

甲亢和其他原因引起的甲状腺毒症 诊治指南

美国甲状腺协会 (ATA) 与美国临床内分泌医师协会 (AACE)

--- THYROID.2011, 21(6), 1-54

摘要:

目的: 甲状腺功能亢进症具有多种病因、临床表现和治疗方法。合适的治疗依靠正确的诊断, 并受到联合用药情况和患者选择偏好的影响。美国甲状腺协会 (ATA) 与美国临床内分泌医师协会 (AACE) 联合起来组成专责小组, 为全科医生、亚学科内科医生和其他为甲亢患者提供医疗服务的人员提供一份基于循证医学的临床指南。

方法: 专责小组的专家在 PubMed 上系统搜索了相关的文献。本文基于循证医学的方法, 融合专家组经验和专家推荐。推荐和证据的强度按照 GRADE 工作组的准则分类。

结果: 临床部分包括: 甲状腺功能亢进症的初始评价和管理, Grave's 病的放射碘、抗甲状腺药物或外科手术的治疗, 毒性多结节性甲状腺肿和毒性腺瘤的放射碘及外科治疗, 儿童、青少年、妊娠 Grave's 病的管理, 亚临床型甲状腺功能亢进症, Grave's 眼病, 甲状腺功能亢进症各种混杂病因的管理。

结论: 本文总结了 100 个循证医学推荐, 致力于为甲状腺功能亢进症患者提供处理方案, 分享了专责小组最新、合理及最佳的临床实践。

介绍:

甲亢具有多种病因、临床表现和治疗方法。合适的治疗依靠正确的诊断, 并受到联合用药情况和患者选择偏好的影响。在美国, 甲状腺功能亢进症的患病率约为 1.2% (0.5% 显性和 0.7% 亚临床型)。最常见的包括 Grave's 病 (GD), 毒性多结节性甲状腺肿 (TMNG) 和毒性腺瘤 (TA) (1)。甲亢方面研究的发展突飞猛进, 在内分泌、儿科、核医学、外科等亚学科中发表了大量的文献, 使得临床医生难以跟上其快速的步伐。先前 ATA 和 AACE 两大协会联合发表了对甲状腺功能亢进症的诊断和管理的指南, 此时甲状腺功能亢进症治疗的循证医学指南 (1,2) 制定成为了首要任务。这些指南的对象为全科医生、亚学科内科医生和其他为甲状腺功能亢进症患者提供医疗服务的人员。本文强调我们认为是最新、合理和最佳的治疗。这些指南并不旨在替代临床判断、个人决定

或患者及家属的意愿。反而, 每项建议必须在强调这些因素的基调上去评估, 以为患者提供最佳的处理。在某种情况下, 在有专家的医疗中心中进行治疗的必要性是显而易见的, 或者最好把患者转送到此类中心。

方法:

ATA 和 AACE 的执行委员会签署了关于 2 个工作组的工作关系的协议, 协议内容围绕了甲亢患者的治疗管理的指南的制定和分发, 并选举出一名主席去领导此专责小组, 该主席 (R.S.B.) 通过咨询 ATA 和 AACE 理事会选出其他 11 名成员。专责小组成员的选择基于临床专业、学术成就, 囊括了来自于北美和欧洲的成人及儿科内分泌、核医学和外科的代表。另外, 小组还招募了一名循证医学的专家 (V.M.M.) 作为顾问。成员们会在初次会晤和定期商议中声明是否存在任何可能利益冲突。本指南经费来源于 ATA 的普通资金, 其中不存在任何商业赞助。为了制定专业和使用的指南, 专责小组首先列出来甲状腺功能亢进症的最常见病因, 在管理某些类型甲亢或特定的临床情况下会遇到的常见问题也被列入其中。小组安排了 2 名成员区复习每个专题相关的文献, 这些文献是通过系统搜索 PubMed 所能够获得的截止至 2010 年 6 月的初始文献和综述及相应的补充初步材料, 通过文献和专家意见制定合适建议。每个亚组制定初步资料及系列建议, 然后交由专责小组严格详尽地评估。成员们通过讨论甚至投票以达成对建议的共识。当两个建议不一致时会明确标识。专责小组的磋商通过长时间的委员会会议、多方电话会议、电子信息交流等方式完成。这些指南结合了最好的科学证据及临床医生的经验, 实用性强。推荐和证据的强度 (4) 按照 GRADE 工作组 (3) 的准则分类, 与早前 ATA 和 AACE 的临床指南里选用的等级系统并不一致, 此方法适应于最近更新的 AACE 的临床实践指南的标准化草案 (5)。此方法通过 AACE 最新更新临床实践指南验证。获益与风险间的平衡、证据的质量、基线风险的适用性和确定性都是评价建议强度的标准 (6)。把研究设计、研究质量、结果的一致性、研究的直接性作为证据质量分级的依据。建议的强度以数字 1 或 2 表示。1 级表示强烈建议 (支持或反对), 表示绝大部分患者通常情况下获益明显超过风险或负担 (反之亦然)。相反地, 2 级表示强度较弱的推荐或建议, 不一定适用于所

有患者，应结合前后情况和患者观念及偏爱。在一个强度较弱的建议的情况下，风险、获益或负担的关系较为平衡或不确定，陈述时通常使用的句式为“我们提议”或“需考虑”。证据的质量通过研究间的一致性、研究设计、局限性、证据的直接性来评价，以加号来表述，如“+”表示低质量证据，“++”表示中质量证据，“+++”表示高质量证据。

表 1 描述分级的标准

每个建议通过证据来描述，某种情况下会有特定的段落包含技术性的建议，如药物剂量及监测。

表 2 显示的是专责小组推荐的组织

页码和位置键可用于定位特定的专题和建议。特定的建议在正文中方框内显示。位置键可以复制至搜索功能内寻找指定段落。

表 3 正文中所用缩写的指引

最终版本于 2010 年 8 月 3 日通过 ATA 和 AACE 的验证。分别通过以下认可（按字母顺序排列）

结果：

背景

甲状腺毒症指的是过量的甲状腺激素导致的临床症状，而甲状腺功能亢进症则仅限于甲状腺本身激素合成和分泌过度而引起的甲状腺毒症。亚临床型甲状腺功能亢进症定义为血清促甲状腺激素低水平或不可测出，与之同时三碘甲状腺原氨酸（T3）和游离的甲状腺素（T4）评估水平于正常参考范围，所谓的评估是指此检测与其说是直接测定游离 T4，不如说是评估其水平。T3 的检测同样受到蛋白结合的影响，但总 T3 与游离 T3 的定量与评估相关良好，我们在指南内会提到“总 T3”和“游离 T3”意义可互换。显性和亚临床疾病均可导致特征性的体征和症状。指南里甲状腺功能亢进症指的是能引起甲状腺毒症的所有病因，包括 GD、TMNG、TA、无痛性和亚急性甲状腺炎及其他病因。（表 4）在探讨甲状腺非亢进状态的疾病时，甲状腺毒症使用在甲状腺炎和甲状腺激素过度摄入的情况。

GD 是促甲状腺受体抗体（TRAb）刺激 TSH 受体而引起甲状腺激素过度产生的一种自身免疫系统紊乱状态。结节性甲状腺疾病的自然病程包括明

确结节的生长、新结节形成和解剖结构改变的进展（7）。在 TA，自主激素的产生与体细胞激活突变的基因调节甲状腺合成有关。

生殖细胞突变 TSH 受体编码基因突变可导致散发的或家族性合并弥漫性甲状腺肿大的非自身免疫甲状腺亢进症(8)。散发的调节甲状腺滤泡细胞活性基因的变异可引起甲状腺激素自主合成激素的合成在亚临床至临床甲状腺亢进过程中相应增加，在此类患者中使用药理剂量的碘可能会促发碘致甲状腺功能亢进症(9)。在美国，GD 是甲状腺功能亢进症的最常见原因(10,11)。毒性结节性甲状腺肿的流行与年龄及地方性碘缺乏相关，使得毒性结节性甲状腺肿在老年人及那些来自碘缺乏地区的移民中更为常见。与毒性结节性甲状腺肿不同的是，有报道提示 30%的进展中的 GD 患者（除了碘过量摄入的患者）在非治疗情况下得以缓解(13)。

无痛性和亚急性甲状腺炎发病机制是甲状腺组织炎症使合成的激素释放至循环系统。约 10%甲状腺功能亢进症(14)患者的病因是无痛性甲状腺炎，其中包括在产后（产后甲状腺炎）(15)、锂(16)和细胞因子（如干扰素- α ）(17)治疗期间发生的，5-10 %胺碘酮治疗的患者(18)的甲状腺功能亢进症也是有无痛性甲状腺炎引起。亚急性甲状腺炎可能有病毒感染所致，以发热和甲状腺疼痛为特征(19)。甲状腺激素影响着体内几乎所有组织器官。它能增加组织产热和基础代谢率(BMR)、降低血清胆固醇水平和体循环血管阻力，甲状腺激素水平升高影响较大的是在心血管系统方面。未治疗的甲状腺功能亢进症出现的并发症包括体重减轻、骨质疏松症、心房纤颤、栓塞事件甚至心血管性虚脱和死亡(21,22)。甲状腺激素的细胞作用是通过甲状腺激素的活性形式 T3 来实现的。T3 与核受体蛋白相结合，而这些核受体蛋白作为转录因子调节基因表达。甲状腺激素的非基因作用在生理平衡中同样起着很重要的作用。轻度或亚临床甲状腺功能亢进症中症状和体征都是相似的，但在重度患者中则不一样。显性甲状腺功能亢进症，无论是内源性还是外源性的，都表现为血清过量的甲状腺激素和抑制的 TSH 水平(<0.01 mU/L)。在基础代谢率、心血管血流动力学、精神、神经精神功能方面都有显著的变化(23)。甲状腺激素浓度和临床症状体征方面中度相关。肾上腺刺激所致症状和体征，包括心动过速和焦

虑，在年轻和甲状腺肿体积较大的患者更为明显(24)。

[B]怎样去评价和初始管理临床或无意中发现的甲状腺功能亢进症患者呢？

[B1]疾病严重性的评估

甲状腺功能亢进症表现的评估，特别是潜在的心血管、神经肌肉并发症，对制定合适治疗计划是必要的。甲状腺症状的严重性与血清游离 T4 和 T3 水平的升高部分相关，在一项 25 名 GD 患者研究中，甲状腺症状谱与血清游离 T4 和 T3 水平相关性并不太强，而且与年龄存在负相关(24)，而年龄对甲状腺症状的发生和严重性的决定性肯定是肯定的(25)。心脏的评估可能是必要的，尤其是对年长患者，其中可包含超声心动图、心电图、24 小时动态心电图或心肌灌注方面的检查。在 β 受体阻滞剂(26)治疗的基础上，特殊的心血管治疗应用于针对并发的心肌缺血、充血性心力衰竭或房性心律失常而进行处理，在心房纤颤患者有必要行抗凝治疗(27)。甲状腺体积、梗阻症状、Graves' 眼病(GO)的严重程度可能与甲状腺功能亢进或甲状腺症状的程度不一致。所以已知或可疑的甲状腺功能亢进症需行全部的病史采集和体格检查，其中包括脉率、血压、呼吸频率和体重方面的测定。另外，仍需评估甲状腺体积、甲状腺触痛、甲状腺对称性和结节情况、肺、心脏和神经肌肉功能(23,26,28)、外周水肿、GO、胫前粘液性水肿情况。

[B2] 生化测定

在可疑甲状腺功能亢进症的血液学相关检查中，血清 TSH 测定的敏感性、特异性最高，应在排除诊断中作为初始检查(29)，而在高度怀疑甲状腺功能亢进症时，同时检测血清 TSH 和游离 T4 诊断准确性则更高。当垂体-甲状腺轴完整的情况下，游离 T4 和 TSH 具有反对数曲线的相关关系，因此，游离 T4 细微的变化会引起血清 TSH 浓度大幅度波动，监测甲状腺激素过量的时候，测定血清 TSH 浓度比甲状腺激素更有意义(30)。在显性甲状腺功能亢进症，通常血清游离 T4 和 T3 升高，血清 TSH 不能测出。在病情较轻患者可能仅以血清 T3 升高而总 T4 和游离 T4 正常，而 TSH<0.01 mU/L，这种情况下，我们称之为“T3 型甲状腺毒症”，通常出现在疾病早期或甲状腺自

主功能腺瘤。故在 TSH 减低的患者，实验室检查方案应加入游离 T4 和 T3 的测定，这样可以避免重复多次抽血。在分泌 TSH 的垂体腺瘤或甲状腺激素抵抗以外的情况下，血清 TSH 水平正常的患者基本不可能是甲亢。“甲状腺功能正常高甲状腺激素血症”用于描述甲状腺激素结合蛋白功能紊乱导致血清总 T4 浓度升高（通常血清总 T3 浓度也升高）而无甲状腺功能亢进表现的情况(31)，同时血清学异常包括甲状腺结合球蛋白(TBG)升高，出现与 T4 高亲和力的异常白蛋白（家族性白蛋白异常性高甲状腺素血症），异常的甲状腺素运载蛋白，较为罕见的情况下会出现与 T4 和 T3 结合的免疫球蛋白。TBG 过量可以是 X-连锁遗传的性状表现，也会在怀孕或应用雌激素、肝炎、急性间歇性卟啉尿，使用 5-氟尿嘧啶、奋乃静、某些麻醉药情况下而引起，其他的情况包括：使用那些阻滞了 T4 向 T3 转换过程的药物如胺碘酮(18)或大剂量普萘洛尔(26)，急性精神病，极高海拔，安非他明滥用。在这些情况下游离甲状腺激素浓度测定是不准确的，而在使用肝素的情况下会引起假性游离 T4 升高。游离甲状腺激素浓度升高而 TSH 正常或升高时，需进一步检查，在排除了“甲状腺功能正常高甲状腺激素血症”后，需考虑 TSH 介导的甲状腺功能亢进症。MRI 提示垂体损伤和不成比例升高的血清垂体糖蛋白激素 α 亚基支持分泌 TSH 垂体腺瘤的诊断(32)。家族史和具有 T3 受体基因变异支持甲状腺激素抵抗的诊断(33)。罕见地，异嗜性抗体可引起 TSH 检测的假性升高。

[B3] 病因的判断

建议 1：临床表现为甲状腺功能亢进症而不能诊断为 Graves' 病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。1/+

对于甲状腺对称性增大、新发的眼病和中到重度甲状腺功能亢进症的患者，若 GD 的诊断是充分的话，那对病因的评估显得不必要了。GD 患者放射碘的摄取通常是增加的，而在毒性结节性甲状腺肿时则正常或偏高，除非最近暴露于碘（如：放射线对照）。如不是合并了结节或纤维化，GD 患者放射碘摄取的图像通常是弥漫性的。单独毒性腺瘤的摄取图像表现为灶性摄取而其周围和对侧的甲状腺组织的摄取受到抑制。毒性多结

节性甲状腺肿的图像多为多区域的灶性增加及摄取抑制,但在自主性比较广泛的情况下难以与GD相鉴别(34)。无痛性、产后或亚急性甲状腺炎或那些人为摄取甲状腺激素或过量的碘摄取情况下,放射碘摄取接近零。新近的碘对照暴露使放射碘摄取下降,但很少会达到零,除了使用胺碘酮治疗使再次碘暴露。当怀疑发生过量碘暴露,但病史中无明显提示,进行尿碘浓度测定有一定帮助。锝闪烁显像(TcO_4)利用的高锝酸盐在甲状腺停留但无器官特异性。当结果是低范围的正常摄取和高的背景活性,那锝闪烁显像引起的射线暴露低于 ^{123}I 闪烁显像;两者均可用于甲状腺结节的甲状腺功能亢进症的病因诊断。超声检查在甲状腺功能亢进症鉴别诊断中作用并不很大。当放射碘检查为禁忌,如怀孕、母乳喂养或新近的碘暴露时,超声检查提示彩色多普勒提示血流增加在诊断甲状腺高活动时起一定作用(35)。

TRAb可作为诊断GD的替代检查,可用于甲状腺扫描和碘摄取不可行或禁忌时(如怀孕和哺乳期),这些情况下,总T3和总T4的比值在评价甲状腺功能亢进症的病因有一定帮助。通常地,在高活性的腺体中,T3的合成比T4相对多,在GD和毒性结节性甲状腺肿该比值(ng/mcg)多>20,在无痛性或产后甲状腺炎是常小于20(36)。在大部分病人,亚急性和无痛性甲状腺炎的鉴别并不困难。亚急性甲状腺炎常伴有疼痛,触诊腺体质中到硬,红细胞沉降率(ESR)几乎总大于>50甚至大于100 mm/hr。无痛性甲状腺炎多发生在个人史或家族史中有自身免疫性甲状腺炎的产后患者,典型者可测出低到中浓度的抗甲状腺过氧化物酶抗体(37)。人为使用甲状腺激素,无法通过病史来说明时,通常能与其他原因引起的放射碘零摄取和低水平的甲状腺球蛋白的甲状腺功能亢进相鉴别(38)。亚急性、无痛性甲状腺炎时,甲状腺球蛋白与甲状腺激素同时释放,但这种释放能通过外源性的甲状腺激素所抑制,人为的甲状腺功能亢进症中甲状腺球蛋白是偏低的。出现甲状腺球蛋白抗体时会干扰甲状腺球蛋白本身的测定,而粪便甲状腺素的测定是其一替代方案,但并未广泛使用(39)。

专业备注:大部分的TRAb检测方法都是特异针对GD的,但甲状腺刺激性免疫球蛋白(TSI)和第一代的TSH结合抑制性免疫球蛋白(TBII)的测

定敏感性较低(40,41),比如说,第二代的TBII检测使用了人重组TSH受体,具有99%的特异性和95%的敏感性,相比之下,第一代的方法只有68%的敏感性。

[B4] 症状的管理

建议 2: β 受体阻滞剂应该使用于那些有甲状腺功能亢进症状的年长患者、其他静息心率超过90bpm或合并心血管疾病的患者。1/++

建议 3: β 受体阻滞剂在所有甲状腺功能亢进症患者中使用。1/+

诊断明确或高度怀疑甲状腺功能亢进症时,使用普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔或其他 β 受体阻滞剂可减缓心率、降低收缩压、缓解肌无力和震颤,改善易怒、情绪不稳和运动耐量(24)。

专业备注:在推荐剂量情况下,目前可选用的 β 受体阻滞剂非完全特异选择 β_1 受体,在合并有支气管哮喘时此类药物为禁忌。在支气管哮喘控制平稳患者需控制心率或存在轻度气道阻塞或出现Raynaud's现象的患者,监测肺部状态的情况下,谨慎地使用非选择性 β 受体阻滞剂如纳多洛尔是可行的。偶然地,很高剂量的 β 受体阻滞剂用在控制甲状腺功能亢进症状和减低心率至接近正常高限(表5)(26)。口服非静脉用药的钙离子通道阻滞剂在不能耐受 β 受体阻滞剂患者中,对控制心率可能有作用。

[C] 如何管理GD引起的显性甲状腺功能亢进症?

建议 4: 显性Graves'甲状腺功能亢进症患者是否需要以下模式的治疗: ^{131}I 治疗,抗甲状腺药物或甲状腺切除术? 1/++

一旦确诊甲状腺功能亢进症和GD为其病因时,病人和医生面临着以下3种相对安全的初始治疗选择: ^{131}I 治疗(放射碘),抗甲状腺药物(ATD)或甲状腺切除术(43)。在美国,医生最常选择放射碘治疗,而在英国和日本,更多医生倾向于ATDs和/或外科手术(44)。GD患者随机分配至以上任何一种治疗后长期生活治疗在是等同的(45)。

专业备注：诊断一旦确立，医生和患者间需对治疗选择进行讨论，包括：护理、获益、恢复的速度、缺点、潜在副作用和费用。医生要做的是基于良好临床判断为患者提供建议，而最后决定则需结合患者的个人价值观和偏好。

Graves'甲状腺功能亢进症各种治疗方法适应证的特点：

- a. ^{131}I ：计划怀孕的女性患者（假如甲状腺激素水平正常，放射碘治疗后 4-6 月），老年患者，外科手术风险较高患者，既往曾手术治疗或颈部外照射治疗，无法行甲状腺大部分切除术患者或有 ATD 使用禁忌的患者。
- b. ATDs：患者缓解可能性较大（尤其是病情较轻的女性，甲状腺体积较小和 TRAb 阴性或低滴度）；老年患者有合并症时手术风险增加或期望寿命有限；既往颈部手术或外照射治疗；无法行甲状腺大部分切除术患者；中到重度活动性 GO。
- c. 外科手术：有压迫症状或甲状腺肿大明显（ $\geq 80\text{g}$ ）；放射碘相对低摄取；证实或怀疑有甲状腺恶性肿瘤（如细胞学检查怀疑或不能定性）；大的无功能或低功能结节；合并甲状旁腺功能亢进需要手术治疗的；女性患者 4 到 6 月内计划怀孕的（如在选择放射碘治疗后 4-6 月内甲状腺激素无法恢复正常）；中到重度活动性 GO。

Graves'甲状腺功能亢进症各种治疗方法禁忌证的特点：

- a. ^{131}I 治疗：明确的禁忌证包括：妊娠、哺乳期、合并或怀疑甲状腺癌、不能遵循放射安全指引的患者，计划在 4-6 月内怀孕的女性患者。
- b. ATDs：存在长期 ATD 治疗禁忌如已知既往对 ATDs 有严重不良反应的。
- c. 外科手术：那些能减低手术可能的实质性共存病如心肺疾病、晚期肿瘤或严重虚弱的患者，妊娠作为相对禁忌证，在需要快速控制甲状腺功能亢进症和抗甲状腺药物不能使用的情况下可行手术治疗。在早孕和晚孕期应避免甲状腺切除术，因为在早孕期麻醉药物可致胎儿畸形，晚孕期能增加早产风险，相对地，甲状腺切除术在中孕后期相对安全，但也不是零风险的(4.5% -5.5%的早产可能) (46,47)。

影响患者治疗选择的因素：

- a. ^{131}I 治疗：GD 患者会选择 ^{131}I 治疗可能是对甲状腺功能亢进的控制要求较高且为避免手术和抗甲状腺药物的副作用，而对终身使用甲状腺激素替代治疗、快速控制甲状腺功能亢进和 GO 恶化或进展的可能方面要求相对较低(48)。
- b. ATDs：GD 患者选择 ATD 治疗因为缓解可能性较高或为避免终身使用甲状腺激素替代治疗、避免手术和放射线暴露，而在对 ATD 副作用（详阅 E 部分）及持续监测甲状腺功能、疾病复发可能方面要求较低。
- c. 外科手术：GD 患者选择手术治疗在快速和完全控制甲状腺功能亢进症、避免放射线暴露和 ATDs 副作用方面要求较高，而在手术风险或终身使用甲状腺激素替代治疗方面要求较低。

[D]如何进行 ^{131}I 治疗？

[D1] ^{131}I 治疗的患者准备

建议 5：那些 Graves'病患者因甲状腺功能亢进而令并发症的风险增加时（如：临床症状极端恶化或游离 T4 达到正常高限的 2-3 倍的），在放射碘治疗前需使用 β 受体阻滞剂。1/+

建议 6：那些 Graves'病患者因甲状腺功能亢进而令并发症的风险增加时（如：临床症状极端恶化或游离 T4 达到正常高限的 2-3 倍的），在放射碘治疗前需使用甲硫咪唑。2/+

专责小组在这方面的意见并不一致，其中有一名专家认为在此类患者不必要使用甲硫咪唑。

建议 7：在放射碘治疗前对于并存病的药物治疗需优化。1/+

^{131}I 治疗应用于甲状腺功能亢进症已有 60 余年了，治疗的耐受性良好，除了在有眼病的患者中，并发症罕见（详阅[T]部分），在使用放射碘治疗后甲状腺危象的发生也是很少见的(49,50)。在一项研究里，并发有甲状腺功能亢进性心脏病的患者应用放射碘治疗作为单一方案治疗后并不使心脏症状加重(51)。ATD 治疗使短期甲状腺功能亢进恶化的发生率是未知之数，而那些严重甲状腺毒症、年长的或那些存在因甲状腺功能亢进恶化而共患病风险增加的患者中， ^{131}I

治疗前后使用甲巯咪唑(MMI)或在美国并未发售的卡比马唑(52,53)是值得考虑的(52,53)。甲状腺功能亢进恶化可使以下共患病风险增加：心房纤颤、心力衰竭或肺高压、肾功能衰竭、感染、创伤、糖尿病控制不佳、脑血管病或肺部疾病(49)。这些共患病必须进行标准的治疗，在放射碘治疗前这些疾病要控制平稳。另外对此类患者应用β受体阻滞剂作术前准备时应慎重(20,54)。

其中一名委员会成员认为 MMI 在术前准备是不必要的，因为并没有充分的证据提示放射碘治疗会令甲状腺功能亢进症的临床表现和生化指标恶化，而 MMI 的应用仅会延误放射碘治疗。另外有证据表明 MMI 预治疗可能会降低后续放射碘治疗的效果(6,51,55)。

专业备注：如果应用 MMI 进行预治疗，必须在放射碘治疗前 3 到 5 天停药，且在放射碘术后 3 到 7 天才能再次起用，并在其后 4 到 6 周内随着甲状腺功能恢复正常而逐渐减量。数十年以来，有某些报道提示使用锂进行预治疗后可减少 ¹³¹I 治疗 Graves' 甲状腺功能亢进症的用量，且可能减少 ATD 撤药后甲状腺激素反跳(56,57,58)，但这种方法并没有广泛应用，且缺乏充分的证据。

[D2] GD¹³¹I 治疗的实施

建议 8：Graves' 病的放射碘治疗应足量(经典剂量为 10-15 mCi)单次进行。1/++

建议 9：在生育年龄的妇女在放射碘治疗前 48 小时内应进行妊娠试验，医生应掌握该试验的结果且明确为阴性后方可进行放射碘治疗。1/+

若足够放射剂量聚集于甲状腺，¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症使患者甲状腺功能减退，是非常有效的治疗手段。无论是固定或经甲状腺体积和摄碘能力计算出来的放射剂量的疗效是一致的(43)。固定剂量实施简便，证据表明 10 mCi (370 MBq)剂量在 1 年内使 69% 患者出现甲状腺功能低下（表示治愈）(59)，15 mCi (450 MBq) 剂量 6 个月的甲状腺功能低下发生为 75%(60)。计算剂量方面，需明确以下 3 点：放射碘的摄取能力、甲状腺体积和每克甲状腺接受到的射线暴露剂量

(μCi or Bq)（如：活性(μCi)=腺体重量(g) × 150 μCi/g × [1/24 hr 摄取剂量%]），通常摄碘能力是按 24 小时计算，腺体大小可通过触诊或超声检查明确，其中有研究表明有经验的内科医生对腺体大小的估计可与解剖学影像媲美(61)，但其他研究者则不同意这一观点(62)。推荐的 ¹³¹I 剂量差异较大(即介于 50 至 200 μCi/g 间)。经验表明，治疗谱中较低的剂量会导致治疗失败率更高(41)。选择地，如应用 rad 或 Gy 作单位会给甲状腺放射剂量的提供更精确的计量，此法也需明确 ¹³¹I 的有效半衰期(43)，需要更多的时间和计算，由于研究的结局并不满意，所以这种方法在美国很少应用。证据表明欲达到甲状腺功能减低的状态，剂量需 > 150 μCi/g (60,63,64)。治疗剂量的放射碘应用于透析、空肠造口术或插有胃管的患者时需要特殊的护理(65)。

放射碘治疗前使用丙基硫氧嘧啶(PTU)会增加甲状腺的辐射抵抗(50,66)，MMI 是否具有同样效应尚未明确(50)，在抗甲状腺药物治疗后，增加 ¹³¹I 治疗剂量可抵消此效应(52,53)。在放射碘治疗前无需特殊饮食，但至少在治疗前 7 天应避免过量的碘摄入其中包括含有碘的多种维生素。低碘饮食在较低剂量的放射碘治疗中提高甲状腺对放射碘的摄取有一定帮助。

有报道显示 ¹³¹I 治疗后长期的心血管和脑血管死亡风险增加，但似乎较于治疗本身，与甲状腺功能亢进症的关系更为密切(55)。此研究同样发现肿瘤的死亡率小幅度增加，长期较大样本的研究提示肿瘤的死亡率增加并无统计学意义(67,68,69,70,71,72,73)。某些男性患者在 ¹³¹I 治疗后会出现睾酮与黄体生成素(LH)比值的适度下降，但这种改变是亚临床和可逆的(74)。女性患者应在治疗后 4-6 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 月后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。

专业备注：固定剂量和根据甲状腺大小和摄碘能力计算的剂量治疗后发生甲状腺功能减退的几率是一致的。胎儿于妊娠 10 至 11 周后暴露于 ¹³¹I，在出生后可能发生甲状腺功能缺失(75,76)，理论上智力减低和/或肿瘤的发生风险相对增加。在进

行母乳喂养的女性，放射碘治疗应在哺乳期后至少 6 周才进行，以令放射活性不在乳腺组织中积聚。

建议 10: 实施放射碘治疗的医生在治疗过程中应提供关于放射安全防范的书面忠告，如果患者不能遵循该安全防范应选择其他治疗方式。1/+

应遵循所有的国家和地方的涉及放射碘治疗的放射安全守则(77)。在美国，患者在残余放射剂量 33mCi (1.22 GBq)甚至更多或 1 米范围内释放 ≥ 7 mrem/hr(70 μ Sv/hr)的情况下出院，实施放射碘治疗的医生应该确保无公众地方的成人暴露于 0.5 mSv (500 mrem)，并且要记录在案。

专业备注：治疗后应继续随访，相关的咨询医生和治疗医生的交流内容进行文字记录，且应包含治疗前的申请和治疗后的声明。

[D3]GD 患者 ^{131}I 治疗后的随访

建议 11: 在放射碘治疗后 1-2 月内的随访应包括游离 T4 和总 T3 的评估，如患者仍处于甲状腺功能亢进，生化检查应该在以后的随访中以 4-6 周的间隔进行监测。1/+

大多数患者在接受放射碘治疗后 4 到 8 周内甲状腺功能的检查和临床症状可恢复正常。甲状腺功能减退症在治疗后 4 周开始出现，但最常见是发生于 2 至 6 月内，应根据甲状腺功能检查、临床症状和体格检查决定甲状腺激素替代治疗的时机。在放射碘治疗后很少发生暂时性的甲状腺功能减退，随后可出现甲状腺功能恢复正常或甲状腺功能亢进症复发(78)。开始甲状腺激素替代治疗后，应根据游离 T4 水平调整剂量。所需剂量可能要比典型的完全替代剂量要小，由于存在未抑制的残余甲状腺功能，剂量的滴定需仔细。应避免出现显性的甲状腺功能减退症，尤其对于活动性的 GO 患者(详阅 T2 部分)。当甲状腺功能正常后，建议每年均应检测甲状腺功能。

专业备注：TSH 水平会继续抑制至 1 月后甚至甲状腺功能亢进症复发，这时应监测游离 T4 和 T3。

[D4] 放射碘后持续 Graves' 甲状腺功能亢进症的治疗

建议 12: Graves' 病 ^{131}I 治疗后 6 个月持续甲状腺功能亢进或在治疗后 3 个月治疗处于最低限度，建议重复 ^{131}I 治疗。2/+

专业备注：对放射碘治疗的反应可通过测定腺体大小、甲状腺功能和临床症状、体征评估。治疗的目标是明确控制甲状腺功能亢进症，而使患者出现甲状腺功能减退。患者出现持续的 TSH 水平抑制和总 T3 和游离 T4 正常情况暂不需重复治疗，但需密切监测以明确复发或发展至甲状腺功能减退。对于小部分患者在多次 ^{131}I 治疗后甲状腺功能亢进仍难以控制，需考虑手术治疗 (79)。

[E] 若选择 ATDs 作为 GD 的初始治疗，应如何实施？

ATDs 已应用于治疗 60 余年(80)。治疗的目标是使患者尽可能快速、安全地达到甲状腺功能正常，但药物治疗并不能“治愈”Graves' 甲状腺功能亢进症。然而，合适的剂量可有效地控制甲状腺功能亢进症；如甲状腺功能不能恢复正常，常见原因是依从性差(81)。治疗可能带来有益的免疫抑制，但其主要的作用是减低甲状腺激素的合成和在疾病自发缓解前维持甲状腺功能正常状态。

[E1]GD 的 ATD 初始治疗

建议 13: Graves' 病的 ATD 治疗中应选用甲巯咪唑，除了在妊娠前 3 个月、甲状腺危象、对甲巯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基硫氧嘧啶。1/++

建议 14: 需告知患者抗甲状腺药物的副反应，而出现以下情况需立即告知医师：痒疹，黄疸，白陶土样便或尿色加深，关节痛，腹痛，恶心，疲乏，发热和咽炎。在使用抗甲状腺药物前和随后的随访中，患者需在出现粒细胞缺乏或肝脏损伤时立刻终止用药。1/+

建议 15: Graves' 病行抗甲状腺药物治疗前，建议所有患者应监测基线血细胞计数，包括白细胞分类计数，而肝脏检查方面应监测包括胆红素和转

氨酶的基线情况。2/+

在美国,可以获得 MMI 和 PTU,在某些国家 MMI 的前体——卡比马唑亦广泛地应用。卡比马唑在体内快速转换为 MMI (10mg 的卡比马唑转换成 6mg 的 MMI),MMI 和卡比马唑的作用方式是相同的,在本文中两者均以 MMI 出现。MMI 和卡比马唑一日一次给药则可,在开始予 MMI 治疗时,建议先予较高的剂量(10-20mg/天)以使甲状腺功能恢复正常水平,接着再把剂量滴定至维持剂量(通常 5-10mg/天)(80,82)。较于 PTU,MMI 具有一天一次用药的优势和副反应的风险相对较小。PTU 的作用时间较短,根据甲状腺功能亢进的严重程度,常需每天 2 到 3 次给药,开始常为每次 50-150mg/次×3 次/天。临床症状和甲状腺功能检查恢复正常后,PTU 常减量至 50mg/次×2-3 次/天维持。有时较高剂量的抗甲状腺药物与左旋甲状腺素联合用药(所谓的阻断和替代治疗),但这种方法未得到一致推荐,因为有研究结果显示 ATD 的副反应发生率较高(80,83)。

PTU 很少会引起粒细胞缺乏症,而低剂量的 MMI 就更少了(84,85)。少见地,PTU 会引起抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性的小血管炎(86,87),这种发生风险是随着用药时间延长而增加的,与典型的 ATD 药物副反应发生于治疗早期不一样(88,89)。PTU 还可以引起致命性的爆发性肝坏死,在这种情况下需进行肝移植(90)。所以最近 FDA 发布了安全警告,指出有 32 例严重肝损害(22 名成人,10 名儿童)与 PTU 的使用有关(91,92)。典型的 MMI 肝毒性是引起胆汁郁积症,而肝细胞疾病极为罕见(93,94),使用了 MMI 的母亲所产的婴儿罕见地会出现头部皮肤发育不良(95)。在妊娠开始 3 个月使用 MMI 可能会引起包括后鼻孔、食道闭锁的胚胎先天性缺陷(96,97)。MMI 和 PTU 可引起关节病和狼疮样综合征。

专业备注:抗甲状腺药物治疗前明确血液基线情况是为以后的实验室检查提供依据,某种程度上因为在患自身免疫病的美籍非裔常发生白细胞减少,甲状腺毒症的患者出现肝酶异常也较常见。另外,基线水平时,中性粒细胞计算小于 $500/\text{mm}^3$ 或肝转氨酶升高大于正常高限的 5 倍是选用抗甲状腺药物治疗的禁忌证。建议通过口头和书面的

解释使患者充分理解 ATDs 相关副作用,并且将此记录在案。这些信息在网页更新中均可获得(98)。

[E2] 使用 ATDs 治疗患者的监测

使用 ATDs 的患者应该定期评估甲状腺的临床和生化情况,同时应令患者明白其重要性。在开始治疗后 4 周需监测血清游离 T4 水平,并根据结果调整剂量。同样地,也应该监测血清 T3 水平,因为在游离 T4 水平正常情况下可能伴随着 T3 的持续升高。在最小治疗剂量后甲状腺功能正常时,4-8 周监测一次较为合适,在甲状腺功能完全正常后,评估生化和临床情况的间隔可延长至 2-3 个月。在治疗前后,同时监测游离 T4 和 TSH 是必须的,在治疗后数月内血清 TSH 都有可能处于抑制水平,所以 TSH 并不是监测治疗效果的良好指标。

建议 16: 所以使用抗甲状腺药物的患者出现发热性疾病和咽炎时应检查白细胞分类计数。日常监测白细胞计数并不被推荐。1/+

在早期预测治疗副反应方面,并没有观点显示定期监测白细胞计数和肝功能的必要性(99)。尽管日常监测白细胞计数可能会早期发现粒细胞缺乏症,但并见得可以识别所有情况,因为粒细胞缺乏症的发生频率很低(0.2% - 0.5%)且发生突然。由于症状明显,在发热和咽痛患者监测白细胞计数已是标准的监测处理。如在使用 MMI 或 PTU 过程中出现粒细胞缺乏症或严重的副作用,那是更换为另一种药物的绝对禁忌证,因为两种药物制剂的副反应风险存在交叉(100)。

建议 17: 在 PTU 使用过程中出现皮疹、黄疸、大便颜色变浅、尿色加深、关节痛、腹痛或腹胀、食欲减退、恶心或疲乏时,应明确患者的肝功能和肝细胞完整性。1/+

甲状腺功能亢进症本身可导致肝功能检查的轻度异常,PTU 可能引起约 1/3 患者暂时性血清转氨酶升高,可引起 3% 患者的转氨酶高于正常高限 3 倍(101),发生率高于 MMI。如前所述,PTU 可引起致死性的肝坏死,导致到部分医生建议使用 PTU 的患者日常监测肝功能,尤其是在治疗的开

始 6 个月。除非前瞻性地随访患者，不然很难鉴别肝功能异常是否由持续的甲状腺毒症引起的，甲状腺毒症得到改善的患者，碱性磷酸酶的升高而其他肝功能指标正常并不表示肝脏功能的恶化。有 PTU 诱导肝毒性的发生是急性的、难以临床鉴别及进展迅速的，如不能早期发现，会导致肝衰竭甚至死亡(91,102,103,104)。所有使用抗甲状腺药物患者日常监测肝功能并不能预防严重的肝毒性。

专业备注：如转氨酶水平达到正常上限 2-3 倍（无论是在治疗初期、偶然发现或临床检查）且在 1 周内复查无改善者，需停用 PTU。在停药后，应每周监测肝功能，如果无证据表明肝功能改善，需转诊至胃肠专家或肝病专家。除了发生了严重的 PTU 诱导的肝毒性，可考虑改用 MMI 以控制甲状腺毒症(105,106)。

[E3]过敏反应的处理

建议 18：抗甲状腺药物导致的轻微皮肤反应可联用抗组胺药物，持续的轻微副作用则需考虑停用该药，并换成放射碘或手术治疗，或者在放射碘或手术治疗不可行时，可考虑改成另一种药物。出现严重的过敏反应后不主张更换另一种药物。1/+

轻微的过敏反应，如局限的小皮疹在使用 MMI 或 PTU 的患者中发生率为 5% (80)。

[E4] GD 的 ATD 疗程

建议 19：如果选用 MMI 作为 Graves'病的初始治疗，需使用约 12-18 个月，若 TSH 正常，可予减量或停药。1/+++

建议 20：在停用抗甲状腺药物前，建议复查促甲状腺素受体抗体水平，为的是预测哪些患者能停药，且水平正常提示缓解的几率更高。2/+

建议 21：如果 Graves'病患者在 MMI 治疗疗程结束后出现甲状腺功能亢进症，那需进行放射碘或甲状腺切除手术治疗，若此类未能达到缓解的患者仍倾向于药物治疗，可考虑予大于 12-18 个月的低剂量 MMI 治疗。2/+

停用 ATD 治疗 1 年后，血清 TSH、FT4 和 T3 水平正常的患者认为是疾病缓解。缓解率具有地区差异，在美国，药物治疗 12-18 个月后约有 20% 到 30% 的患者获得持续缓解(43)，而在欧洲和日本则更高，欧洲一项长期研究显示药物治疗 5-6 年后缓解率仍可达到 50% 到 60%(107)。一项荟萃分析提示药物治疗大于 18 个月并不是成人患者的缓解率增加(83)。在男性、吸烟者（尤其男性）和那些甲状腺肿较大(≥ 80 g)患者的缓解率较低(108,109,110,111,112)。TRAb 持续高水平 and 彩色多普勒提示甲状腺血流丰富的患者复发率较高(111,113,114,115)，此类患者在停用甲状腺药物后需要更密切的监测甲状腺功能。相反地，那些疾病较轻、甲状腺肿较小和 TRAb 阴性的患者缓解率超过 50%，由此可见在这类患者更倾向于使用抗甲状腺药物治疗(116)。

专业备注：停用 MMI 后，在未来 6 到 12 个月，甲状腺功能检查应以 1-3 个月的间隔继续监测，以便于早期发现复发。如果出现甲状腺功能亢进的症状，需联系医生。

[F]GD 的手术治疗

[F1] GD 患者的术前准备

建议 22：尽可能使用 MMI 时甲状腺功能正常后再行甲状腺切除术，在术前应予碘化钾治疗。1/+

建议 23：在例外的情况即那些在 Graves'病患者术前不能达到甲状腺功能正常，但需紧急行甲状腺切除术或患者对抗甲状腺药物过敏，需在术前充分使用 β 受体阻滞剂和碘化钾治疗，外科医生和麻醉师应具备此类情况的经验。1/+

甲状腺危象有因手术应激、麻醉或甲状腺操作而诱发的可能，通过 ATDs 预治疗也许能起到预防作用。尽可能在 MMI 治疗至甲状腺功能正常后才实施甲状腺切除术，在术前应使用碘化钾、饱和碘化钾溶液(SSKI)或无机碘预处理以减少甲状腺血流、血管分布和术中出血(117,118)。另外，使用糖皮质激素有利于紧急手术的快速准备(119)。

专业备注：碘化钾以 Lugol's 溶液(每滴含 8 mg

碘)给药, 5-7 滴(0.25-0.35 ml) /次×3 次/天, 或者以 SSKI (每滴 50 mg 碘)给药, 1-2 滴(0.05-0.1 ml) /次×3 次/天, 可混入水或果汁服用, 应在术前 10 天开始使用。

[F2]手术程序和外科医生的选择

建议 24: Graves'病选择手术治疗作为初始治疗, 应考虑使用次全切除术或全切除术。1/++

甲状腺切除术对 GD 所致的甲状腺功能亢进症有较高的治愈率, 全切除术后复发率几乎为 0%, 而次全切除术的 5 年持续甲状腺功能亢进或复发为 8%(120)。次全切除术或全切除术后最常见的并发症为低钙血症(可为短暂或永久的)、喉返或喉上神经损伤(可为暂时或永久的)、术后出血和麻醉相关并发症。

建议 25: Graves'病选择手术治疗作为初始治疗, 应考虑求助于有经验的甲状腺外科医生。1/++

结局的改善与甲状腺切除术手术量独立相关, 特别地, 如手术有经验丰富的外科医生施行, 并发症发生率、住院时间及费用相对减低(121,122)。外科医生应彻底训练操作程序, 积极训练甲状腺手术并大量实施甲状腺切除术且并发症发生率低。甲状腺手术量的增加与甲状腺切除术患者的结局之间的关系有显著的统计学差异, 数据显示每年进行超过 30 例甲状腺手术的外科医生相比那些手术量较少的医生, 其患者有着较优的临床和经济结局, 而手术量超过 100 例每年的外科医生的患者有更好的结局(45,122)。为 GD 患者施行手术的外科医生的手术量大时, 永久性低钙血症的发生率<2%, 而永久性喉返神经(RLN)损伤发生率<1%(123), 因出血而需进行第二次手术的发生率为 0.3% 到 0.7% (124)。甲状腺切除术的死亡率介于 1/10,000 与 5/1,000,000 之间(125)。

[F3]术后管理

建议 26: Graves'病行甲状腺切除术后, 建议行血清钙或甲状旁腺激素全段水平测定, 并根据结果给予口服钙和钙化三醇治疗。2/+

在全甲状腺切除术后, 通过测定术后 6 和 12 小时钙浓度曲线或术后甲状旁腺激素全段(iPTH)水平以成功监测血钙水平(126,127,128,129,130,131)。如果血清钙水平维持等于大于 7.8 mg/dL (1.95 mmol/L)则可予出院(132)。部分医生倾向于测定钙离子水平(或通过白蛋白定量校正的血清钙水平), 尤其在那些血清蛋白异常的患者该测定是必须的。在术后即出现 iPTH 降低(<10-15 pg/mL), 预示可能会发生症状性低钙血症且需补充钙剂和钙化三醇(1,25 维生素 D)(133,134)。术后常规口服补充钙剂和钙化三醇减少低钙血症症状的出现和静脉钙剂需求, 并能使患者早期安全出院(135)。如果患者在口服补充或在充足口服钙剂后低钙血症症状仍恶化, 需予静脉葡萄糖酸钙。术后持续低钙血症提示需测定血清镁及必要时补充镁(136,137)。出院时, 出现持续低钙血症的患者需测定血清 iPTH 水平, 以明确甲状旁腺功能减退症是真实存在还是“骨饥饿”。如果循环 iPTH 与血清钙水平一致时, 钙剂和钙化三醇治疗可逐渐减量。

专业备注: 预防性补钙可通过一天四次口服钙剂(通常是碳酸钙 1,250-2,500 mg), 逐渐减量至每两天口服 500mg, 或者每四天口服 1,000 mg。另外, 钙化三醇可每日给药 0.5mcg 持续 1-2 周后(132), 根据血钙和/或 iPTH 水平调整剂量。如患者无症状及血清钙水平稳定则可予出院。术后 1-2 周需评估临床相关指标以决定是否继续补充治疗。

建议 27: 在甲状腺切除术时须停用抗甲状腺药物, 术后需停用β受体阻滞剂。1/+

建议 28: 在 Graves'病甲状腺切除术后需根据体重给予左旋甲状腺素(0.8 μg/lb or 1.7 μg/kg), 在术 6-8 周监测血清 TSH 水平。1/+

专业备注: 如果 TSH 水平正常且稳定后, 一年监测一次或根据临床予更为频繁的监测。

[G]在 GD 患者甲状腺结节的处理

建议 29: 如果在 Graves'病患者出现甲状腺结节,

应根据最新发布的关于正常甲状腺功能人群甲状腺结节的指南进行评估和管理。1/++

GD 患者的甲状腺癌发生率约为 2%或更低(138)。放射碘治疗前需对直径大于 1-1.5cm 的甲状腺结节进行评估,如果放射碘扫描下为无功能或低功能结节,恶性的可能性相对较高,建议行 FNA 检查(45),细胞学检查不确定(可疑)或诊断为恶性,在 ATDs 治疗甲状腺功能恢复后应行外科手术治疗。GD 患者合并有小的($\leq 1\text{cm}$)甲状腺癌行甲状腺切除术后 20 年无病生存率达到 99%(139)。甲状腺超声明确甲状腺结节和癌方面优于触诊和 ^{131}I 闪烁显像,但由于这类肿瘤多为乳头状微小癌,对临床影响极小,建议在常规超声(和手术)前行进一步的评估(140,141)。

专业备注: ATA 和 AACE 最近联合欧洲甲状腺协会、意大利内分泌协会发布了最新的甲状腺结节诊治指南(142,143)。

[H]甲状腺危象的处理

建议 30: 一旦出现甲状腺危象以下多科治疗方法应使用: β 受体阻滞剂、抗甲状腺药物、无机碘、激素、使用对乙酰氨基酚和冷却毯积极降温、容量复苏、呼吸支持和重症监护治疗病房的监护。1/+

威胁生命的甲状腺毒症和甲状腺危象较罕有,常为医源性疾病,以多系统受累为特点,不及时发现和积极治疗,死亡率高(20)。甲状腺毒症患者合并任何系统性失代偿表现是应怀疑甲状腺危象。甲状腺危象准确的标准如表 6 列出(21),包括心动过速、心律失常、充血性心衰、低血压、高热、情绪激动、谵妄、精神病、昏迷、恶心、呕吐、腹泻和肝衰竭。

那些代偿性甲状腺毒症的患者突发甲状腺危象的原因包括:突然停用抗甲状腺药物、未发现或未适当治疗的患者实施甲状腺或非甲状腺手术、与甲状腺不相关的急性疾病(144)。甲状腺危象也较少发生于放射碘治疗,患者合并了非甲状腺疾病的患者暴露在含碘对比造影剂可为诱发甲状腺危象的因素。对甲状腺激素合成和活性的药理学步骤具诊断甲

状腺危象的治疗(表 7)。

专业备注: 无机碘(SSKI/Lugol's 溶液或口服放射对比造影剂)联合抗甲状腺药物能快速控制 Graves'甲状腺功能亢进症,对严重甲状腺毒症也有帮助(145)。不幸地,很多国家都无法获得胺碘苯丙酸和碘番酸这两种放射对比造影剂。

[I] 由 TMNG 或 TA 所致的显性甲状腺功能亢进症的处理

建议 31: 建议毒性多结节性甲状腺肿或毒性腺瘤行 ^{131}I 治疗或甲状腺切除术,有长期低剂量的甲巯咪唑治疗也许是适当的。2/++

可供选择的有效和相对安全的治疗选择为 ^{131}I 治疗和甲状腺切除术,选择治疗方法时需考虑临床和人口统计学因素及患者偏好。治疗的目的是快速和持续甲状腺功能亢进症的缓解。TMNG 患者行甲状腺次全/全切除术治疗失败或重复治疗的风险小于 1%(146,147),相比之下, ^{131}I 治疗重复治疗的风险为 20%(146,148)。在手术治疗后数天内无需抗甲状腺药物治疗情况下恢复正常甲状腺功能(146,147),在放射碘治疗后,3 个月时有 50-60%的应答,6 个月时达 80% (146,148)。另一方面,甲状腺次全/全切除术后甲状腺功能减退症和需外源性甲状腺激素替代的风险为 100%。大型的 ^{131}I 治疗 TMNG 研究显示 1 年发生甲状腺功能减退症为 3%,24 年后为 64%(149)。50 岁以下年龄组(16 年后为 61%)甲状腺功能减退症的发生较 70 岁以上年龄组(16 年后为 36%)更为常见。TA 患者手术切除(同侧叶切除术或峡部切除术)治疗失败风险小于 1% (150), ^{131}I 治疗后持续甲状腺功能亢进发生风险为 6%-18%,甲状腺功能亢进症复发风险为 5.5%(151)。典型地,TA 在手术治疗后数天内无需抗甲状腺药物治疗情况下可使甲状腺功能正常, ^{131}I 治疗 3 个月的应答率为 75% (151)。TA 的同侧叶切除术后甲状腺功能减退症的发生率 25-28%(150,152),若 TA 在甲状腺峡部行峡部切除术后发生率相对低。相反地,放射碘治疗后甲状腺功能减退症的发生为进展性的,存在抗甲状腺抗体或 TSH 未被抑制的情况下使用了放射碘治疗会加速甲状腺功能减退症发生(151,153,154)。一项随访了 684 名使用了 TA ^{131}I

治疗患者的研究报道了显性和亚临床型甲状腺功能减退症进展性的发展(153)，治疗后 1 年发生率为 7.6%，5 年时为 28%，10 年时为 46%，20 年时为 60%。该研究观察到老年和 ATDs 治疗后 TSH 水平未完全抑制的患者更快地进展为甲状腺功能减退症（与部分抑制结外实质组织有关）。在大型的回顾性系列研究中，TMNG 患者具有明显的症状，在行甲状腺全切除术后症状缓解，而使用放射碘治疗的患者仅有 46% 获得症状的改善(155)，这可能是与较大的甲状腺肿使用大剂量的放射碘治疗后体积仅缩小 30-50% 部分相关(156)。TA 行 ^{131}I 治疗后，结节很少能完全消失，这样需继续行临床监测(151,154)。甲状腺次全/全切除术的可能并发症为甲状腺功能减退症(<2.0%)或喉返神经(RLN)损伤(<2.0%) (157,158)。TA 手术治疗的永久性 RLN 损伤的风险较小(150)。 ^{131}I 治疗后有报道新发 GD (4% 的发生率)，也有提到甲状腺恶性疾病(67)，后期非甲状腺恶性疾病的发生有轻微的升高(160)。

专业备注：诊断一旦确立，医生和患者间需对治疗选择进行讨论，包括：护理、获益、恢复的速度、缺点、副作用和费用。医生要做的是基于良好临床判断为患者提供建议，而最后决定则需结合患者的个人价值观和偏好。

TMNG 或 TA 各种治疗适应证的特点：

- a) ^{131}I 治疗：老年患者，严重的共存病，颈前有手术史或瘢痕，较小的甲状腺肿，具有充足的摄取放射碘的能力，不能行高质量的甲状腺手术（对于 TMNG 患者这点尤为重要）。
- b) 外科手术：出现颈部压迫症状和体征，考虑合并甲状腺癌，合并甲状旁腺功能亢进症需手术治疗者，甲状腺体积>80 g，甲状腺肿扩展至胸骨下或胸骨后，不具备充足的摄取放射碘能力，需快速纠正甲状腺毒症状态(155)。

TMNG 或 TA 各种治疗禁忌证的特点：

- a) ^{131}I 治疗：绝对禁忌证包括：妊娠，哺乳，合并甲状腺癌，不能遵守放射性安全指引的患者，在 4-6 月内计划怀孕的女性患者。
- b) 外科手术：选择手术前需权衡的因素有：严重的共存病：心血管疾病、晚期肿瘤或其导致患者虚弱的疾病，妊娠是手术的相对禁忌证，只有在

急需快速控制甲状腺功能亢进症且不能使用抗甲状腺药物时考虑，甲状腺切除术最好避免在妊娠早晚期进行，因为在早孕期麻醉药具致畸作用和增加胎儿死亡风险，晚孕期手术可能导致早产，故手术择期在中孕期后段，但尽管这时期最为安全，也不是没有风险的(4.5% -5.5% 的早产风险) (46,47)。

影响患者偏好的因素：

- a) ^{131}I 治疗：TMNG 或 TA 患者选择 ^{131}I 治疗在避免手术、住院和麻醉、术后风险的观念较为强烈；同时，TMNG 患者多希望在 ^{131}I 治疗后能保持甲状腺正常功能。
- b) 外科手术：选择手术的患者对甲状腺功能亢进症状快速完全的控制、避免放射线暴露的要求较高，而对可能的手术、麻醉风险并不太看重；TA 患者选择手术治疗多考虑到术后无需激素替代治疗而获得正常的甲状腺功能，而选择手术的 TMNG 患者则不太介意术后长期的甲状腺替代治疗。

[J] ^{131}I 治疗的实施

[J1] TMNG 和 TA 的治疗前准备

建议 32： 毒性多结节甲状腺肿或毒性腺瘤患者甲状腺功能亢进症的恶化会增加并发症的风险，对于包括老年、心血管疾病或严重甲状腺功能亢进症的患者需在放射碘治疗前使用 β 受体阻滞剂治疗至甲状腺功能正常后。1/+

^{131}I 的治疗策略需适应因严重甲状腺功能亢进的易感性、患者年龄和共存疾病等情况。TMNG 或非毒性 MNG ^{131}I 治疗后引起的甲状腺功能亢进症的恶化导致心率增快和少见的室上性心率失常如心房纤颤、心房扑动(161,162,163)，在那些先前已有心脏病的易感患者可能会引起严重临床恶化(162)。因此，大于 60 岁和合并严重心血管疾病或严重甲状腺功能亢进的 TMNG 或 TA 患者需考虑使用 β 受体阻滞剂(26)，关于 MMI 的使用更复杂，会在下文中讨论。

建议 33： TMNG 或 TA 使用放射碘治疗前甲硫咪唑的预处理应在甲状腺功能亢进恶化会导致并发

症的患者中考虑，包括老年和心血管疾病或严重甲状腺功能亢进症的患者。2/+

专责小组的意见并不统一，其中一名成员坚持在已使用 β 受体阻滞剂的患者并不需再使用甲疏咪唑预处理。

少数认为上述 TMNG 患者 MMI 预处理是不必要的，并延误治疗和痊愈的时间，认为 β 受体阻滞剂足以预防 ^{131}I 治疗 TMNG 患者后甲状腺功能亢进恶化所致的主要不良事件。TMNG 或 TA 青年和中年患者在接受放射碘治疗前不需行 ATDs(MMI)处理，但能从 β 受体阻滞剂获益。

专业备注：若甲疏咪唑应用于放射碘的预处理，需注意 TSH 正常或升高时避免使用放射碘治疗，以避免 ^{131}I 直接作用于结节周围组织和对侧甲状腺而增加甲状腺功能减退症的发生。

[J2]放射碘治疗前甲状腺结节的评估

建议 34：甲状腺功能亢进患者若存在放射性核素的闪烁显像提示的无功能结节或超声下可疑特征的结节，需按最新发表的正常甲状腺功能的甲状腺结节治疗指南进行处理。1/++

在选择放射碘治疗前，需按照最新指南对 TMNG 患者可疑的甲状腺结节进行彻底治疗(142,143)。在 TMNG 患者的甲状腺结节既往提示约 3%的恶性率，而新近指出达到 9%，在非毒性 MNG 中是相似的，为 10.6%(164)。

专业备注：ATA 和 AACE 最近联合欧洲甲状腺协会、意大利内分泌协会发布了最新的甲状腺结节诊治指南(142,143)。

[J3] TMNG 或 TA 患者放射碘治疗的实施

建议 35：TMNG 的放射碘治疗应足量单次进行。1/++

放射碘治疗的目标，尤其是在老年患者，是缓解甲状腺功能亢进状态。高剂量 ^{131}I 或者是特异地根据功能亢进甲状腺的体积或质量计算的剂量，会在短期内使甲状腺功能亢进状态得以缓解、减

少重复治疗，但早期甲状腺功能减退症发生率较高。一项研究表明 TMNG 行放射碘治疗后 24 年甲状腺功能减退症的发生率为 64%，接受 1 次以上治疗的发生率更高(149)。 ^{131}I 治疗后甲状腺功能减退症的发生会因为 ATD 预处理后正常或升高的 TSH 水平和抗甲状腺抗体阳性而增加(165)。TMNG 放射碘治疗的剂量是按甲状腺肿的大小每 g 组织使用 150-200 μCi ，并根据 24 小时摄碘量校正，这个剂量通常都会大于用于 GD 治疗的剂量。另外，TMNG 放射碘摄取能力较低，以致于需要使用较高的放射碘剂量。如果大的甲状腺肿需要使用高剂量的 ^{131}I ，放射性安全的预防将会比较繁重。在最近一项关于 TMNG 研究提出，使用 MMI 预处理使 TSH 轻度升高以增加放射碘的摄取，能够使固定的活度的 ^{131}I (30 mCi)更有效利用(166)。在 TMNG 使用人重组 TSH 并不会增加患者甲状腺功能亢进症恶化的风险(167)。

专业备注： ^{131}I 治疗后很少发生甲状腺体积增大，但需告知患者放射碘治疗后若出现颈部紧绷感、呼吸困难或喘鸣应立即向医生报告。放射碘治疗后出现任何压迫症状如不适、紧绷感、吞咽困难等需谨慎评估和监测，如果临床需要的话，可以使用糖皮质激素，这种情况下呼吸妥协是极罕见的，需按其他原因引起的急性气管压迫处理。

建议 36：TMNG 的放射碘治疗应足量单次进行以减轻甲状腺功能亢进症。1/++

放射碘治疗 TA 患者可按固定剂量(约 10- 20mCi)或根据结节大小计算(150-200 $\mu\text{Ci/g}$)和根据 24 小时摄碘情况调整的 ^{131}I 剂量(168)。一项长期随访 TA 患者的研究，对于小结节(<4 cm)平均使用了 13mCi 的放射碘，而大结节平均使用 17 mCi，经随访提示两组患者甲状腺功能减退的发生与这种根据甲状腺大小调整的剂量是无关的(153)。而另外一项随机研究，入组 97 名 TA 患者，使用高剂量(22.5 mCi)和低剂量(13 mCi)两种固定活度的进行对照，计算平均剂量：高剂量 180-200 $\mu\text{Ci/g}$ 和低剂量 90-100 $\mu\text{Ci/g}$ ，且根据 24 小时摄碘进行校正(168)。此研究印证了既往研究指出的高剂量的放射碘治疗能较快获得正常的甲状腺功能和较早出现甲状腺功能减退症的观点，而计算剂量能用较低的剂量获得在治疗甲状腺功能亢进方面相似

的效果。

[J4] TMNG 或 TA 患者 ^{131}I 治疗后的随访

建议 37: TMNG 或 TA 患者放射碘治疗后开始的 1-2 个月的随访需包括游离 T4、总 T3 和 TSH, 这些检查需在随后以 1-2 个月为间隔的随访中继续监测直至获得稳定的结果, 其后根据临床情况至少每年进行随访。1/+

TMNG 放射碘治疗后 3 个月时 55% 的患者甲状腺功能亢进症消失, 到 6 个月时为 80%, 平均失败率为 15% (146,147,148), 3 个月时甲状腺肿体积缩小, 在接下来的 24 个月内进一步缩小, 总的体积减小为 40% (148)。对于 TA, 75% 患者在 3 月时甲状腺功能恢复正常、结节体积缩小 35%, 在 2 年时体积缩小 45% (151)。甲状腺功能亢进持续和复发率根据研究组的不同约为 0-30% (146,147,148,151)。长期的随访提示临床型或亚临床型甲状腺功能减退症的发生率逐年进展, 对于 TA 患者 1 年时为 8% 而 20 年时为 60% (153), 而对于 TMNG 患者 1 年时为 3% 而 24 年时为 64% (149)。

专业备注: 如果需使用甲状腺激素替代治疗, 那相对于完全替代而言所需剂量偏小, 因为存在着自身的甲状腺功能。

[J5] TMNG 或 TA ^{131}I 治疗后甲状腺功能亢进症持续存在或复发的处理

建议 38: 如果 TMNG 或 TA ^{131}I 治疗后 6 个月甲状腺功能亢进症持续存在, 建议重复放射碘治疗。2/+

专业备注: TMNG 或 TA 患者严重或难以控制的甲状腺功能亢进症需考虑手术治疗。在某些甲状腺功能亢进症较轻的患者放射碘治疗后可能会继续逐步改善, 可严密的监测下使用 MMI 控制甲状腺功能亢进症至放射碘治疗起效。

[K] 外科手术的実施

[K1] TMNG 或 TA 术前准备

建议 39: TMNG 或 TA 患者选择外科手术治疗后, 显性甲状腺功能亢进症需使用甲硫咪唑预治疗 (如不对抗甲状腺药物过敏), 联合或不联合 β 受体阻滞剂, 这种情况下不需碘剂预处理。1/+00 甲状腺毒症会增加外科手术的风险, 术中或术后发生甲状腺危象, 会出现高代谢、高热、心动过速、高血压、昏迷甚至死亡, 所以充分的术前准备至关重要 (169,170)。文献报道甲状腺切除术中的麻醉相关死亡风险很低 (150,171)。那些希望避免全身麻醉或有严重共患病的患者, 经验丰富的外科医生和麻醉学家共同实施颈丛神经阻滞联合镇静的麻醉方法会使风险降低 (172)。然而, 这种方法在美国没有广泛利用。由于可能使甲状腺功能亢进症恶化, 碘剂的术前治疗并不推荐 (173)。

[K2] 手术程序和外科医生的选择

建议 40: 如果 TMNG 患者选择手术治疗, 需行甲状腺次全或全切除术。1/++

最初使用甲状腺次全或全切除术可以避免 TMNG 的复发。这种情况并发症的发生率如甲状腺次全切除术一样低 (174,175,176,177)。复发或持续甲状腺肿再次手术的会使永久声带麻痹或甲状旁腺功能减退症的风险增加 3-10 倍 (178,179)。

建议 41: TMNG 的手术需由经验丰富的甲状腺外科医生施行。1/++

在老年患者甲状腺切除术后结局方面的数据具有争议。总体来说, 按人群分层的研究中, 提示老年患者术后并发症发生率较高、住院时间较长、费用较高 (121)。数据显示来自于手术量大的医疗中心的老年患者的治疗结局是相当的 (180)。数据显示医生的甲状腺切除术手术量是患者手术的临床和经济结局 (如在住院并发症、住院时间、住院总费用) 的独立预测因子 (121,122,181)。甲状腺手术量的增加与甲状腺切除术良好结局之间的关系有显著的统计学差异。数据显示每年进行超过 30 例甲状腺手术的外科医生相比那些手术量较少的医生, 其患者有着较优的临床和经济结局, 而手术量超过 100 例每年的外科医生的患者有更好的结局, 所以这就是为什么甲状腺次全或

全切除术最好由手术经验丰富的甲状腺外科医生实施的原因所在(122,180,181)。

建议 42: 如果 TA 患者选用手术治疗, 建议实施同侧甲状腺叶切除术, 如果腺瘤处于甲状腺峡部则考虑行峡部切除术。1/++

术前行甲状腺超声检查可发现对侧的可疑的或需长期随访的结节, 因为这两种情况下行甲状腺全切除术更为适合。TA 患者行叶切除术可保留正常的甲状腺组织, 在绝大部患者能维持残余正常的甲状腺功能。一项大型关于 TA 的临床研究提示手术死亡率为零而并发症发生率较低(150)。术前存在抗甲状腺抗体的患者在术后发生甲状腺功能减退症的风险较高(165)。

建议 43: TA 的手术需由经验丰富的甲状腺外科医生施行。2/++

TA 的手术治疗需由经验丰富的外科医生进行, 但相比于 TMNG 患者则没那么重要, 这仍为在手术和放射碘治疗两种间选择的一个考虑因素。由手术量大的甲状腺外科医生实施的甲状腺叶切除术的结局相对较好, 但与手术量相对小的外科医生的比较没有统计学差异(121)。

[K3]术后护理

建议 44: TMNG 患者行甲状腺切除术后, 建议行血清钙或 iPTH 水平测定, 根据这些结果给予口服钙剂和钙化三醇。2/+

专业备注: TMNG 甲状腺切除术后的低钙血症与 F3 部分提到的 GD 术后处理一致的。术前严重或长期的甲状腺功能亢进症、甲状腺肿体积大或血流丰富 (GD 的表现更典型) 使术后低钙血症的发生风险增加。

建议 45: TMNG 或 TA 患者手术治疗时应暂停甲巯咪唑, β 受体阻滞剂术后缓慢停药。1/+

建议 46: TMNG 术后需进行甲状腺激素替代治疗, 替代的剂量按照患者的体重(0.8 mcg/lb 或 1.7 mcg/kg)和年龄调整, 老年患者的剂量较小。TSH

水平 1-2 月监测 1 次至稳定, 其后每年监测 1 次。1/+

专业备注: 如果甲状腺切除术后残留甲状腺组织较多, 这些甲状腺组织能生理性分泌甲状腺激素, 术后甲状腺激素替代剂量应小于完全替代剂量且应根据甲状腺功能调整。

建议 47: 毒性甲状腺瘤患者术后 4-6 周需评估 TSH 和 FT4 水平, 如 TSH 持续上升高于正常范围, 需补充甲状腺激素。1/+

专业备注: 毒性甲状腺瘤叶切除术后不需监测血清钙水平, 且不需常规补充钙剂和钙化三醇。

[K4]TMNG 或 TA 术后甲状腺功能亢进症持续存在或复发的治疗

建议 48: 在 TMNG 或 TA 不充分的外科手术后甲状腺功能亢进症持续存在或复发需使用放射碘治疗。1/+

TMNG 或 TA 术后甲状腺功能亢进症持续存在或复发提示手术不充分, 实施补救手术伴随的是甲状旁腺功能减退症和 RLN 损伤的发生率升高, 如能行放射碘治疗则尽量避免补救手术(178,179)。若不能行放射碘治疗, 补救手术需由经验丰富的甲状腺外科医生进行。

[L]TMNG 或 TA 是否需要 ATD 治疗?

ATDs 并不能治愈结节性甲状腺疾病, 而终止治疗会导致复发(116,158)。

建议 49: 建议 TMNG 或 TA 患者避免长期使用甲巯咪唑治疗, 除了某些老年、预期寿命有限且能规律监测或选择此类治疗的患者。2/+

专业备注: 结节性甲状腺功能亢进症长期低剂量 ATD 治疗调整困难, 建议频繁的监测 (每 3 个月 1 次), 尤其是老年患者(182)。

[M] TA 或 TMNG 患者是否能行射频消融、热消融或酒精消融治疗?

高功能甲状腺结节目前可选用多种技术治疗, 包

括超声引导下经皮穿刺乙醇注射(PEI)、热消融和射频消融。大量来自美国以外的数据显示这些治疗的安全性和有效性(183,184,185)。5年的随访提示 PEI 是有效和安全的。一项 Tarantino et al 进行的包含 125 名患者的研究显示总体治愈率为 93%，主要并发症的发生率为 3%(183)，包括：暂时的喉神经损伤、脓肿和血肿。所有患者在随访过程中，甲状腺功能维持正常（TSH 水平低或正常，游离 T3、游离 T4 水平正常）。PEI 术后结节体积平均缩小 66%。鉴于缺乏这些技术的经验，¹³¹I 治疗和手术仍为治疗方法的主流，仅在比较少见的情况如传统治疗失败、存在禁忌证或患者拒绝，才考虑 PEI 及其他治疗。

[N]儿童和青少年 GD 患者的处理

[N1]方法概况

建议 50: Graves'病儿童患者可使用甲巯咪唑、¹³¹I 治疗或甲状腺切除术治疗。¹³¹I 治疗在很小的儿童(<5 岁)中应避免。¹³¹I 剂量经计算所得<10 mCi 是可应用于 5 至 10 岁儿童。在大于 10 岁儿童，若每 g 甲状腺接受的放射活度>150 μCi，可接受 ¹³¹I 治疗。如果患儿年龄太小、需完全、最终的控制，手术治疗是可以考虑的，且必须由经验丰富的外科医生进行。1/++

儿童 GD 患者的治疗因医疗机构和操作者的不同而有所不同。需要重点指出的是 ATD 治疗只能令小部分儿科患者得到长期缓解，包括那些多年使用 ATDs 治疗的患儿。在决定初始治疗时，需考虑患儿年龄、临床状况和缓解的可能性。因为部分患儿会获得缓解，MMI 治疗 1-2 年仍是大多数患儿的一线治疗选择。然而，大部分 GD 患儿最终还是要施行 ¹³¹I 或手术治疗。在需使用 ATDs 治疗时，除了某些例外的情况，只能选用 MMI。如果临床特征提示在初始治疗后缓解的几率较低时，MMI、¹³¹I 或手术治疗均可以在考虑范围。如果使用一疗程 ATDs 治疗后未能达到缓解，需考虑 ¹³¹I 或手术治疗，而在年龄较小患儿，可继续使用 MMI 至可实施手术或 ¹³¹I 治疗的年龄。若恰当使用，放射碘在儿科 GD 患者是有效的治疗手段(186,187,188)。¹³¹I 在儿童中已广泛利用，但在某些医生中仍有争议，因为考虑到肿瘤

的风险(189)。尽管有稀疏的临床数据提示 GD 患儿使用放射碘治疗后并发甲状腺癌(190)，众所周知，在小于 1 岁患儿使用外照射后并发甲状腺癌的风险是最高的，而在 5 岁患儿身上则较低，风险是随着年龄增长而降低的(191,192)，在[P3]会讨论到 ¹³¹I 与肿瘤风险的关系。治疗使用的放射活度并不与甲状腺肿瘤的风险相关。

甲状腺切除术是治疗 GD 的有效方法，但儿童的并发症相对成人更高(193,194)。因年龄太小而不能使用放射碘治疗的患儿应使用甲状腺切除术，前提是能够由经验丰富的甲状腺外科医生进行，如果在儿童甲状腺切除术方面有充足经验的则更佳。

专业备注：在某些特殊情况下可应用于 ¹³¹I 年龄很小的患儿，如：患儿对 ATDs 过敏、缺乏合适的外科专家或患儿情况并不适宜手术。

[O]GD 患儿的 ATDs 治疗

[O1] GD 患儿的 ATDs 初始治疗

建议 51: 所有选用抗甲状腺药物治疗的患儿均应使用甲巯咪唑。1/++

专业备注: MMI 的 5mg 或 10mg 片剂都可用于每日一次的治疗，即使是在严重的甲状腺功能亢进症。尽管很多医生会使用 MMI 多次给药，成人数据并不支持多次给药，而且提示 MMI 顿服的依从性优于 PTU 的多次给药方案(83% vs 53%)(195)。MMI 给药方案是每天 0.1-1.0 mg/kg，经典的剂量是每天 0.2-0.5 mg/kg(196,197,198,199,200,201,202,203)。其中一种方案是婴儿 1.25 mg/d, 1-5 岁 2.5-5.0 mg/d, 5-10 岁 5-10 mg/d, 10-18 岁 10-20 mg/d。严重的临床或生化表现的甲状腺功能亢进症所用剂量比上述剂量高 50-100%。甲状腺激素水平正常后，MMI 剂量需减量 50%或者更多以保持正常的甲状腺功能(204)，而部分内科医生选择维持 MMI 剂量的基础上加用左旋甲状腺素，也就是所谓的“阻断和替代治疗”。荟萃分析指出“阻断和替代法”与剂量滴定法具有较高的不良事件发生率(80,83,205)，可能是与 MMI 剂量相关的并发症，故建议尽量避免使用“阻断和替代法”。

建议 52: 需告知患儿和他们的护理人员抗甲状腺药物的副作用, 若出现以下情况需立即停药: 痒疹、黄疸、白陶土样便或尿色加深, 关节痛, 腹痛, 恶心, 疲乏, 发热和咽炎。1/+

建议 53: 抗甲状腺药物初始治疗前, 建议所有患儿应监测基线血细胞计数, 包括白细胞分类计数, 而肝脏检查方面应监测包括胆红素和转氨酶的基线情况。2/+

在儿童, PTU 具有令人无法接受的肝中毒风险, 使用 PTU 的肝衰竭风险为 1/2000-1/4000 (207,208,209)。PTU 导致的暴发肝坏死可以致命, 在这种情况下需行肝移植(90)。所以最近 FDA 发布了安全警告, 指出有 32 例严重肝损害 (22 名成人, 10 名儿童) 与 PTU 的使用有关(91,92)。因为 PTU 诱导的肝损伤常是突发的、进展快速, 并不推荐在 PTU 治疗的患者常规监测肝功能生化情况和转氨酶水平(209)。在不选择外科手术或¹³¹I 治疗, 且需使用 ATD 治疗的患者对 MMI 有小的毒性反应时, 可考虑短期使用 PTU。计划外科手术而不能使用 MMI 时, 如果患者甲状腺毒症不太严重 (和甲状腺功能亢进症是由 Graves' 病所致的), 可在术前使用 β 受体阻滞剂和饱和碘化钾溶液(SSKI, 每滴含碘 50mg, 用法是每次口服 3-7 滴即 0.15-0.35 ml, 1 天 3 次给药, 在术前 10 天起用)。相应地, 如在数周内可行外科手术, 严密监测情况下可短疗程使用 PTU 治疗。

专业备注: 建议向患者提供关于 ATDs 副作用的书面信息, 这些信息能从网站更新中获得(98)。参考建议 15 关于开始 MMI 治疗前保留全血细胞计数和肝相关检查的专业备注。

[O2] 儿童甲状腺功能亢进症的症状管理

建议 54: 有症状的儿童甲状腺功能亢进建议使用 β 受体阻滞剂, 尤其对于心率超过 100 bpm。1/+00

强烈怀疑或证实甲状腺功能亢进症诊断和症状明显的儿童, 症状包括但不限于心动过速、肌无力、震颤或神经精神改变, 使用阿替洛尔、普萘洛尔或美托洛尔可减慢心率和减轻 GD 的症

状。那些合并了反应性气道病的患者需使用心脏特异性 β 受体阻滞剂, 及监测哮喘是否恶化。

[O3] 儿童 MMI 治疗的监测

MMI 治疗后, 甲状腺功能检查在开始时应每月进行 (游离 T4、总 T3 和 TSH), 其后每 2-4 个月检查一次。根据甲状腺功能亢进症的严重性, ATDs 治疗后数月内监测甲状腺激素水平以恢复正常范围。

建议 55: 患儿一旦出现发热、关节痛、口腔溃疡、咽炎, 立即停用抗甲状腺药物且行白细胞计数检查。1/+

尽管 MMI 比 PTU 更为安全, MMI 在儿童中引起的小的不良事件可达 20%(211)。MMI 相关的不良事件包括过敏反应、皮疹、肌痛和关节痛 (187,212,213), 也包括过度治疗所致的甲状腺功能减退症。通常副作用发生在开始 MMI 治疗后 6 个月内, 但不良事件可更晚发生。儿童胆汁淤积和肝细胞损伤的发生比成人少。使用 MMI 或 PTU 成人粒细胞缺乏症的发生有报道提示约为 0.3%(80,206,214)。目前尚无儿童粒细胞缺乏症的发生率, 但估计非常低(206,214)。粒细胞缺乏症 95% 发生在治疗开始 100 天内(206,214)。儿童总体 ATDs 副作用 (包括严重和轻微的) 发生率报道为 6-35%(213,215)。

专业备注: 常规监测白细胞计数可能发现早期粒细胞缺乏症, 但由于较少见、突发且症状无特异性, 并不推荐常规监测白细胞计数。而出现发热性疾病和咽炎监测白细胞计数成为目前的标准方法。

[O4] 儿童 PTU 治疗的监测

建议 56: 使用丙基硫氧嘧啶治疗时, 一旦出现: 厌食, 痒疹, 黄疸, 大便颜色变浅或尿色加深, 关节痛, 右上腹痛或腹胀, 恶心或不适等, 需立即停药和检查血象和肝细胞完整性。1/+

专业备注: 如转氨酶水平达到正常上限 2-3 倍 (无论是在治疗初期、偶然发现或临床检查) 且在 1 周内复查无改善者, 需停用 PTU。在停药后, 应

每周监测肝功能（包括胆红素、碱性磷酸酶、转氨酶）至肝功能正常。如果无证据表明肝功能改善，需转诊至胃肠专家或肝病专家。

[O5]MMI 过敏反应的处理

建议 57：持续的轻微皮肤反应可联用抗组胺药物或考虑停用 MMI 换成放射碘或手术治疗，出现严重的过敏反应后不主张更换另一种药物。1/+

患儿出现严重的 MMI 过敏，可考虑放射碘或手术治疗，因为 PTU 的风险较放射碘或手术治疗的风险高得多。这种情况下，可在术前准备使用短期使用 PTU 以控制甲状腺功能亢进症。

[O6] GD 患儿的 MMI 的疗程

建议 58：如果选用 MMI 作为 Graves'病患儿的一线治疗，需使用约 1-2 年，若疾病缓解可考虑停药或减量。1/++

在使用放射碘或外科手术前，儿童 ATDs 的疗程是争论的主题且需更多的研究。一项成人的前瞻性研究提示在 12-18 个月的治疗后，延长治疗的缓解率方面无明显改变(216)。如果把缓解定义为停止治疗后 1 年甲状腺功能维持正常，那儿童的 ATDs1-2 年疗程的缓解率大致为 20%-30%(186,198,213,217,218)。回顾性研究提示以下情况 ATDs 治疗的缓解率较低：腺体体积大（大于年龄别正常体积的 2.5 倍）、年龄小(<12 岁)(213,218)、非高加索人、治疗时血清 TRAb 水平高于正常、诊断时 FT4 明显升高(>4 ng/dL 或 50 pmol/L) (213)。一项前瞻性研究提示对抗甲状腺药物的初始治疗反应是缓解可能性的最好预测因子，3 个月内达正常甲状腺功能状态提示较高可能性。这项研究提示年龄较小和初始甲状腺激素水平高的患儿 2 年内缓解的可能性较低(213)。

儿童 ATDs 治疗大于 2 年疗程的缓解率有所报道，尽管 20 年前这项研究就每 2 年的延长治疗里就有 25%的患儿获得缓解(219)，其他较大队列的儿科 GD 患者 ATDs 延长疗程并未提示类似的缓解率(212,215,220)。某中心的 120 名 ATDs 治疗患儿的研究提示 1 年后缓解率为 25%，2 年为

26%，4 年为 37%，4-10 年为 15%，重要的是缓解患者中 30%最终复发(212)。另一项关于 184 名药物治疗的患儿的大型研究提示 1 年后缓解率为 10%，2 年为 14%，3 年为 20%，4 年后为 23%(220)。数据也提示对 ATDs 治疗反应年龄相关。一项研究比较了 32 名青春前期和 68 名青春后期患儿结局，青春前期患儿平均治疗 5.9±2.8 年缓解率仅 17%，而青春后期患儿平均治疗 2.8±1.1 年缓解率为 30%(218)。另一项研究比较了 7 名青春前期、21 名青春期和 12 名青春期后的 GD 患者(215)，10 名患者获得缓解(28%)，3 个组的缓解率相似，小部分青春前期患儿（平均年龄 6 岁）获得缓解的时间较长(215)。GD 的持续与 TRAbs 的持续存在相关。一项最新研究发现 ATDs 治疗的儿童患者 24 个月仅 18%的 TRAb 水平达到正常(203)。无证据显示延长 ATDs 治疗能使 TRAb 水平正常化。儿童 TRAb 水平持续时间较成人长(203)。成人 ATDs 治疗监测 TRAb 水平在停药后预测 GD 缓解或复发方面是有效的(221)，而这个方法在儿童中也刚被证实。

建议 59：Graves'病的患儿在 1-2 年甲巯咪唑治疗后不能缓解，需考虑放射碘或甲状腺切除术治疗。1/+

MMI 治疗 1-2 年后未能获得缓解，根据患儿年龄，考虑 ¹³¹I 或手术治疗。医师也可以延长 MMI 治疗，如果不发生药物不良作用，可尽量延长治疗时间以控制甲状腺功能亢进状态。而这个方法也可以作为达到使用 ¹³¹I 或手术治疗年龄的过渡治疗。在 ¹³¹I 或手术治疗不合适或不可能时，可考虑继续低剂量 MMI 治疗，尽管缓解的可能性不是很大。

[P]GD 患儿的放射碘治疗

[P1] GD 患儿 ¹³¹I 治疗前准备

建议 60：Graves'病患儿总 T4>20ug/dL(260nmol/L)或游离 T4>5 ng/dL (60pmol/L)在放射碘治疗前需甲巯咪唑和β受体阻滞剂预处理至在放射碘治疗前总 T4 和/或游离 T4 水平降至正常。2/+

短疗程的 ATD 预处理甲状腺功能亢进症恶

化的频率未知，而严重甲状腺功能亢进症的患儿在 ^{131}I 治疗后发生甲状腺危象的报道很少(222)。

专业备注： ^{131}I 治疗前 3-5 天需停用 MMI(223)，在放射碘治疗后 β 受体阻滞剂仍需继续使用至总 T4 和/或游离 T4 水平正常。尽管某些内科医生会在 ^{131}I 治疗后重新使用 ATDs(224)，这种做法很少在儿童患者上进行(187,188,223,225)。放射碘治疗后 1 周内患儿的甲状腺激素水平开始下降。ATDs 使治疗后甲状腺功能减退症的评估复杂化，因为它更可能由 MMI 引起，而非 ^{131}I 治疗。

[P2] GD 患儿 ^{131}I 治疗的实施

建议 61：儿童的 ^{131}I 治疗应足量单次进行以达到甲状腺功能减退。1/++

GD ^{131}I 治疗 GD 的目标与其说是达到甲状腺功能正常，不如说是诱导甲状腺功能减退，因为使用较低活度的 ^{131}I 治疗会残留被部分辐照的甲状腺组织，这些组织发生甲状腺肿瘤的风险增加(68,226)。由于儿童低水平辐照使甲状腺结节和肿瘤风险增加(191,192,193,227,228)及缓解率较低(60,63,64,187)，故使用较大剂量的放射碘(每 g 甲状腺组织 $>150\mu\text{Ci}$)以达到甲状腺功能低下更为重要(229)。大腺体(50-80g)可能需要更大活度的 ^{131}I 治疗(200-300 $\mu\text{Ci/g}$) (223)。如果在甲状腺肿体积很大时，使用的 ^{131}I 的活度会很高，有种趋势是低估腺体的大小(会使这部分患者的照射不完全)(63)。因此，在腺体大于 80g 时更偏向于选择外科手术。某些中心的医生使用 15mCi 的 ^{131}I 作为固定剂量应用于所有患儿(225)，而另外一部分则使用根据估算或直接测定的腺体大小和 ^{123}I 摄取计算的剂量(223)。建议使用超声评价甲状腺大小，尤其是大腺体(230)。在儿童患者目前尚无固定剂量和计算剂量之间结局的比较，在成人的报道提示 2 种方法的结局是相似的(231)。计算剂量的一个潜在优点是使用的 ^{131}I 活度相对于固定剂量较低，尤其是在摄取率高和腺体小的时候，计算剂量也助于使用足够的活度。当每 g 甲状腺组织使用的 ^{131}I 活度 $>150\mu\text{Ci}$ ，甲状腺功能减退症发生率约为 95%(187,232,233)。虽然有些报道提示儿科患者在 ^{131}I 治疗出现甲状腺功能减退症后，甲状腺功能亢进症仍可能复发，但发生率不

高。

专业备注：放射碘经唾液、尿液和大便排泄，数天内甲状腺内有显著的放射活性。因此需告知患儿及家人 ^{131}I 治疗后应遵守地方的放射性安全建议。 ^{131}I 治疗后应每个月监测 T3、T4 和/或 FT4 水平。在甲状腺功能亢进状态纠正后，TSH 水平仍会在数月内被抑制。典型地，在治疗后 2-3 个月达到甲状腺功能减退(223,225)，那时需开始使用左旋甲状腺素。

[P3] 儿童 ^{131}I 治疗的副作用

^{131}I 治疗的副作用并不常见，除了作为治疗目标的终身甲状腺功能减退。治疗后一周，小于 10% 的儿童会有轻度的甲状腺触痛，可 24-48 小时使用对乙酰氨基酚或非甾体类抗炎药(188,223)。放射碘治疗后若残留甲状腺组织，理论上存在发展为甲状腺癌的风险。 ^{131}I 治疗使用的批评者指出观察到广岛辐射微尘和切尔诺贝利核反应堆泄露所带来的射线暴露时儿童的甲状腺癌和甲状腺结节发生率升高。但这些数据并不是 ^{131}I 治疗风险的评估。低水平体外辐照(0.1-25 Gy 或 0.09-30 $\mu\text{Ci/g}$)所致甲状腺肿瘤的风险最大(191,192,227,234,235)，而不是治疗 GD 时所有的较高活度。同时需指出碘缺乏和除了 ^{131}I 以外的放射性核素暴露可能是切尔诺贝利核反应堆泄露后儿童甲状腺癌风险增加起作用的原因(191)。特别地，3000 名儿童暴露于汉福德核反应堆中心这一碘充足地区的 ^{131}I 后甲状腺癌发生率并不增高(236)。接受 ^{131}I 诊断性扫描的 6000 名儿童的甲状腺癌发生率并未见增高(237)。目前无证据提示儿童或成年 GD 患者使用每 g 甲状腺组织大于 150 μCi 的 ^{131}I 会使甲状腺癌风险增加。有不少研究是探讨成年 GD 患者放射碘治疗对这方面的影响(详见 D2 部分)，而很少研究集中于儿童或青少年时期暴露于 ^{131}I 治疗的人群。一项研究分析了 602 名来自于瑞典和美国的 20 岁以下暴露于 ^{131}I 的患者(238)，平均随访时间为 10 年，平均使用的放射碘活度为 88 Gy(等同于 $\sim 80\mu\text{Ci/g}$)，这个活度被认为是与甲状腺肿瘤相关且低于 GD 治疗的推荐剂量。在此研究中报告了 2 例甲状腺癌，根据当时发病率计算应该为 0.1 名，非甲状腺肿瘤方面的作用并未进行研究。最长随访时间的一项儿科研究报道了 116 名患者 36 年的结局，他们是

在 1953-1973 年间进行 ^{131}I 治疗, 治疗时年龄为 3-19 岁, 其后随访中这些患者无一患甲状腺癌或白血病(239), 自然流产的发生率或后代先天畸形的发生并不增加。需指出的是此研究的样本量小, 因此其统计功效不足以概括这个问题的全貌。 ^{131}I 治疗后的全身放射剂量因年龄而不同, 同样的绝对活度的 ^{131}I 在儿童所致的放射暴露大于青少年或成人(240)。目前并无 ^{131}I 在 GD 患儿使用的放射量测定方面的信息以评估儿童的全身射线暴露情况。使用 Phantom 模型研究 0, 1, 5, 10, 15 岁和成人, 相对地每使用 1 mCi ^{131}I 全身放射当量为 11.1, 4.6, 2.4, 1.45, 0.90 和 0.85 rem (1 rem = 0.1 Sv) (240)。美国科学院电离辐射的生物效应委员会报告 VII 对急性、低水平射线暴露的解释(241), 能估算治疗后儿童所有肿瘤发生和死亡的理论终生归因危险度(表 8)。至今, 关于对 Graves' 病儿童使用 ^{131}I 治疗的长期研究未提示非甲状腺恶性肿瘤的风险有所增加(239)。如果存在小的风险, 那需要大于 10,000 名 10 岁以下行 ^{131}I 治疗的儿童作为样本, 而这个数字可能大于目前已行该治疗的患者数。根据全身、低水平射线暴露的肿瘤风险与年龄有关, 那理论上在 ^{131}I 治疗的较小儿童的恶性肿瘤存在低风险。因此, 建议在较小儿童(<5 岁)避免使用放射碘治疗, 而需要的活度<10 mCi 时可应用于 5-10 岁儿童。要强调的是这些建议是基于理论的, 需要更多的直接研究支持。因此, 在 Graves' 病儿科患者选用 3 种治疗时, ^{131}I 的理论风险需与甲状腺切除术或 ATD 延长治疗的风险相权衡。

放射碘的活度需根据腺体大小和摄取能力决定, 不可随意减量。企图最小化放射碘的活度会导致治疗不足和重复放射碘治疗和射线暴露。

[Q]GD 患儿的甲状腺切除术

[Q1]术前准备

建议 62: Graves' 病患儿在甲状腺切除术前需使用甲巯咪唑是甲状腺功能控制在正常范围, 在术前需使用碘化钾。1/+

GD 患儿使用手术治疗是可以接受的。当需要快速控制疾病且能由经验丰富的甲状腺外科医生进行时, 甲状腺切除术对幼儿(<5 岁)来说是较

好的治疗。大腺体(>80 g)对 ^{131}I 的反应较差(63,64), 手术是较好的选择。建议实施甲状腺次全/全切除术(242)。

专业备注: MMI 在甲状腺切除术前准备时间为 1-2 个月, 在术前 10 天, 开始使用碘化钾(SSKI; 每滴含碘 50 mg), 每次 3-7 滴(0.15-0.35 ml), 一天三次。

建议 63: 如果 Graves' 病患儿选择手术治疗, 需行甲状腺次全或全切除术。1/++

建议 64: 儿童的甲状腺切除术需由经验丰富的甲状腺外科医生施行。1/++

儿童的手术并发症发生率较成人高, 且在较小儿童的发生率更高(193)。术后较小儿童暂时性甲状腺旁腺功能减退症的发生率较青少年或成人高(193)。另外, 如由手术经验不足的儿科或普通外科医生实施甲状腺切除术时并发症的发生率比由经验丰富的甲状腺外科医生进行的要高 2 倍(193)。GD 患儿需由经验丰富的甲状腺外科医生行手术这一观点更多的支持是手术量大的中心的并发症发生率低的经验(189,243)。若本土缺乏儿科甲状腺手术专家, 可考虑将 GD 患儿上转至儿童甲状腺手术量大的中心, 对于较小的患儿尤为重要。最佳的多学科的保健小组需包括儿科内分泌学家、经验丰富的甲状腺外科医生和麻醉学家。

[R]亚临床型甲状腺功能亢进症的管理

[R1]亚临床型甲状腺功能亢进症的发病率和病因

亚临床型甲状腺功能亢进症(SH)在普通人群发病率约为 1% (244)。在老年人, TMNG 可能是 SH 最常见的病因, 其他的内源性病因包括 GD、孤立性自主功能性结节和多种甲状腺炎(245,246)。某些健康的老年人可能会出现血清 TSH、游离 T4 和 T3 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(247,248)。这种情况能模拟 SH 的生化改变, 在临床上很难排除, 闪烁显像会偏向于考虑 SH。其他能引起 TSH 降低而游离 T4 和 T3 的水平正常的情况包括糖皮质激素

素治疗、中枢性甲状腺功能减退症和非甲状腺疾病。

一旦发现 SH, 告知患者需在 3 或 6 个月内重复测定血清 TSH 是很重要的。某些研究报道低于正常的血清 TSH 可自发缓解, 尤其是 >0.05 mU/L 时(249,250,251), GD 较于 TMNG 引起的 SH 自发缓解的可能性更大(252)。

[R2]亚临床型甲状腺功能亢进症的临床意义

SH 是甲状腺功能亢进症病情轻微的一类型, 在某些患者可出现心血管系统和骨骼的破坏, 微妙的甲状腺功能亢进症状或认知改变也是其潜在问题。一项关于心脏并发症的研究提示大于 60 岁的 SH 患者心房纤颤的风险为 2.8 倍(253), 在另外一项对象为 65 岁以上患者的研究得以证实(254)。某些小型的非对照研究提示甲状腺功能恢复正常(255,256)或使用 β 受体阻滞剂(257)后心脏参数改善。绝经期 SH 女性患者即使是血清 TSH 水平轻微降低都可能导致骨折率增加(258), 同时, 在非随机对照研究中发现使用抗甲状腺药物或放射碘治疗后骨密度改善(259,260)。初步数据显示绝经前 SH 女性患者骨代谢加快(261)和骨密度减低(262)。另外一项非对照研究中, 中年女性 SH 患者经放射碘或甲状腺切除术后肌肉质量和肌力有所改善(263)。使用左旋甲状腺素替代治疗的患者, 仅 TSH 降低的患者心脏或骨骼的疾病发生率增加, 而那些 TSH 低值但不被抑制的患者并不增加(264)。一项横断面研究(265)和一项纵向研究(266)提示老年患者的认知功能无改变, 而另外 2 项则提示老年 SH 和痴呆相关(267,268)。最后, SH 不治疗的话有约 0.5-1%/年的风险进展为显性甲状腺功能亢进症(269,270)。

SH 对死亡率的作用存在争议。在一项研究, 大于 60 岁的 SH 患者在 1, 2 和 5 年的随访中全因和心血管死亡率增高, 而在 10 年的时候则不升高(270)。另一项研究大于 85 岁的患者四年随访提示死亡率升高(266), 再一项研究合并心脏病的 SH 患者心血管和全因死亡率均升高(271)。相反地, 2 项纵向人群研究报道 SH 患者全因死亡率并不增加(254,272)。新近一项荟萃分析提示 SH 的全因死亡随年龄增加而升高(273), 也许能解释上述研究存在的争议。然而另一项荟萃分析未发现 SH 的死亡率存在统计学差异(274)。

[R3]亚临床型甲状腺功能亢进症的治疗时机

建议 65: TSH 持续 <0.1 mU/L, 强烈建议以下患者治疗亚临床型甲状腺功能亢进症: 所以 ≥ 65 岁患者、未行雌激素或二磷酸盐化合物治疗的绝经女性患者、心脏危险因素、心脏病或骨质疏松症、有甲状腺功能亢进症状的。2/++

SH 的治疗存在争议, 因为没有一项对照干预研究提示治疗能够获益。然而, 专家组指出在血清 TSH 水平 <0.1 mU/L 的老年 SH 患者的治疗益处证据是充足的(275), 这个观点是基于上文提到抑制水平的 TSH 增加心房纤颤和骨骼改变的风险(275)。关于年轻或绝经前 SH 女性患者血清 TSH <0.1 mU/L 治疗的支持或反对的数据都不充分。一项中年患者的非对照研究提示治疗后甲状腺功能亢进症状得以改善(255), 而这项研究并未包含青年患者。专责小组投票通过建议所有年龄小于 65 岁的 SH 患者若持续存在 TSH <0.1 mU/L 和甲状腺功能亢进症状需进行治疗。

专业备注: 在超过 3-6 个月重复测量 TSH 水平 <0.1 mU/L 则考虑为持续, 有效地排除了暂时性甲状腺炎所致的 TSH 下降的情况。这种甲状腺功能紊乱中潜在的 SH 必须诊断清晰, 而常见的病因为 TMNG、GD 或 TA。

建议 66: TSH 持续在正常低值或 >0.1 mU/L, 需考虑予 ≥ 65 岁和心脏病或甲状腺功能亢进症状的这种亚临床型甲状腺功能亢进症进行治疗。2/+

专家组意见报告发布后, 一项后续研究提示在大于 65 岁的患者血清 TSH 介于 $0.1-0.5$ mU/L (0.5 mU/L 是正常范围的低限) 时心房纤颤的发生风险较高(254)。因此, 对 TSH 相对较高阈值患者治疗的理由依赖于这些数据和大于 60 岁患者死亡率的风险进行性增高(273)。相反地, 观察性的队列研究显示 T4 治疗的患者在 TSH 水平介于 $0.04-0.4$ mU/L 间时并不存在这种关系。对于年龄在中年以下的患者 TSH 水平 $0.1-0.5$ mU/L 的支持和反对治疗的证据都不充分。尝试使用 β 受体阻滞剂治疗出现甲状腺功能亢进症状的患者, 对判断是否需要症状治疗有一定帮助。

专业备注:在超过3-6个月重复测量TSH水平<0.1 mU/L 则考虑为持续,有效地排除了暂时性甲状腺炎所致的TSH下降的情况。这种甲状腺功能紊乱中潜在的SH必须明确诊断,避免将急性病、药物或其他原因所致暂时性或功能性低TSH水平误诊及误治。下面列出的是在判断SH是否治疗时应考虑因素的汇总(表9)。

[R4]亚临床型甲状腺功能亢进症的治疗

建议 67: 如对亚临床型甲状腺功能亢进症进行治疗,需根据病因和遵循显性甲状腺功能亢进症的治疗原则。1/+

SH的治疗与显性甲状腺功能亢进症相似,放射碘治疗适用于大多数患者,特别是对于老年患者因为TMNG是SH的常见病因。没有数据提示放射碘治疗的SH老年患者能够从ATDs预处理使甲状腺功能正常中获益。建议甲状腺功能恶化风险偏低(50),ATD治疗的风险可能大于任何潜在的小益处。对于GD和SH患者,长期ATD治疗可作为放射碘合适的替换治疗,尤其是在年轻患者,因为病情较轻的患者缓解率较高(80)。部分由GD引起的SH无需治疗则可自行缓解,所以此类年轻患者持续观察无需治疗也合适的。持续低TSH的老年患者和缺乏真正甲状腺功能紊乱证据情况下,可继续随访而无需干预,特别是血清FT4和T3水平在正常范围值一半以内。 β 受体阻滞剂控制SH患者心血管相关死亡率尤其其心房纤颤所致的是充足的(257)。

专业备注:部分由GD引起的SH无需治疗在频繁随访(每3个月1次)甲状腺功能后可发现其自行缓解。TMNG所致SH且合并压迫症状或考虑为恶性时,外科手术应作为选择。

[R5]亚临床型甲状腺功能亢进症治疗的评价终点

SH治疗目标是TSH正常的正常甲状腺功能。治疗SH的基本原理很大程度上是预防性的,较小终点能够对治疗成功进行评价。并无研究提示治疗能预防心房纤颤的发生或降低死亡率。某些研究提示绝经后SH女性患者经治疗后骨密度水平稳定或有所改善(259,260,276)。一项非对照研究报道SH使用抗甲状腺药物治疗后甲状腺功能

亢进症状得以改善(255),另外一项研究提示 β 受体阻滞剂治疗也能缓解甲状腺功能亢进症状(257)。

[S]妊娠时期甲状腺功能亢进症的处理

GD引起的甲状腺功能亢进症在育龄期女性是很常见的,甲状腺毒症和治疗均使妊娠过程和结局复杂化。此外,正常妊娠伴随着甲状腺生理的改变,在甲状腺功能检查中有所反映。早期妊娠,生理改变能模拟生化性甲状腺功能亢进但并不需治疗。由于ATA甲状腺疾病和妊娠的指南悬而未决,在此指南仅探讨在妊娠中甲状腺功能亢进症相关的最常见问题。

[S1]妊娠时期甲状腺功能亢进症的诊断

建议 68: 妊娠时期甲状腺功能亢进症的诊断需根据血清TSH和总T4或T3水平,参考值为非妊娠正常值的1.5倍,或者游离T4和游离T3孕期特异的正常参考范围。1/+

妊娠时期甲状腺功能亢进症的诊断受到了挑战。在大多数患者,疾病是由原发甲状腺功能异常所致,主要表现为抑制的血清TSH水平伴随血清游离T4和/或T3水平高于参考范围(显性甲状腺功能亢进症)又或者在参考值范围内(亚临床型甲状腺功能亢进症)。关键是在不同孕期甲状腺功能检查参考值也有所不同,还可能由于检测方法而存在差异。妊娠时期甲状腺功能亢进症最常见的病因是GD(277),而结节性甲状腺疾病较少见。妊娠或绒毛膜癌所致人绒毛膜促性腺激素(hCG)升高引起的甲状腺功能亢进症会出现与GD相似的弥漫高活性甲状腺,但无眼征和血TRAb。在这类患者,血清hCG高于预计值,原因能通过产科检查鉴别。了解妊娠相关的甲状腺功能检查改变对妊娠时期甲状腺功能亢进症的诊断至关重要。在正常孕期的前半段,血清TSH水平会低于非妊娠时期的参考值(278,279),大概是由于高水平血清hCG对正常甲状腺的刺激所致(280),所以在早孕期,血清TSH水平低而游离T4正常并不提示甲状腺功能异常。在妊娠后半段可使用非妊娠人群的TSH低限(281)。若在妊娠10周时高血清hCG和低TSH时,使用平衡透析液或超滤液测定游离T4和T3会较非妊娠时轻微

升高(5% to 10 %), 随着妊娠这个正常或轻微偏高的水平会逐步下降, 在晚孕期参考值会低于非妊娠时期的 10-30 % (282)。怀孕早期血清总 T4 和 T3 升高, 在早孕期的后段比较稳定, 在中孕期和晚孕期参考值接近非妊娠时期的 1.5 倍 (282, 283)。总 T4 和 T3 与 T3 摄取试验或根据妊娠 TBG 改变而调整的 TBG 水平相关。如“游离 T4 指数”或“TBG 调整的 T4”也许在甲状腺功能亢进症的诊断中有帮助。然而, 需确立各种试验和检查方法不同孕期的正常参考值。

专业备注: 自动化类似物法检查游离 T4 和游离 T3 的可靠性被质疑超过 25 年 (284), 但目前这些方法广泛使用, 它们是妊娠时期测量的标准。由于妊娠可通过不同方式影响这些来自不同制造商的检测方法 (285), 所以不同的厂商应提供方法特异的各个孕期参考值 (286, 287)。

[S2] 妊娠时期甲状腺功能亢进症的管理

建议 69: 在妊娠早期, 暂时性 hCG 介导的促甲状腺激素抑制不需使用抗甲状腺药物治疗。1/+

妊娠妇女诊断甲状腺功能亢进症后, 需注意明确病因和是否需要治疗。提示严重的甲状腺功能亢进症的临床表现包括体重不增、怕热、多汗和心动过速。妊娠时期甲状腺功能亢进症最常见的 2 种病因是妊娠期甲状腺功能亢进症 (如: hCG 介导的暂时性 TSH 抑制) 和 GD。妊娠期甲状腺功能亢进症可见于在正常妊娠的早孕期, 一般无症状、轻度生化甲状腺功能亢进, 可能是由于早孕期血清 hCG 升高 (280), 且与不良妊娠结局无关 (288)。妊娠期甲状腺功能亢进症患者合并呕吐, 尤其是剧吐, 会发展为更严重的甲状腺功能异常, 表现为显性生化甲状腺功能亢进症及甲状腺功能亢进临床症状和体征。复杂的妊娠期甲状腺功能亢进症病例需转诊至相关专家。

专业备注: 无证据提示妊娠期甲状腺功能亢进症能通过使用 ATDs 而获益。这些患者建议每 3-4 周进行体格检查和甲状腺功能检查。如果甲状腺功能亢进症的鉴别诊断不清 (如: 若怀疑 GD) 或症状严重, 在严重的临床甲状腺功能亢进症患者可考虑尝试使用 ATD 治疗。

建议 70: Graves' 病患者在妊娠期间需使用抗甲状腺药物治疗。如在早孕期开始使用 ATDs, 应选择丙基硫氧嘧啶, 早孕期以后的药物选择应使用甲巯咪唑。1/+

未治疗或治疗不充分的 Graves' 甲状腺功能亢进症会严重影响妊娠 (289, 290, 291), 这类患者需在此领域专家的中心进行治疗。妊娠时期 GD 所致的甲状腺功能亢进的诊断需有典型临床表现如出现 GO 和/或血清 TRAb 升高。约 5% 新诊断的 Graves' 病患者的 TRAb 阴性 (42, 292), 特别是那些病情较轻的患者。孕前诊断为 GD 的妇女在使用 ATD 治疗后达到缓解且停药后甲状腺功能仍维持正常的情况下, 这类患者妊娠期甲状腺功能亢进症复发的风险也较低, 然而, 在产后复发风险 (也包括产后甲状腺炎的风险) 相对增加 (293)。在妊娠和非妊娠患者方面, 抗甲状腺药物的效果是一致的。ATDs 和 TRAb 均可通过胎盘和影响胎儿甲状腺, 另外 T4 和 T3 通过胎盘的浓度有限。MMI 可引起胎儿皮肤发育不良和后鼻孔或食管闭锁 (80), 虽然这种致畸作用罕见但有相当一部分文献记载, 故在妊娠期一般会倾向于使用 PTU。然而, PTU 潜在的致死性肝毒性使我们重新审视其在妊娠时期甲状腺功能亢进症治疗的地位 (91)。美国 FDA 目前建议在妊娠头 3 个月或对 MMI 过敏或不耐受的患者保留使用 PTU (91, 92)。MMI 和 PTU 均通过乳汁低浓度排泄, 而对那些使用 ATDs 药物的母亲母乳喂养的研究提示婴儿甲状腺功能维持正常, 在后续智力发育也是正常的 (80)。考虑到 PTU 能引起母亲或婴儿的肝坏死风险, 在哺乳期倾向于使用 MMI。

建议 71: 建议使用 MMI 且计划妊娠的女性患者需监测妊娠试验, 以便于尽早发现怀孕而在早孕期尽可能快地改用 PTU 治疗, 而在中孕期则可改回 MMI。类似地, 建议早孕期开始使用 ATD 治疗时先选用 PTU, 在中孕期时改用 MMI。2/+

MMI 和 PTU 转换过程中可能会引起甲状腺功能的控制不佳, 因为 2 种药物的药代动力学不同、等效剂量未明确。而且由于妊娠期间 TRAb 水平发生改变使这种情况更为复杂。一般地, MMI 比 PTU 的比例约为 1:20-30, 例如, 300mg 的 PTU

大致等于 10-15mg 的 MMI(80)，但并无研究直接检验这个比例是否合适。与其在早孕期结束时改用 MMI，不如在其后的中孕和晚孕期继续使用 PTU，同时在评估甲状腺功能同时每 4 周监测肝酶。然而，并无前瞻性的数据提示这种监测在预防暴发性 PTU 相关肝毒性方面是有效的。

建议 72：妊娠期的 Graves' 甲状腺功能亢进症需使用尽可能的最小剂量的抗甲状腺药物治疗，以使患者的甲状腺激素水平轻微高于总 T4 和 T3 妊娠期正常值而 TSH 轻度抑制。游离 T4 需保持或轻微高于非妊娠期参考值的正常上限。应每月监测甲状腺功能，及时调整抗甲状腺药物剂量。1/+

即使在 ATD 治疗期间孕母的甲状腺功能正常，也可能导致随着甲状腺功能的建立在孕中期和晚期的胎儿甲状腺功能减退(294,295)，因此 ATD 的剂量需尽可能的低。在妊娠期不建议使用包含着 ATD 和左旋甲状腺素的阻断和替代治疗。如果使用此类治疗的患者怀孕后，需改用单独 ATD 治疗(277)。

专业备注：游离 T4 是提示胎儿良好结局的最密切参数。ATD 治疗的孕母的血清 TSH 可能还会保持在抑制状态，故 TSH 不能作为治疗的单一指导，即使 TSH 正常也可能提示着 ATD 需要减量(277)。

建议 73：如在妊娠期间需使用甲状腺切除术以治疗甲状腺功能亢进症，应尽量在中孕期实施。1/+

妊娠是甲状腺切除术的相对禁忌证，只能在强烈的药物治疗未能满足甲状腺功能快速控制、不能使用抗甲状腺药物时使用。甲状腺切除术最好避免在孕早期和孕晚期进行，因为手术增加孕早期流产和孕晚期早产的风险。甲状腺切除术应在孕中期后段进行，尽管这个时期最为安全，但也不是没有风险的（早产风险为 4.5-5.5%）(296,297)。术前评估手术风险时需有产科医生在场(47)。甲状腺切除术治愈甲状腺功能亢进症同时常常伴随着循环 TRAb 水平逐步下降(298)。疾病缓解前，母体产生的 TRAb 会刺激胎儿或新生儿的甲状腺引起甲状腺功能亢进症。由于甲状腺切除术后母体内潜藏着高 TRAb 水平，必须对胎

儿心血管和骨骼改变密切监测（使用胎儿超声检查）。

妊娠患者甲状腺切除术前无数据提示是否使用 SSKI 或碘剂，碘治疗对胎儿的风险是抑制碘的有机化过程，即 Wolff-Chaikoff 效应。胎儿甲状腺在妊娠后期对过量碘的抑制作用特别敏感，而且长期治疗能引起胎儿甲状腺肿(299)。然而，无证据显示为了减少甲状腺血流和控制甲状腺功能亢进而使用术前短暂的碘治疗对胎儿有害。

专业备注：在中孕期甲状腺切除术的术前准备包括在 ATD 和 β 受体阻滞剂治疗的同时使用 10-14 天的碘治疗(300,301,302)。

[S3] TRAb 测定在妊娠期的作用

建议 74：在妊娠期甲状腺功能亢进症的病因未明时，需测定促甲状腺激素受体抗体水平。1/+

对妊娠时期 GD 活动性的评价最好的 2 个指标是治疗前甲状腺功能水平和血清 TRAb 水平。新诊断甲状腺功能亢进症而无 GD 特异临床体征的孕妇，TRAb 测定有助于对 GD 的诊断，需记住的是好的检验方法诊断敏感性约 95%，特异性为 99% (42)。

建议 75：在孕前使用放射碘或甲状腺切除手术治疗 Graves' 病，需在妊娠 22-26 周或早孕期开始并在妊娠 22-26 周再次使用敏感的方法监测 TRAb 水平。1/+

在使用消融方法（放射碘或甲状腺切除术）治疗 GD 后或使用不使用甲状腺激素替代的甲状腺功能正常的孕妇，TRAb 水平的测定能发现持续的 TSH 受体自身免疫(298,303)。若母体仍产生 TRAb，这些 TRAb 会通过胎盘可能在妊娠后半段影响胎儿甲状腺。由于新生儿循环中母存 IgG 清除较慢，出生后婴儿甲状腺功能异常会持续数月。评价此并发症的风险，需在妊娠 22-26 周或早孕期开始并在妊娠 22-26 周再次监测 TRAb 水平。如果 TRAb 水平高，需监测胎儿和新生儿甲状腺功能(304)。仅在妊娠 22-26 周测定 TRAb 固然是成本效益较高，但在早孕期开始监测具有以下优点：如果在当时发现 TRAb 水平异常偏高，可以

早期咨询相关专家，并在晚孕期前开始干预。对于曾诊断 GD 甲状腺功能正常的孕妇，如甲状腺完整（如未行手术或放射碘治疗）和目前不使用 ATDs，不需进行 TRAb 的监测(294,298)。

建议 76：妊娠期诊断 Graves’病的患者需在诊断时使用敏感的方法测定 TRAb 水平，如果水平升高，需在妊娠 22-26 周时重复测量。1/+

建议 77：妊娠 22-26 周时测定的 TRAb 水平应用于指导新生儿监测。1/+

TRAb (TBII 或 TSI) 测定在使用 ATDs 妊娠 GD 患者评价疾病活动也是有帮助的(298)。很多 GD 患者在妊娠时逐渐缓解。如果 TRAb 消失提示不需继续使用 ATD，如继续使用会增加胎儿甲状腺功能减退的风险。在必须使用 MMI 控制甲状腺功能亢进症的孕妇，晚孕期也需测定 TRAb 水平以评价迟发新生儿甲状腺功能亢进症的风险。产后通过胎盘传送到婴儿体内的 MMI 很快被代谢，而母存 TRAb 消失得较慢，半衰期约 3 周。因此，在妊娠晚期高水平的 TRAb 预示着在出生后数天应开始监测新生儿甲状腺功能亢进症的发生。

专业备注：妊娠期间需使用敏感的 TBII 或 TSI 检测方法测定 TRAb。表 10 总结了妊娠期 GD 的 TRAb 检测和处理。

[S4]产后甲状腺炎

建议 78：发生于产后甲状腺毒症，需注意产后甲状腺炎和产后 Graves’病间的鉴别诊断。1/+

在美国，产后甲状腺功能紊乱发生率高达 10%。产后甲状腺炎是一种自身免疫紊乱，在易感妇女中未被注意，但在妊娠后免疫监视回复后则显现出来。典型三期表现为产后 1-6 月为甲状腺功能亢进期，其后在产后 9-12 个月出现甲状腺功能减退及恢复正常甲状腺功能。然而，不是所有患者都会出现上述三期改变。在 13 项研究中的 371 名患者中，有 25%出现三期过程，43%不出现甲状腺毒症则出现甲状腺功能减退，32%甲状腺毒症后不出现甲状腺功能减退(306)。在一项研

究孕妇的前瞻性研究，那些在早孕期甲状腺过氧化物酶（TPO）抗体阳性的患者比血清学阴性的发生产后甲状腺炎风险高 27 倍(307)。在这项研究，吸烟和人工喂养（可能是因为碘未能通过乳汁排泄，而导致母体对碘的暴露增高）会使甲状腺炎的发生风险升高。产后甲状腺炎与 GD 应鉴别明确以便于选择合适的治疗。在 GD 患者甲状腺一般会较显著，且甲状腺杂音或 GO 强烈提示 GD。产后甲状腺炎患者可能存在 TRAb，但较高滴度的 TRAb 提示 GD。如果需行放射碘摄取检查以鉴别诊断时，哺乳期妇女应选择 ^{123}I 或钼会比较合适，因为它们相对于 ^{131}I 半衰期较短，可通过乳汁较快地排泄，数天之后则可恢复哺乳。同时 ^{131}I 不能应用于哺乳期 GD 患者的治疗(308)。GD 患者总 T3 与 T4 比值($\text{ng/dL}:\text{mcg/dL}$)常比产后甲状腺炎高(> 20)。

建议 79：在产后甲状腺炎甲状腺毒症明显时，建议慎重的情况下可使用 β 受体阻滞剂。1/+

产后甲状腺炎自然病程中的治疗一般是支持治疗，在甲状腺毒症期使用 β 受体阻滞剂如普萘洛尔（在乳汁中浓度最低）(309)或美托洛尔以控制脉率和肾上腺素能亢进症状。左旋甲状腺素治疗至少是短暂的治疗，对具甲状腺功能减退症状或 TSH 水平 $>10 \text{ mU/L}$ 的患者可能从中获益(306)。

专业备注：因为 β 受体阻滞剂在乳汁中的浓度极低，不需对此类患者母乳喂养的婴儿进行特殊监测(309)。

[T] Graves’眼病患者甲状腺功能亢进症的管理

GO 是在发生在眶内与甲状腺自身免疫紊乱相关的炎症性眼病(310)。大部分 GO 是发生在目前存在或既往患 GD 的患者。GO 也称为甲状腺相关眼眶病、甲状腺眼病、Graves’眼眶病。约半数 Graves’甲状腺功能亢进症的患者存在 GO 的体征和/或症状，5%的患者病情较为严重。

[T1] GO 病情活动性和严重性的评估

GO 的自然病程表现为在基线时逐渐改善过程中出现快速的恶化。临床活动性评分（CAS）是描述“活动性”最好指标(311,312)。CAS 评分

由以下因素构成，每出现 1 项算 1 分：凝视时疼痛、眼球运动时疼痛、结膜水肿、眼睑水肿、眼睑红斑、结膜充血、肉阜肿胀，超过 3 个月病程后出现视力下降、复视加重、眼球突出(表 11)。得分从 0 至 10 不等，同时预示着对抗炎治疗的反应(311,312)。如果缺乏既往评估，一般使用前 7 项进行评价。CAS ≥ 3 时考虑 GO 活动。如甲状腺功能亢进症患者仅出现眼睑退缩或同时合并轻度结膜红斑和眼睑水肿则不考虑为活动性 GO。严重性的评估最好使用客观、量化的参数，并可作为指导治疗的工具。严重性的主要分度为轻度、中度、重度和威胁视力(313)。表 12 列出了欧洲 Graves'眼病研究组(EUGOGO)共识的指标(313)。制定眼病和甲状腺功能亢进症治疗策略时，需同时考虑活动性和严重性。对 GO 的评估和处理最好是在多学科诊所中进行，包含着精于这方面的内分泌学家和眼科学家及其他专家顾问(如 ENT，放射治疗，整形外科，内分泌外科等)。疾病对生活质量(QoL)的影响是不容置疑的，但此领域文献寥寥可数。美国 FDA 提出将 QoL 信息作为治疗手段中一个组成部分。北美人群中与疾病严重性相关的 QoL 评估从良好至极好分度的工具已有发布(314)，尽管它还缺乏前瞻性数据。因为在欧洲广泛使用的工具(315)并未在北美人群中进行测试，2 种美国人群 QoL 新的有效工具将要发布且对评估工作有所帮助。在 T 部分剩余章节中，会提到 GO 的预防和出现 GO 甲状腺功能亢进症患者的管理。特别地，我们重点推荐选用放射碘治疗甲状腺功能亢进症的患者联合使用糖皮质激素(表 13)。

[T2] GO 的预防

目前 GO 的治疗措施包括局部治疗、糖皮质激素、眼眶照射和手术(313)，常常都不能改善患者的 QoL。因此，需努力预防 Graves'甲状腺功能亢进症患者 GO 的发生或进展。GO 明确的危险因素包括甲状腺功能亢进症的放射碘治疗(316,317)、吸烟、治疗前 T3 高水平(≥ 325 ng/dL 或 ≥ 5 nmol/L) (317)、治疗前 TRAb 高水平(>50% TBII 抑制或 TSI>8.8 IU/L)(318)和放射碘治疗后甲状腺功能减退症(319)。

建议 80: Graves'眼病或具有发展为眼病危险因素的患者甲状腺功能亢进状态需得到快速的控

制。1/++

众多研究表明治疗后出现的持续、未处理的甲状腺功能减退症是 GO 进展的有害因素。早期的研究指出相对于甲状腺功能正常患者，那些甲状腺功能亢进或低下的患者 GO 均较为严重(320)。其后 2 项队列研究中，患者在放射碘治疗后早期使用左旋甲状腺素预防甲状腺功能减退症发生，这类患者 GO 极少出现恶化(0%-2%)(319,321)。一项前瞻性随机研究中，新诊断 GD 患者进行放射碘治疗后 2 周开始使用甲状腺激素预防甲状腺功能减退，这类患者 GO 恶化的风险相比于 MMI 治疗的患者并无增加(RR=0.95) (48)。

建议 81: 在非吸烟的 Graves'甲状腺功能亢进症患者眼病不明显时，未联用糖皮质激素的 ^{131}I 治疗、甲巯咪唑或甲状腺切除术均为可选择的治疗手段。1/++

数项回顾性队列研究和前瞻性随机研究提示了甲状腺功能亢进症治疗后 GO 发生或进展的风险为 15-33%。两项随机对照研究中，其中一项提示放射碘治疗后的风险为 23/150(15%)，而 ATDs 为 4/148 (3%)(316)，另一项则指出放射碘治疗后的风险为 13/39 (33%)，ATDs 为 4/38 (10%)，外科手术为 6/37 (16%)(317)。相反地，一项前瞻性非随机队列研究提示 ATD、手术和放射碘 3 种治疗的风险无差异，总体 GO 发生率为 4.9-7.1%(322)。大部分提示放射碘治疗后 GO 恶化高风险可能与治疗后 TRAb 升高有关(221)。实验证据提示这些抗体在 GO 发病机制中直接作用(310)。有证据表明放射碘联合糖皮质激素治疗能预防轻度活动 GO 的恶化(316)。然而，非吸烟且无明显 GO 临床表现的患者使用预防性治疗的证据不充分。非吸烟患者出现严重 GO 的相对低的绝对风险提示在此类患者在选择甲状腺功能亢进症治疗方式时 GO 的预防治疗不需作为考虑因素之一(316)。在无 GO 的吸烟患者是否使用糖皮质激素预防性治疗的证据也是不足的。而在 2 项不同的研究提示主动吸烟者接受放射碘治疗后 1 年随访中 GO 发生或恶化的发生率最高(23-40%)(48,316)。

建议 82: 临床工作者需建议 Graves'患者戒烟, 并建议他们参加结构化戒烟计划, 需告知暴露于二手烟的患者这方面的负面影响。1/++

吸烟史是已知 GO 发生或恶化的最重要的危险因素, 与 GO 治疗方式无关(320), 几项研究方面的结果都是一致认为吸烟对放射碘治疗患者 GO 存在有害的影响(48,316)。这种风险是与每日吸烟数量成比例的, 且即使是经过终生吸烟消耗量调整后, 既往吸烟患者的风险仍明显低于目前吸烟患者(323)。

专业备注: 临床医生需参考有效和循证方法的相关指南, 以指导患者戒烟和避免二手烟(324,325)。

[T3]活动性轻度 GO 的甲状腺功能亢进症的治疗 (参照表 11 和 12 对疾病活动性和严重性的定义)

专业备注: 选择 ^{131}I 治疗的患者在决定是否联合使用糖皮质激素时, 需着重考虑风险-效益比 (如 GO 恶化的个人风险、平衡糖皮质激素副作用间的风险)。口服糖皮质激素的副作用包括糖尿病控制不佳、高血压、骨质疏松症、精神病和容易感染。如果吸烟患者联合使用糖皮质激素的风险-效益比明显高, 那么使用甲巯咪唑或手术治疗会更有利。除吸烟外, 放射碘治疗后 GO 恶化的危险因素还有治疗前 T3 高水平 ($\geq 325 \text{ ng/dL}$ 或 $\geq 5 \text{ nmol/L}$) (317)、过去 3 个月内 GO 活动和进展、治疗前 TRAb 高水平 ($>50\%$ TBII 抑制或 $\text{TSI} > 8.8 \text{ IU/L}$) 和放射碘治疗后出现的甲状腺功能减退症 (319)。GO 糖皮质激素预防性治疗的推荐剂量等效于 $0.4\text{--}0.5 \text{ mg/kg/d}$ 的强的松, 在放射碘治疗后 1-3 天开始, 并维持 1 月, 其后大于 2 个月中逐渐减量(313)。但一项新近的回顾性队列研究提示那些轻度 GO 或无眼病的患者使用较低剂量和较短疗程的口服强的松 (约 0.2 mg/kg/d , 6 周) 在预防 GO 恶化方面是等效的, 此结论需要未来随机对照研究支持(326)。

建议 83: 非吸烟的 Graves'甲状腺功能亢进症患者伴随轻度眼病活动性眼病且无眼病恶化危险因素的, ^{131}I 治疗、甲巯咪唑或甲状腺切除术均为可选择的治疗手段。1/++

建议 84: Graves'甲状腺功能亢进症患者伴随轻度眼病活动性眼病且无眼病恶化危险因素的, 选择放射碘治疗后需考虑联合使用糖皮质激素。2/++

建议 85: Graves'甲状腺功能亢进症伴随轻度眼病活动性眼病的患者, 如吸烟或存在其他眼病恶化危险因素的, 选择放射碘治疗后需接受糖皮质激素联合治疗。1/++

一项随机研究提示轻度 GO 患者使用不同治疗与 ATDs 比较的眼病恶化相对危险度在手术为 2.2, 在放射碘治疗为 1.9, 但这些患者未按 GO 基线状况进行随机(317)。一项更早的前瞻性队列研究 (同样是未对 GO 基线状态或吸烟进行随机, 且未对治疗后甲状腺功能减退进行积极处理) 指出 3 种治疗方式对已存在的 GO 恶化风险无差异 (322)。在另一项研究提示手术和放射碘治疗后均与 GO 的恶化不相关(327)。一项大型的随机对照研究显示放射碘治疗 GD 与 GO 进展的风险升高相关 (与 ATDs 相比 $\text{RR}=5.8$), 且这种风险能够被糖皮质激素联合治疗抵销(316)。

[T4]中度至重度或威胁视力的 GO 的甲状腺功能亢进症的治疗 (参照表 11 和 12 对疾病活动性和严重性的定义)

建议 86: 合并有中度至重度或威胁视力 GO 的 Graves'甲状腺功能亢进症患者需选择甲巯咪唑或手术治疗。1/+

目前尚无对甲状腺功能亢进症各种治疗方式对中度至重度和活动性眼病影响方面进行比较的证据。然而, 2 项手术方法之间进行比较 (甲状腺全切除术与次全切除术), 中至重度 GO 患者在术后 3 年随访中眼病均得到改善(328)。另外一项入组了 42 名接受了甲状腺全切除术的“进展性 GO”患者的研究中 60% 的患者眼球突出情况保持稳定, 其余的得到改善(329)。这些提示了手术并不是 GO 的有害因素, 可能与部分患者 GO 改善相关。其他的研究提示 ATDs 对轻度活动性 GO 没有不良影响, 但未提及重度 GO(316)。

专业备注: 在这类患者放射碘治疗并不是理想选择, 一旦选择放射碘治疗, 需联合使用糖皮质激素

素。

[T5]非活动性 GO 的 GD 患者的治疗（参阅表 11 关于疾病非活动性的定义）

建议 87: Graves'甲状腺功能亢进症患者合并非活动性眼病时，未联用糖皮质激素的 ^{131}I 治疗、甲巯咪唑或甲状腺切除术均为可选择的治疗手段。

2/++

一项研究中，72 名患者根据 CAS 评分评价为非活动性，在进行放射碘治疗后未联用糖皮质激素(321)，且早期使用甲状腺激素预防甲状腺功能减退，均未出现眼病的恶化情况(321)，在这个队列里，吸烟史并不会对 GO 结局造成影响。一项新近的回顾性研究探索了放射碘治疗后联用口服或静脉糖皮质激素对非活动性 GO 的影响(330)，发现约 7%的被认为低危患者未予糖皮质激素预防治疗而出现 GO 活动，而在高危患者中即使用了糖皮质激素仍有 33%GO 恶化，仅有静脉糖皮质激素对预防 GO 活动有效。然而因为这只是一项回顾性研究，缺乏预先特定的剂量标准和激素给药途径，我们商议过程中并未使用这些数据。

[U]药物源性甲状腺毒症的管理

尽管许多的药物会影响甲状腺功能或引起甲状腺检查结果异常(331)，但仅少数引起甲状腺毒症，它们通过以下 3 种机制起作用：1)碘源性甲状腺毒症；2)破坏性甲状腺炎；3)诱导甲状腺自身免疫（GD 或无痛性甲状腺炎）。某些药物被证实通过上述某几个途径起作用。表 14 总结了引起甲状腺毒症的药物、可能机制、发生的时间、病程和治疗的选择。

[U1]碘源性甲状腺功能亢进症

碘源性甲状腺功能亢进症被认为是发生在那些潜在甲状腺自主性的人群中，尤其是那些生活在轻至中度碘缺乏的地区的。一项对 788 名心脏血管造影患者的研究提示 27 名基线 TSH 抑制的患者无一发展为显性甲状腺功能亢进症，仅有 2 名无明显危险因素的患者出现甲状腺功能亢进症(332)。一项回顾性研究发现 28 名甲状腺功能亢进症老年患者中有 7 名近期有碘暴露史(333)，一

项前瞻性研究提示 73 名患者使用碘对比造影剂后其中 2 名出现甲状腺功能亢进症(334)。ATD 治疗后缓解的 Graves'病在高剂量碘摄入后可能出现甲状腺功能亢进症的复发。一项入组 10 名患者的小型研究发现高剂量碘摄入终止后有 2 名出现显性甲状腺功能亢进症复发，有 2 名出现亚临床型甲状腺功能亢进症(335)。

建议 88: 显性碘源性甲状腺功能亢进症需单用 β 受体阻滞剂或联用甲巯咪唑治疗。1/+

碘源性甲状腺功能亢进症（Jod-Basedow 现象）通常都是自限性的，持续时间约 1-18 个月(333,336)。根据甲状腺功能亢进的严重性，包括避免碘的摄入和单用 β 受体阻滞剂或联用甲巯咪唑。放射碘在碘负荷清除前不作为治疗之选，而清除时间通常根据碘暴露的时间需要数月。对抗甲状腺药物过敏或耐药的患者可考虑使用手术治疗。

专业备注：碘源性甲状腺功能亢进症的 MMI 治疗剂量为 20-40mg/d，可顿服或一天两次给药。碘源性甲状腺功能亢进症可能对抗甲状腺药物相对耐药。可通过测定尿碘来评估碘负荷的清除率。

[U2]细胞因子源性甲状腺毒症

建议 89: 在干扰素- α 或白介素-2 治疗期间出现甲状腺毒症时，应该鉴别病因（甲状腺炎还是 Graves'病），并根据病因进行治疗。1/+

干扰素- α (IFN- α)和白介素-2 治疗的患者有发生甲状腺毒症的风险，尤其是出现了甲状腺自身免疫的患者。这种情况出现的甲状腺毒症可以是有痛性甲状腺炎或 GD(337)。一篇文献综述提到 69%的 IFN- α 相关性甲状腺毒症患者的病因学考虑为 GD(338)。一篇荟萃分析提到治疗前甲状腺过氧化物酶抗体(TPO Ab)阳性的患者使用 IFN- α 治疗丙型肝炎感染后，46%的患者出现甲状腺功能紊乱，而抗体阴性的患者仅有 5%出现上述情况(339)。

[U3]胺碘酮源性甲状腺毒症

建议 90: 建议在胺碘酮治疗前和开始治疗 1 和 3 个月时检查甲状腺功能, 其后以 3-6 个月间隔进行监测。2/+

胺碘酮通常用于治疗难以控制的心房或心室快速型心律失常。在碘充足地区 6%使用该药的患者出现胺碘酮源性甲状腺毒症(AIT) (18,340,341), 在碘缺乏地区如欧洲某些部分, 10%的患者出现 AIT(342)。

建议 91: 建议行检查以鉴别胺碘酮源性甲状腺毒症的 2 种类型: 1 型为碘源性, 2 型为甲状腺炎。1/+

AIT 的发生有两种基本机制, 包括: 1) 由于胺碘酮中碘含量高(占分子量的 37%)而引起的碘源性甲状腺毒症(1 型 AIT 或甲状腺肿性 AIT); 2) 2 型 AIT 即破坏性甲状腺炎。1 型 AIT 倾向于发现在那些由于结节性甲状腺肿而潜在着甲状腺自主性的患者, 但这个名称也用于那些使用在合并了 GD 的患者使用胺碘酮后出现的甲状腺功能紊乱; 2 型 AIT 是由于胺碘酮对甲状腺细胞的直接破坏。在 1 型 AIT 偶然可测得对放射碘的摄取, 而在 2 型 AIT 则不存在。在 1 型 AIT 患者在彩色多普勒超声中可看到血流增加, 但在 2 型 AIT 无此现象。血清白介素-6 的测定对两种 AIT 的鉴别并不可靠(343)。两型 AIT 常鉴别不清, 而部分患者可合并两种情况(18)。

建议 92: 出现甲状腺毒症后是否终止胺碘酮使用, 应根据个人情况并咨询心脏病学家, 且要基于是否有抗快速型心律失常的有效替代治疗进行决策。1/+

是否需要停用胺碘酮是存在争议的: 1)此药通常是控制心律失常的唯一用药; 2)胺碘酮为脂溶性, 其影响可持续数月; 3)胺碘酮在心脏水平可能存在着 T3 抑制作用和阻断 T4 向 T3 的转换, 如果撤药后可能会使甲状腺毒症的心脏作用恶化(18,340)。另外, 即使继续使用胺碘酮, 2 型 AIT 也通常会得到恢复。

建议 93: 1 型 AIT 应使用甲巯咪唑治疗, 而在 2 型 AIT 需使用糖皮质激素。1/+

建议 94: 单一模式治疗治疗失败或诊断分型不清时, 可考虑联合抗甲状腺药物和抗炎治疗显性胺碘酮源性甲状腺毒症。1/+

MMI(40mg/d)是 1 型 AIT 预防激素再次合成的最好治疗, 极少地可加用高氯酸钾(250 mg 一天 4 次, 在美国并不能获得) (344)。2 型 AIT 使用抗炎治疗如强的松(40mg/d)常在数周内可见到病情的改善, 偶然地, 早到 1 周就可获得改善(344)。在一项研究, 包含两种亚型 AIT 的 20 名患者使用高氯酸盐抑制碘化甲状腺素转运治疗 1 月, 12 名患者甲状腺功能恢复正常(7 名 1 型 AIT, 5 名 2 型 AIT 患者), 其余 8 名对高氯酸盐治疗无应答的患者使用糖皮质激素, 在平均约 6 周的疗程所有患者都得到缓解(345)。在两种亚型不能明确鉴别时, 考虑使用强的松和甲巯咪唑联合治疗以稳定控制病情, 其后再单独减量。如果药物不能控制时, 可能需要甲状腺切除手术治疗(346)。

专业备注: MMI 以 40mg 一天一次作为初始剂量至患者甲状腺功能正常(一般 3-6 个月)。如果需继续使用高剂量 MMI, 分次给药可能会更有效。糖皮质激素建议剂量等量为一天一次 40mg 强的松, 疗程 2-4 周, 其后根据患者的临床反应 2-3 个月逐渐减量。

建议 95: 胺碘酮源性甲状腺毒症对积极的甲巯咪唑联合糖皮质激素药物治疗无应答时, 需进行甲状腺切除手术治疗。1/+

专业备注: AIT 对药物治疗无反应时, 需实施甲状腺切除手术治疗以避免甲状腺毒症控制不佳带来病情的严重恶化。需告知患者这种情况下进行甲状腺切除术会有明显的并发症发生率和较高的死亡率(9%), 但延误或延期手术的死亡风险更高(346), 最好在局麻行甲状腺切除术(18,347)。

[V]破坏性甲状腺炎的甲状腺功能亢进症的管理

某些甲状腺炎表现为甲状腺毒症, 包括产后甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、药源性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎、创伤性甲状腺炎和急性甲状腺炎。一般地, 甲状腺炎所致的甲状腺功能紊乱比其他形式的内源性甲状腺毒症要轻; 由于血清 TSH 浓度被释放的甲状腺激素所抑制, 甲状腺毒

症期放射碘摄取普遍低下。

[V1]亚急性甲状腺炎

在甲状腺毒症期，亚急性甲状腺炎的诊断需依靠病史、体格检查和放射碘摄取。亚急性甲状腺炎会出现中度至重度的甲状腺疼痛，常发射至耳、颌或咽喉等部位。疼痛可开始于局部然后数周内播散至整个腺体。在甲状腺毒症症状的基础上患者还可有不适、低热和疲乏等。甲状腺触诊质硬和触痛明显。甲状腺毒症的实验室检查如红细胞沉降率或C反应蛋白升高和轻度贫血都较为常见。放射碘摄取低和甲状腺超声提示弥漫的不均一旦彩色多普勒提示血流减少或正常，而不是GD特征性的血流增加。

建议 96: 轻度症状的亚急性甲状腺炎需使用 β 受体阻滞剂和非甾体抗炎药治疗。那种对治疗无反应或中度到重度症状的患者需使用糖皮质激素治疗。1/+

亚急性甲状腺炎使用 β 受体阻滞剂和非甾体抗炎药治疗。非甾体类抗炎药(NSAIDs)减轻患者疼痛症状，作为轻度症状患者的一线治疗。如患者对全剂量的NSAIDs数天无应答，需考虑改用糖皮质激素治疗，激素的使用如强的松40mg/d作为起始，疗程1-2周，其后根据患者临床反应在2-4周或更长的时间内逐渐减量。一项回顾性综述指出亚急性甲状腺炎患者治疗疼痛缓解的速度方面，糖皮质激素（平均8天）比NSAIDs（平均35天）更快。但在糖皮质激素减量过程中症状可复发(19)。无痛性和产后甲状腺炎在甲状腺功能减退期需使用左旋甲状腺素治疗，在3-6个月后相关检查提示甲状腺功能恢复正常后需撤退。

[V2]无痛性甲状腺炎

无痛性或静息性甲状腺炎是一种自身免疫病，大部分患者TPO抗体阳性，某些病例表现为三期经过。产后是最常见的发病时期，但无痛性甲状腺炎同时可发生在非妊娠妇女和男性。无痛性甲状腺炎在某些药源性甲状腺功能紊乱也有所描述，包括锂或细胞因子治疗，这些细胞因子治疗包括INF- α 或白介素-2（在其他部分讨论），但INF- β 治疗不引起无痛性甲状腺炎。 β 受体阻滞剂可用于控制甲状腺毒症症状，但不应使用抗甲

状腺药物，因为这部分患者激素合成水平已很低。糖皮质激素极少用于无痛性甲状腺炎以减轻甲状腺毒症症状和缩短病程(348)，但在较为严重的病例中应保留。相隔数年后，某些患者的无痛性甲状腺炎有可能会复发。

[V3]急性甲状腺炎

急性甲状腺炎（也指化脓性甲状腺炎或甲状腺脓肿）的甲状腺功能通常是正常的。但在某种情况下，可表现为破坏性甲状腺毒症(349)。急性甲状腺炎的病因最常为甲状腺的细菌感染，可通过血源性或梨形窝感染的瘘管播散。治疗包括系统性的抗生素和脓肿的引流或切除，还有梨形窝的切除或封闭。甲状腺毒症使用 β 受体阻滞剂对症治疗。如同其他破坏性甲状腺炎的治疗，是不能使用抗甲状腺药物的。

[W]少见病因所致的甲状腺功能亢进症的处理
在甲状腺功能亢进症的鉴别诊断中需考虑某些少见的病因（表15），有效的治疗依赖于病因学的清晰明确。

[W1]分泌TSH的垂体肿瘤

分泌TSH的功能性垂体肿瘤很罕见，复习了多中心25年间的4,400名垂体瘤患者，仅有43(1%)例为TSH分泌腺瘤(32)，大部分这类患者都表现为弥漫性甲状腺肿和甲状腺毒症的临床症状。另外，血清TSH水平会升高，尤其在那些未行甲状腺消融的患者会有不合适的异常高值。25%的病例会有泌乳素或生长激素的共同分泌，1-2%同时分泌泌乳素和生长激素，约有类似比例共同分泌促性腺激素。大部分TSH分泌腺瘤大于1cm，约40%的患者合并有视野缺失(350)。

建议 97: TSH分泌垂体瘤的诊断需基于游离T4和T3浓度升高而血清TSH水平不合适的正常或升高，常需MRI提示垂体瘤的存在、通过家族史或基因检查排除了甲状腺激素抵抗而确立。1/+

由于甲状腺功能检查结果相似但治疗手段迥异，TSH分泌腺瘤和甲状腺激素抵抗的鉴别诊断是很重要的。TSH分泌腺瘤常表现为： α 亚基升高（因为促性腺激素水平升高，在绝经后女性不适用），TSH的分泌对TRH的刺激不敏感，性激

素结合球蛋白和静息状态下能量消耗升高，甲状腺毒症的表现，垂体 MRI 的解剖异常。

专业备注：甲状腺激素抵抗的基因检查已商业化，在诊断不清的特别是缺乏家族成员甲状腺功能检查时能起到一定作用。

TSH 分泌垂体瘤的主要治疗方式为手术。术前患者甲状腺功能需正常，应避免长期的 ATD 治疗。术前辅助奥曲肽和多巴胺受体激动剂治疗在试验当中。使用奥曲肽治疗后大部分患者血清 TSH 水平下降大于 50%，伴随着甲状腺功能恢复正常(32)。20-50%的患者使用了奥曲肽后肿瘤体积缩小(32,350)，但溴隐亭治疗的结果则不尽人意(350)。立体定向或常规的放射治疗也应用于某些药物治疗不佳的病例。那些不能手术治疗的患者可考虑奥曲肽作为初始治疗。

建议 98：TSH 分泌垂体腺瘤手术需有经验丰富的垂体外科医生进行 1/+。

专业备注：术后使用奥曲肽和/或外放射治疗作为辅助治疗，也许对无法全切除的 TSH 分泌垂体腺瘤进行了体积缩减术后持续中枢性甲状腺功能亢进的患者有帮助(32)。

[W2]卵巢甲状腺肿样瘤

建议 99：卵巢甲状腺肿样瘤需行手术切除治疗。1/+

卵巢甲状腺肿样瘤定义为作为卵巢肿瘤的实质成分的异位甲状腺组织，非常罕见，在所有卵巢肿瘤中比例小于 1%。约 5-10%患者出现甲状腺毒症，是因为自主性异位甲状腺功能或合并了 GD，高达 25%的卵巢甲状腺肿样瘤含有甲状腺乳头状癌的成分。那些曾行 GD 治疗的患者可能会由于 TRAb 对异位甲状腺组织的激活而出现甲状腺功能亢进症的复发(352)。卵巢甲状腺肿样瘤的治疗一般都是手术切除，大部分原因是甲状腺肿组织的恶性风险和治疗甲状腺功能亢进症。术前使用β受体阻滞剂和抗甲状腺药物以使甲状腺功能正常。

专业备注：在怀疑恶性卵巢甲状腺肿样瘤发生转移，需在手术切除卵巢肿瘤和甲状腺后给予放射

碘治疗，以使任何残留的恶性细胞接受到同位素治疗。

[W3]绒毛膜癌

建议 100：绒毛膜癌所致的甲状腺功能亢进症的治疗需包括甲巯咪唑和原发肿瘤的治疗。1/+

因为肿瘤分泌的 hCG 可作用于 TSH 受体，绒毛膜癌、葡萄胎妊娠、睾丸癌的患者都可能出现甲状腺毒症(353,354)。hCG 是 TSH 受体的弱激动剂，故在 hCG 水平极高的时候才出现这种交叉刺激。绒毛膜癌所致的甲状腺功能亢进症的治疗需针对原发肿瘤，且要阻断甲状腺对 hCG 刺激的反应，如抗甲状腺药物。

[W4]人为甲状腺毒症

人为甲状腺毒症是指所有由甲状腺激素摄入所致的甲状腺毒症。包含有意图地摄入甲状腺激素：秘密地或医源性使用，也包括无意中摄入：意外的儿科中毒、药房失误，使用了含有甲状腺提取物的成分。历史上，意外的甲状腺激素摄入出现在进食含有动物甲状腺组织的肉类（“汉堡包甲状腺毒症”）(355)。医源性人为甲状腺毒症易于鉴别，但暗中服用甲状腺激素则对诊断造成困难，诊断线索为无甲状腺肿、血清甲状腺球蛋白水平抑制和放射碘低摄取。

[W5]功能性甲状腺癌转移

少数病例描述了甲状腺癌患者由功能性甲状腺癌转移所致甲状腺毒症。典型地，这类患者原发滤泡状癌较大或滤泡状癌广泛转移，甲状腺毒症的病因可能是与癌共存的 TRAb(356)。

最近报道了对转移甲状腺癌患者多次注射人重组 TSH 以作成像前准备引起了甲状腺毒症的发生。一般地，功能性甲状腺癌转移使用放射碘治疗，持续的甲状腺功能亢进可加用 ATDs 治疗。在这类患者应避免使用人重组 TSH。

致谢：

专责小组感谢美国甲状腺协会的执行董事 Ms. Bobbi Smith 和专责小组的助理 Ms. Sheri Slaughter 的专业支持和帮助。