢患者可危及生命的严重表现，通常见于严重的甲状腺功能亢进者在合并其他疾病时，如：感染、败血症、精神应激和重大手术时；严重的甲亢同时合并其他疾病与甲状腺危象之间很难截然区分。因此严重甲亢同时合并感染、败血症等其他疾病的患者如不能区分是否是甲状腺危象，应按甲状腺危象处理。

危象前期时患者原有的症状加剧，伴中等发热、体重锐减、恶心、呕吐，危象期以与疾病程度不相称的高热或超高热为特征，体温常于 40°C 或更高，为区别重症甲亢和甲亢危象的重要鉴别点；同时伴显著的心动过速，常在 160 次/分以上，大汗，患者常极度不安、兴奋和颤抖，甚而出现精神症状、谵妄甚至昏迷，患者还可以伴腹痛、腹泻，也可出现伴血压下降的充血性心力衰竭；此外，患者还可合并严重的电解质紊乱、白细胞增高、肝肾功能异常。患者多死于高热虚脱、心力衰竭、肺水肿、水电解质代谢紊乱。

大量甲状腺激素释放至循环血中，患者血中的甲状腺激素骤然升高，是引起甲亢危象的重要机制。实验室检查并不都伴有甲状腺激素水平的显著增加，因此不能依据实验室检查判断是否甲状腺危象。甲状腺危象的发生可能是由于全身疾病引起甲状腺结合球蛋白减少，使与蛋白质结合的激素过多转化为游离激素的缘故，另外可能同时合并的疾病引起细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 增高有关。此外，还与肾上腺能活力增加，机体对甲状腺激素的适应能力降低所致的失代偿有关。

1. 预防 防治方面，去除诱因和防治基础疾病是预防危象发生的关键，其中积极防治感染及术前充分准备极为重要。应强调预防措施：（1）避免精神刺激；（2）预防和尽快控制感染；（3）不任意停药；（4）手术或放射性核素碘治疗前，作好准备工作。

2. 治疗 治疗包括尽快减轻甲状腺毒症并予支持疗法等。

（1）迅速减少甲状腺激素释放和合成

1) 大剂量抗甲状腺药物：丙硫氧嘧啶（PTU）在周围组织中可减少 T_4 转化至 T_3 ，故为首选药物，口服或胃管内注入 200 ~ 300mg，每 6 小时 1 次。甲硫氧嘧啶的剂量与之相仿。甲巯咪唑（他巴唑）或卡比马唑（甲亢平）的剂量则为 20 ~ 30mg，每 6 小时 1 次。服药后 1 小时开始作用。

2) 无机碘溶液：于抗甲状腺药物治疗 1 小时后开始使用，静脉或口服大量碘溶液，以阻断激素分泌。可在 24 小时内以碘化钠溶液 1.0g 静脉滴注。也可口服复方碘溶液每

天 30 滴左右, 危象控制后即停用。

3) 降低周围组织对甲状腺激素的反应 抗交感神经药物可减轻周围组织对儿茶酚胺的作用, 常用的有 β 肾上腺素能阻断剂, 最常用的为普萘洛尔, 可抑制甲状腺激素对交感神经的作用, 也可使末梢中 T_4 转变为 T_3 降低。用药剂量须根据具体情况决定, 在无心脏储备功能不全、心脏传导阻滞、心房扑动、支气管哮喘等患者, 应慎用或禁用。而使用洋地黄制剂心力衰竭已被纠正者, 在密切观察下可以使用普萘洛尔。

甲亢患者糖皮质激素代谢加速, 肾上腺存在潜在的储备功能不足, 在应激情况下, 激发代偿分泌更多的皮质激素, 于是导致皮质功能减退。甲亢危象时糖皮质激素的需要量增加, 对高热或休克者应加用糖皮质激素, 糖皮质激素还有抑制甲状腺激素的释放, 抑制 T_4 转换为 T_3 。氢化可的松 200 ~ 300mg/d 静脉滴注或静注地塞米松 2mg, 每 6 小时 1 次, 以后逐渐减少。

(2) 去除诱因 有感染者用抗生素, 有诱发危象的其他疾病应同时给予治疗。

(3) 其他 1) 降温: 可采用物理降温, 严重者可用人工冬眠 (哌替啶 100mg, 氯丙嗪及异丙嗪各 50mg, 混合后静脉持续泵入); 2) 支持和对症处理: 如给氧、补充能量及大量维生素, 尤其是 B 族维生素、纠正水和电解质的紊乱及心力衰竭等。

联合使用抗甲状腺制剂、碘和地塞米松, 血清 T_3 浓度一般可于 24 ~ 48 小时内恢复至正常水平, 并应注意在达到正常代谢状态之前必须继续使用。危象解除后逐渐减停碘剂和糖皮质激素。

经上述治疗疗效不显著者, 血清 T_3 、 T_4 仍呈显著高浓度, 可考虑应用血浆置换及腹膜透析, 以有效清除血中过多的甲状腺激素。

(二) 内分泌突眼症

内分泌突眼症又称甲状腺相关性眼病或 Graves 眼病, 根据病情的轻重又分为非浸润性突眼和浸润性突眼。为弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症中的特殊表现之一。

1. 发病机制 尚未完全阐明, 突眼的发病目前认为和自身免疫因素有关, 是细胞免疫和体液免疫联合作用的结果。

(1) 体液免疫 突眼症一般认为系自身免疫性疾病, 眶内组织可能与甲状腺有共同的抗原决定簇, 目前的研究发现 TSH 受体本身可能是突眼症的特异抗原, 在严重的突眼患者常有高滴度的 TRAb, 并观察到 TRAb 的滴度与突眼的严重程度有关。其他还可能有一些抗原物质也参与其中。如有报道内分泌突眼症的血清中已检出眼外肌的 64000Da 蛋白及其特异性抗体, 推测该种蛋白质与突眼症发病有关。

(2) 细胞免疫 内分泌突眼症的发生还有 T 细胞介导的自身免疫参与。对患者的眼外肌内浸润的 T 细胞为 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 该种 T 细胞有识别眼外肌抗原 (可能为 TSH 受体本身) 的功能, 能刺激 T 细胞增殖和产生移动抑制因子。约有半数患者存有抗体依赖性细胞介导细胞毒作用 (ADCC)。突眼症患者 NK 活性多低下, 故自身抗体生成亢进。

(3) 球后成纤维细胞的作用 在免疫因素的刺激下, 局部的 T 淋巴细胞产生细胞因子如干扰素 γ (IFN- γ), 刺激成纤维细胞产生糖胺聚糖并在眼球后组织堆积, 使眶内的脂肪细胞和肌细胞肿胀, 最终可发生纤维化, 影响肌细胞功能。

到目前还没有发现独立的遗传因素在内分泌突眼中起显著性的作用, 一些环境因

素被认为与突眼的发生有关,尤其是吸烟和放射性碘治疗。

2. 临床表现 本病起病可急可缓,可为双侧,也可为单侧。起病时与甲状腺功能并无一定的相关关系,症状出现可先于高代谢症群,也可在其之后,还可出现在甲亢的治疗过程中。在甲亢的治疗过程中,抗甲状腺药物的用量过大,甲状腺激素水平下降过低,同时又未及时加用甲状腺激素制剂常是突眼加重的原因。部分患者在手术治疗或放射性碘治疗后也会出现突眼加重,可能与上述临床经过引起的甲状腺抗原物质释放增多有关。

美国甲状腺协会将 Graves 病眼部病变分类如表 10-2 所示:

表 10-2 美国甲状腺协会对 Graves 病眼部病变的简略分类

分类	症状和体征
0	无症状和体征
1	有眼征,限于上眼睑挛缩,凝视,眼睑滞后,突眼度可至 22mm,无症状
2	软组织受累(有症状和体征)
3	突眼度 > 22mm
4	眼外肌受累
5	角膜受累
6	视力丧失

根据临床表现分为非浸润性突眼和浸润性突眼。非浸润性突眼占本病的大多数,一般为双眼突出,有时为单侧突眼,患者无自觉症状。浸润性突眼相对少见,患者突眼度多在 19 ~ 20mm 以上,伴有眼球胀痛、畏光、流泪、视力减退、眼肌麻痹、眼球转动受限,出现斜视、复视。严重时球结膜膨出、红肿而易感染;由于眼睑收缩、眼球突出,眼裂不能关闭,角膜暴露,引起角膜干燥,发生炎症,继之溃疡,并可继发感染,甚至角膜穿孔而失明。少数患者由于眶内压力增高。影响了视神经的血流供应,而引起一侧或双侧视乳头水肿、视神经炎或球后视神经炎,甚至视神经萎缩,视力丧失。

单侧突眼,尤其无明显甲亢者诊断时应注意除外眶内或颅内肿瘤,以及某些局部病变引起之突眼。如球后出血、海绵窦或眼静脉血栓形成等。超声、CT、MRI 检查示眼外肌的肿胀、血清 TRAb 阳性以及抑制的 TSH 水平有助于内分泌突眼的诊断。

3. 治疗 非浸润性突眼一般不须特殊处理,随着甲亢的控制突眼会有所缓解。对浸润性突眼的甲亢治疗的过程中采用小剂量抗甲状腺药物缓慢控制甲亢症状,同时及时适量地加用甲状腺制剂(每天干甲状腺片 20 ~ 40mg,或左旋甲状腺素片 25 ~ 50μg)有助于改善突眼的症状。突眼严重者不宜行甲状腺手术治疗,采用放射性 ^{131}I 治疗也须慎重。突眼者还应注意避免吸烟,吸烟可导致突眼加重。浸润性突眼的治疗如下:

(1) 局部治疗 注意眼睛休息,戴深色眼镜避免强光及各种外来刺激。复视者用单侧眼罩减轻复视。睑裂不能闭合者睡眠时用抗生素眼膏并戴眼罩,严重者行眼睑缝合术,以免角膜暴露部分受刺激而发生炎症。突眼严重及视力受到威胁经局部和全身治疗无效时可采用眶内减压手术。有学者主张间歇性眼球后或球结膜下局部注射糖皮质激素制剂及免疫抑制剂,对浸润性症状可能获得较好疗效。

(2) 全身治疗

1) 甲状腺激素:用于甲亢治疗过程中及伴有明显突眼者,用量如前述,维持 1 ~ 3 年。

2) 免疫抑制剂：如糖皮质激素、环磷酰胺、环孢素等的应用。

糖皮质激素在突眼早期应用疗效较好，传统的方法为长期大剂量口服泼尼松（强的松），初始剂量 30～60mg/d，显效后减量，疗程 6～12 个月；病情严重病例口服泼尼松（强的松）最大剂量 120～140mg/d。因不良反应大，后改进为隔日大剂量顿服泼尼松（强的松）60mg/d、80mg/d 或 100mg/d，显效后（通常 2～3 个月）减量（每次 5mg），最小有效维持量为隔日一次顿服 20～40mg。一般服用后 1～2 个月开始出现疗效，3～6 个月达最大疗效，病情严重者服用 6～10 个月后才出现最大疗效。视病情许可停药。文献报道总有效率 66%～90.63% 不等。临床还有以甲泼尼龙冲击治疗和冲击治疗后改为泼尼松口服的治疗方法，如：甲泼尼龙 1.0g/次，每周 2 次静脉滴注，总疗程共 6 周；甲泼尼龙 0.5～1.0g/次，每天 1 次静脉滴注，总剂量 5～6g（即连用 5～7 天），1 周后改为口服泼尼松 0.5mg/kg，2 周后减量（甲泼尼龙总量约为 0.1g/kg，1 周左右静脉滴注）等多种方案。糖皮质激素治疗的主要不良反应有库欣综合征、骨质疏松、电解质紊乱、肾上腺皮质功能抑制以及上消化道出血、上腹不适、反酸等消化道反应。

其他免疫抑制剂如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、环孢素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等也用于浸润性突眼的治疗。环磷酰胺每日或隔日 200mg 静脉注射和泼尼松每日或隔日 30～60mg 口服，隔周交替使用疗效较好，且可减少药物用量及副作用。疗程 3～4 周，见效后泼尼松递减至撤除，环磷酰胺改每天口服 50～100mg，维持较长时期，用药期间应随访血象。有人认为环孢素与激素合并使用，疗效可得以提高，且又可减少激素用量，易被患者接受。但单用环孢素疗效不如糖皮质激素，与泼尼松联用疗效显著。环孢素剂量以 $< 7.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 为宜，初始剂量 5～7.5mg/(kg·d)，后逐渐减量。有报道剂量为 50mg，每日 3 次，口服，2 个月后减量，3～6 个月后停用。对突眼、软组织炎症、眼肌病变、视力减退、复视、视神经损害疗效均可。硫唑嘌呤可 30～50mg/d 或甲氨蝶呤 15～20mg/d 与糖皮质激素联合用于浸润性突眼的治疗。

(3) 生长抑素类似物 应用生长抑素类似物奥曲肽和兰瑞肽治疗可使部分浸润性突眼患者突眼程度减轻，其机制为此类制剂可抑制纤维细胞增生和糖胺聚糖的合成。常用剂量为奥曲肽 100μg/d、300μg/d 或 600μg/d 肌肉或皮下注射；兰瑞肽 40mg/次，2 周 1 次，肌肉注射，连续治疗均可达 3 个月。

(4) 球后放射治疗 球后照射应在大剂量糖皮质激素治疗无效或因有禁忌证不能用糖皮质激素时考虑应用。放射线对敏感的淋巴细胞起抑制作用，在上述疗法未能良好奏效时。辅以球后放射治疗对眼部浸润及充血症状可获得较好疗效，但对眼球突出疗效甚微。但也有球后放射治疗疗效不佳的报道。

(5) 血浆置换法 可迅速去除血浆中自身抗体，特别对病程较短、眼球突出急剧、有软组织、角膜病变及视力障碍者尤为有效。但此法的疗效为一过性，一般应继以糖皮质激素治疗。血浆置换量每次 2L，计 3～4 次。

(6) 外科手术 严重突眼且视力受明显威胁者，可行眶内减压手术治疗。在突眼的急性过程稳定以后，由于肌肉的纤维化或挛缩，常遗留复视或跟随的异常，可用手术进行矫正。

(三) 局限性黏液性水肿

局限性黏液性水肿是自身免疫性甲状腺疾病的甲状腺外症状之一，多见于 Graves 病患者。皮肤损害常和浸润性突眼并存或先后发生，可伴或不伴甲状腺功能亢进症。

皮损好发于胫前，也可见于手、足背及头面部，患处常呈对称性，大小不等，稍高出皮面，增厚、变粗，和正常皮肤分界清晰。一般无自觉症状，偶有瘙痒、微痛和色素沉着，时间较长者可因摩擦皮损处可有毛发生长。

1. 发病机制 其发病机制尚不完全清楚。但一般认为和浸润性突眼相似，患者皮肤的成纤维细胞上具有促甲状腺素受体样免疫活性蛋白，自身抗体作用促使成纤维细胞增生、功能活跃，合成氨基葡聚糖增多，并局部沉积而引起局部黏液性水肿。该病多发生于双侧胫骨前，病情与甲状腺激素水平无关。

2. 治疗 轻微的皮损一般不需特殊治疗。如皮损有加重的趋势可局部涂以糖皮质激素霜，病情严重者可给予糖皮质激素和免疫抑制剂治疗；如有继发感染应按软组织炎症给予局部湿敷和全身抗生素。有报道采用较大剂量的免疫球蛋白静脉注射可取得较好疗效。奥曲肽可通过与受体结合抑制成纤维细胞分裂增殖，减少病变部位透明质酸的合成。

（四）亚临床甲状腺功能亢进症

简称亚临床甲亢，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。某些健康的老年人可能会出现血清 TSH、游离 T_4 和 T_3 的水平正常低值的情况，排除了甲状腺或垂体疾病。考虑是由垂体-甲状腺轴的“调定点”发生改变所致。其他能引起 TSH 降低而游离 T_4 和 T_3 的水平正常的情况包括糖皮质激素治疗、中枢性甲状腺功能减退症和非甲状腺疾病。

亚临床甲亢是甲状腺功能亢进症病情轻微的一种类型，在某些患者可出现心血管系统疾病和骨代谢异常，轻微的甲状腺功能亢进症状或认知改变。亚临床甲亢对死亡率的影响仍有争议。

根据 TSH 减低的程度，本症又划分为 TSH 部分抑制，血清 $TSH 0.1 \sim 0.5 mIU/L$ ；TSH 完全抑制，血清 $TSH < 0.1 mIU/L$ 。

患者检测 TSH 低于正常范围下限， TT_3 、 TT_4 正常者，应考虑本病可能。但应首先要排除上述的引起 TSH 降低的因素。并且在 3～6 个月内再次复查，以确定 TSH 降低为持续性而非一过性。

对本病的治疗意见尚不一致。具体治疗建议见表 10-3：

表 10-3 亚临床甲亢的治疗时机

影响因素	TSH ($< 0.1 mIU/L$)	TSH ($0.1 \sim 0.5 mIU/L$)
年龄 > 65 岁	治疗	考虑治疗
年龄 < 65 岁，合并		
心脏疾病	治疗	考虑治疗
骨质疏松	治疗	考虑治疗
停经	考虑治疗	考虑治疗
甲亢症状	治疗	考虑治疗
年龄 < 65 岁，无症状	考虑治疗	不治疗

（五）甲亢伴妊娠

妊娠时伴甲亢并不少见。伴发的甲亢以 Graves 病最常见，妊娠时滋养层激素 hCG 增高也可作用于 TSH 受体，使甲状腺激素合成增加，其他如毒性结节性甲状腺肿、功