

【疾病名】甲状腺功能亢进症

【英文名】hyperthyroidism

【别名】diffuse goiter; thyrointoxication; thyrotoxiemia; thyrotoxia; thyrotoxicosis; 甲亢; 甲状腺功能亢进; 甲状腺机能亢进

【ICD 号】B05.9

【病因和发病机制研究的进展】

1. 病因研究进展 甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism, 简称甲亢)系指由多种病因导致甲状腺激素(TH)分泌过多引起的临床综合征。临床以 Graves 病(甲状腺机能亢进症 GD)最多见。

Graves 病是发生在甲状腺本身的一种器官特异性自身免疫病, 有一定的家族倾向。本病以遗传易感为背景。在感染、精神创伤等因素作用下, 诱发体内的免疫功能紊乱, 机体不能控制针对自身组织的免疫反应, 使得特异 B 淋巴细胞在特异辅助性 T 淋巴细胞的辅助下, 产生异质性免疫球蛋白, 即 TSH 受体抗体(TRAb)。TRAb 可分为两类, 即甲状腺兴奋性抗体(TSAb)和阻断性抗体(TBAb), TSAb 和 TSH 受体结合后, 产生与 TSH 一样的生物学效应, 致使 T_3 , T_4 合成分泌增加导致 GD。

2. 发病机制研究进展

近年来, 越来越多的证据表明, 甲亢是一种自身免疫性疾病, 对其发病机理的研究也取得了很大的进步。

Graves' 病的发病机理:

(1)TSH 受体抗体形成是 Graves' 病的重要发病机理: 认为 Graves' 病是一种自身免疫性疾病的最初证据是, 在病人血清中发现了一种和 TSH 不同的长效甲状腺刺激物(long-actiring thyroid stimulator, LATS), 以后认识到这种 LATS 是一种针对 TSH 受体(TSHR)的自身抗体。起初, 这种 TSHR 抗体仅在不到 50%的 Graves' 病患者体内检测到, 一些学者曾因此怀疑过其在 Graves' 病发病机制中的意义。近来, 人们改进了检测方法, 结果在 95%以上未经治疗的 Graves' 病患者外周血中检测到了针对 TSHR 的甲状腺刺激抗体, 并且认为, 另外 5%左右的患者未检测到这种抗体的原因是因其滴度太低, 以至现代手段尚无法测出或其仅在甲状腺本身中浓度较高而无法在外周血中检测到。

Kita 等用表达有人类 TSHR 和鼠主要组织相容性抗原 (major histocompatibility complex, MHC) II 类抗原分子的成纤维细胞免疫 AKK/N(H-2k) 鼠, 结果发现, 免疫后第 11~12 周间, 有相当多的鼠陆续死亡, 并发现其甲状腺体积明显增大, 到第 12 周以后, 约 30%~40% 鼠的外周血中 T_3 和 T_4 水平显著增高, 并且在鼠血清中检测到一种能阻断 TSH 结合到人 TSHR 上的自身抗体 (TSHR 抗体), 这些实验性甲亢鼠出现典型的 Graves' 病表现。Kaitthamana 等用表达有鼠或人 TSHR 的 M12 细胞免疫 BALB/C 鼠, 结果发现, 3 个月后, 免疫鼠体内产生了天然 TSHR 抗体, 6 个月后, 这种抗体出现了相当强的能刺激 cAMP 合成增加的活性。这些鼠大多发展成伴 T_3 和 T_4 明显增高的严重甲亢。接着他们又用表达有 TSHR 的人类胚胎肾细胞等免疫 BALB/C 鼠, 结果这些鼠均出现了明显的甲亢表现。

TSHR 自身抗体和 TSHR 结合后, 产生与 TSHR 和 TSH 结合后极为相似的作用, 即通过刺激 G 蛋白连接机制激活腺苷酸环化酶而使细胞内 cAMP 水平增高, 进而刺激 T_3 和 T_4 过多产生, 从而导致甲亢; 血中 T_3 、 T_4 水平升高又反馈抑制 TSH 的合成与释放, 使外周血中 TSH 浓度降低。

虽然, Graves' 病患者体内存在多种针对甲状腺抗原的不同抗体, 如甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase autoantigens, TPO) 抗体、甲状腺免疫球蛋白抗体、甲状腺碘化物转运抗体和前述的 TSHR 抗体, 但是, 目前认为, 在 Graves' 病发病机制中起重要作用的只有 TSHR 抗体。TPO 抗体和甲状腺免疫球蛋白抗体对 Graves' 病发病机制的贡献较小。甲状腺碘化物转运抗体在 Graves' 病和桥本氏病中均存在, 其在 Graves' 病发病机制方面的意义尚不清楚。此外, 虽然所有 Graves' 病患者和一些罹患其他自身免疫性甲状腺疾病患者均可表达针对 TSHR 自身抗体, 但是其反应的强度、自身抗体的生物学活性以及相关抗原决定簇的多寡等均呈现高度不均一性。

Graves' 病的免疫功能异常的证据很多, 除存在针对各种抗原的自身抗体外, 还有外周血中各种细胞因子, 包括白细胞介素 1、4、8、10 和 γ -干扰素等的浓度均比正常人要高得多。这些细胞因子可能源于甲状腺, 因为许多白细胞介素在 Graves' 病患者的甲状腺组织中有较高浓度, 目前认为其主要由甲状腺内浸润淋巴细胞所产生。Graves' 病患者甲状腺内浸润淋巴细胞主要是 T 细胞, 少数是 B 细胞等。

导致 TSHR 抗体产生和形成的初始因素及其确切过程还不十分清楚。现在已知其是由遗传介导的。由于抑制性 T 细胞存在抗原抗体特异性缺陷，导致免疫监测功能缺陷，从而允许辅助 T 细胞不断地克隆，这些克隆又错误地将 TSHR 部分当作外来抗原，不断刺激 B 淋巴细胞产生 TSHR 抗体。在另外一些情况下，甲状腺细胞可因某种特异的细胞因子刺激产生对某些病毒性感染的免疫应答，在细胞表面表达特异 MHC II 类分子抗原，后者对 T 淋巴细胞应答，因其有 TSHR 后段存在，便可刺激 B 淋巴细胞产生针对 TSHR 的自身抗体。

(2) 感染因素的作用仍缺乏确切证据：Graves' 病的发生可以跟随在耶尔森小肠结肠炎感染之后。用染以耶尔森菌的蛋白免疫动物，能产生和 TSHR 发生交叉反应的抗体。有证据表明，一些 Graves' 病患者存在耶尔森菌的亚临床和持续感染。然而，这种感染是否直接引起人类甲状腺的自身免疫，目前对此尚缺乏证据。虽然一些研究表明，在 Graves' 病患者中，针对耶尔森菌抗原的抗体水平较低。但目前仍无结论性证据来证实耶尔森菌感染是 Graves' 病发病机理中的常见因素。曾有人报告，在 Graves' 病患者甲状腺内发现有反转录病毒，惜其未被其他学者证实。目前，病毒感染作为 Graves' 病的一个重要病因学的假说未获直接证据支持。

(3) 应激因素的作用仍存在争议：最近的一些病例对照研究表明，Graves' 病患者在出现甲毒症状的前几个月内往往承受过较大的生活压力。生活压力引起自身免疫过程改变的病理生理学机制尚未明了，可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴的改变有关。虽然，应激可导致免疫机制的整体抑制，但是，作为 Graves' 病发病机制中最早期的免疫系统改变与甲毒症状的发生并无多大相关。生活压力可能起着促进 Graves' 病发展的作用。尽管有关压力等应激因素在 Graves' 病病因学上的潜在作用的报道日渐增多，但对此仍然存在争议。有人认为，精神紧张等生活压力可能与发生的甲亢症状结合在一起，使得相应的症状加重，由此使得患者就医。

(4) 碘的作用仍难以肯定：动物实验表明，甲状腺疾病的发展与碘的摄入等密切相关。至少有两种机制与碘的作用有关。其一是甲状腺内甲状腺球蛋白的碘化程度，碘化的甲状腺球蛋白具有更高的抗原性，因而，摄入碘水平高，甲状腺球蛋白的免疫反应更甚。其二是碘可以在甲状腺内产生氧自由基，进而引起更为直接的细胞毒性。尽管不少资料支持碘在动物实验性甲状腺疾病发生中

的作用，但在人类甲状腺疾病，特别是在 Graves' 病发生中的作用尚不十分清楚。多数资料表明，给碘缺乏地区人群补碘后，甲状腺炎的发病率增加，Graves' 病发病率也增高。但在富碘地区却未见摄碘与自身免疫性疾病有关。可见在非碘缺乏地区，碘的摄入在 Graves' 病病因学上的意义不大。

(5) 人绒毛膜促性腺激素分泌过多可引起 Graves' 病：目前，有大量证据提示，人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)是一种弱的 TSH 增效物。在 FRTL 实验鼠甲状腺细胞中，HCG 能增加 cAMP 含量，加快碘化物转运和促进细胞生长。动物实验和临床研究均表明，HCG 有甲状腺刺激活性。在转染有人 TSHR 的培养细胞中，HCG 能增加 cAMP 的产生。

在正常妊娠的第 10~12 周，HCG 水平可达高峰，此时，血 TSH 浓度下降。在双胞胎妊娠中，HCG 水平趋于更高，TSH 水平便降得更低。妊娠早期出现剧烈呕吐的妊娠剧吐症患者，体重下降和出现酮尿，通常与高 HCG 水平有关。约 1/3~2/3 妊娠剧吐症患者存在甲状腺功能增强，但仅少部分患者出现妊娠甲亢，这可能与其分泌 HCG 水平的不同有关。HCG 有甲状腺刺激活性，在妊娠早期，当 HCG 水平较高时，可影响甲状腺功能。过多的 HCG 分泌可使妊娠剧吐症或滋养层肿瘤患者发生 Graves' 病。

毒性甲瘤和 Plummer's 病的发病机理：甲状腺结节的非 TSH 依赖性增长和继发性甲亢与甲状腺滤泡细胞内 cAMP 合成途径的慢性活化有关。学者们正着手寻找引起并调节甲状腺毒性结节内 cAMP 合成途径活化的细胞基因突变。在毒性甲瘤中，细胞基因突变可编码刺激 G 蛋白的 α 亚单位(α -Gs)。

业已发现，G 蛋白连接受体的突变在许多内分泌疾病的发生中均较重要。毒性甲瘤是一种功能亢进性基因突变，这种突变使 α -Gs 处于持续开放的活性状态，从而导致 cAMP 合成途径的持续活化，以及非 TSH 依赖性甲状腺细胞数量增多和功能增加。

毒性甲状腺结节中另一个细胞基因突变发生在 TSHR 上。目前认为，TSHR 基因突变可能是毒性甲瘤的最常见基因。TSHR 基因突变，在非免疫性甲亢和结节性甲状腺肿中也多有发生。TSHR 突变后的临床表现各种各样，可从轻度弥漫性甲状腺肿到多结节性甲状腺肿。由此可见，毒性甲状腺结节的发展尚需其他因素参与。一组研究表明，无论其有无活化突变，毒性甲状腺结节中，均有 α -Gs 蛋白表达的增加。但腺苷酸环化酶的活性增加仅见于 TSHR 突变的甲状腺

细胞中，因此，基因突变激活 cAMP 合成途径，可能不足以形成毒性甲状腺结节，至少还需一些包括 G 蛋白信号转换在内的其他机制作用。

【诊断研究进展】

1. 辅助诊断检查进展

(1) 实验室检查进展：血清甲状腺激素的测定：

①血清总甲状腺素(TT₄)和三碘甲状腺原氨酸(TT₃)测定：TT₄和 TT₃是与蛋白质(主要为甲状腺素结合球蛋白，TBG)结合的甲状腺激素，血清中 99.96%的 T₄、99.60%的 T₃与蛋白质结合。不具生物学活性。它们是最早应用于临床检测甲状腺功能的甲状腺激素，对于评价甲状腺功能可以说功不可没。在大多数情况下，通过测定 TT₄和 TT₃可以反映甲状腺功能。T₄和 T₃一般是平行的，甲状腺功能亢进症时增高，有时 T₄和 T₃发生分离，例如 T₃型甲亢，仅 T₃增高，而 T₄正常，多在甲亢早期或复发的初期 T₃增高先于 T₄。需要注意的是 TBG 的变化会影响测定结果。引起 TBG 增高的原因有：妊娠，雌激素、遗传性 TBG 增高、新生儿、传染性肝炎、甲减等；引起 TBG 减低的原因有：肾病综合征、雄性激素、同化类固醇、营养不良等；影响结合(TBG 水平正常)的原因有：苯妥英钠、水杨酸盐、保太松等。

②血清游离甲状腺素(FT₄)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)测定：TT₄和 TT₃必须同时测定 TBG 才能正确判断甲状腺功能状态，现在已被游离 T₄和游离 T₃测定所替代。FT₄和 FT₃是血清中游离的且具有生物活性的甲状腺激素，不受 TBG 变化的影响，直接反映甲状腺的功能状态，临床意义同上，其敏感性和特异性明显超过 TT₄和 TT₃测定，近几年已广泛应用于临床。T₄可认为 T₃的腺激素，T₃的生物活性比 T₄强 10 倍以上，但血中的 T₄全部来自甲状腺，而血中 T₃的 80%是在末梢组织代谢而来。因此，不受末梢组织代谢影响的 FT₄比 FT₃更优于甲状腺功能的评价。有时 T₃和 T₄自身抗体的存在可干扰测定结果，当见到 FT₃或 FT₄异常升高，而临床上并无甲状腺功能改变时，要想到 T₄或 T₃抗体的存在。综上所述，在 TT₄、TT₃、FT₄、FT₃4 个项目中，应首选 FT₄，其次 FT₃，而 TT₄和 TT₃的测定已少用。

③高灵敏度血清促甲状腺激素(sTSH)测定：甲状腺功能改变时，TSH 的波动较 T₃、T₄更迅速而显著，用高灵敏度的免疫放射量度分析法(IRMA)测定未治甲亢患者均低于 0.1mIU/L，故可区别正常与甲亢，能够诊断亚临床甲亢。昔日

应用的第一代放射免疫分析法(RIA)，灵敏度不够，无法区别甲亢与正常低限值，故已被淘汰。

④ FT_4 和sTSH联合检测的价值：在众多的甲状腺功能检测项目中。 FT_4 和sTSH联合检测是新的最佳选择，所有的甲状腺激素同时测定既费时又不经济。 FT_4 升高，TSH降低，提示甲亢； FT_4 正常，TSH降低，可诊断为亚临床甲亢； FT_4 正常，TSH升高可诊断为亚临床甲减； FT_4 和TSH均降低见于下丘脑-垂体前叶功能低下； FT_4 和TSH同时升高要警惕垂体TSH瘤及甲状腺激素不应症。

⑤甲状腺自身抗体测定未经治疗的GD患者血TSAB阳性检出率可达80%~100%，有早期诊断意义，对判断病情活动、是否复发更有价值；还可作为治疗后停药的重要指标。

(2)特殊检查进展：

①甲状腺摄 ^{131}I 率：本法诊断甲亢的符合率达90%，缺碘性甲状腺肿也可升高，但一般无高峰前移，必要时，可做 T_3 抑制试验鉴别。本法不能反映病情严重程度与治疗中的病情变化，但可用于鉴别不同病因的甲亢症，孕妇和哺乳期禁用此项检查。

②影像学检查：超声、放射性核素扫描。CT、MRI等可根据需要选择。

2. 临床诊断进展 病因诊断：在确诊甲亢的基础上，应先排除其他原因所致的甲亢，再结合患者有眼征、弥漫性甲状腺肿、血TSAB阳性等，可诊断为GD。有结节者需与自主性高功能甲状腺结节、多结节性甲状腺肿伴甲亢、毒性腺瘤、甲状腺癌等相鉴别。亚急性甲状腺炎伴甲亢者，甲状腺摄 ^{131}I 率减低。碘甲亢者有过量碘摄入史，甲状腺摄 ^{131}I 率降低，可有 T_4 、 rT_3 升高而 T_3 不高的表现。TSH明显增高者，要注意垂体性甲亢。

目前国内尚无统一的Graves病的诊断标准，随着sTSH的测定，仅有TSH低下的亚临床甲亢的诊断成为可能。其特点是血 T_3 、 T_4 正常，TSH降低。据荷兰学者EItte等(1996)报告，亚临床甲亢占全部人群的1%~2%，每年有5%左右转为显性甲亢。中老年人原因不明的阵发性心房纤颤要想到本病的可能，应常规查sTSH、 FT_4 和TRAB(TSAB)，以早期发现本病，但必须指出，不论TSH测定的灵敏度多高，都必须结合临床和其他甲状腺功能检查，才能作出正确的诊断、预后判断或治疗决策。

【治疗与预防方法研究的进展】

1. 中医药治疗

(1)辨证论治：辨证论治是中医治疗甲亢的特色之一，各地医家多从临床实践出发，结合个人经验辨治，对甲亢的辨证分型和立法治疗各有千秋。刘芳认为甲亢的辨证多从气、痰、火、瘀 4 方面入手，多见气、血、痰、火四郁。如肝郁、痰结、肝火、心肝阴虚，或者气滞痰凝、痰瘀互结、阳亢动风等。治疗以滋阴、降火、解郁为主，针对主证转移，可配合安神定志、养血熄风、化痰散结、凉血散瘀、益气等法。张宜默等认为甲亢的治疗应宗“化痰理气，消癭散结”大法，少佐活血化瘀，养阴清火之法。魏耕树等认为甲亢治疗应根据辨证分型论治，主要有：①肝郁气滞，痰瘀互结；治宜理气化痰，软坚化瘀；②肝郁胃热，瘀热互结；治宜理气活血，养阴清热；③肝火亢盛，痰瘀壅结；治宜清肝泻火，养血活血；④阴虚阳亢，瘀血内阻；治宜理气活血，育阴潜阳。吴晓霞等认为原发性甲亢辨证主要为肝气不舒，化火伤阴。王志红认为甲亢的治疗应从肝论，临床运用五行学说从肝辨证论治。治疗甲亢常用 5 法：①酸泻肝木，疏肝敛阴；②培土荣木；③滋水涵木；④强金制木；⑤清心泻火。治疗时要辨证论治，遵循五行生克制化规律，补其不足，泻其有余，使其恢复正常生克制化平衡状态。方水林认为甲状腺功能亢进辨治应以滋肾健脾抑肝为治法总则，证情多变急者治标，缓则治本追根溯源。成肇智等认为癭病早期治以清泄肝火，佐以滋阴安神、化痰散结；中期治以养阴清肝，化痰祛瘀；后期治以益气养阴，佐以化痰活血、调补脾肾。

(2)临床治疗：对于甲亢的临床治疗，近年来，各地中医药学者在各方面都作出了有益的探索和尝试，并且都获得了不同程度的临床疗效。究其具体治疗方法，不胜枚举，但临床较多见治疗方法及效果的研究主要是集中在内服方药治疗、外敷贴膏治疗、针刺治疗、艾灸治疗、埋线治疗、针药结合治疗等几个方面。其中尤以传统内服方药治疗，成果最多且临床疗效最好。但中医药综合治疗疗效亦佳，且具有发展前景，将是未来甲亢治疗的主要研究方向之一。

①方药治疗：刘艳骄等应用消癭丸合二陈汤治疗 20 例患者中有 16 例治愈，2 例好转，2 例无效。王旭等以自制甲康颗粒治疗甲状腺功能亢进症，治疗 54 例，临床痊愈 15 例，显效 23 例，有效 13 例，无效 3 例，总有效率 94.4%。黄淑玲以自拟消癭汤治疗甲亢 30 例，观察 60 例。结果治疗组在改善临床症状和体征方面明显优于西药组 ($P < 0.01$)，在降低甲状腺激素水平方面， TT_3 ，

FF4, FF3 治疗组略优于西药组, 但差异无统计学意义($P>0.05$), TT_4 治疗组明显优于对照组($P<0.01$)。西药减量后, 治疗组甲亢复发病例明显少于西药组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。高允珊以自拟方治疗甲亢进行临床观察, 对 30 例复发性甲亢和不能用西药而要求中药治疗的甲亢患者进行治疗, 临床痊愈 6 例, 显效 18 例, 有效 5 例, 无效 1 例, 总有效率 96.7%。姚平等用香远合剂控制甲亢高代谢综合征进行临床研究, 治疗 186 例甲亢患者, 治疗组 104 例, 对照组 82 例, 结果中西医结合治疗组总有效率(92.3%)与西医治疗组总有效率(76.8%)比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在改善甲亢症状方面, 治疗组优于对照组($P<0.05$); 在改善甲状腺功能方面结果相似($P>0.05$), 但治疗组疗效稳定。方邦江等采用复方甲亢汤治疗甲状腺功能亢进症 68 例, 结果治疗组临床痊愈 16 例, 显效 33 例, 好转 15 例, 无效 4 例, 总有效率为 94.1%。郭宝荣等以自制愈癭片治疗甲亢进行临床研究, 治疗组 100 例临床控制率 21%, 显效率 24%, 总有效率 89%。丁萍等以甲亢免疫胶囊治疗甲亢 44 例, 结果两组总体疗效对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 在改善肿瘤坏死因子($TNF-\alpha$)方面治疗组优于对照组($P<0.05$); 在改善甲状腺激素方面治疗组与对照组结果相似($P>0.05$)。

②外敷治疗: 张太华等以甲亢膏外敷配合辨证方药治疗甲亢 66 例, 结果治疗组临床控制 13 例、显效 17 例、有效 3 例、无效 3 例; 对照组分别为临床控制 7 例、显效 9 例、有效 10 例、无效 4 例; 总有效率: 治疗组 92%, 对照组为 87%。罗会新运用自制药垫配合针灸及内服中药综合方法治疗甲状腺功能亢进症 30 例, 治愈 11 例, 显效 16 例, 无效 3 例, 总有效率 90%。

③针刺治疗: 崔花顺等采用针灸治疗甲亢, 穴位取内关、间使、合谷、足三里、三阴交、太溪; 若甲状腺肿大, 加气瘿、丰隆。临床治疗甲亢有效率达到 95.74%。葛宝和采用针灸治疗甲亢, 穴位取太冲、肾俞、大椎、颈部夹脊穴、颈部阿是穴、合谷、内关、太溪、三阴交、足三里等。肝郁火旺者加曲泉、期门等; 心悸加心俞、厥阴俞、心平; 多汗加复溜; 失眠加心俞、神门; 突眼加耳上阿是穴、光明; 月经不调加血海、阴陵泉。袁民等用五十营针刺疗法治疗甲亢 30 例。取穴中脘、太渊、合谷、三阴交、神门、太溪、太陵、太冲、关元。结果 30 例中, 24 例患者有不同程度的甲状腺肿大, 治疗后 15 例患

者好转，占 62.5%；3 例眼外肌麻痹好转，占 20%；10 例不同程度的突眼，5 例好转，占 50%。

④艾灸治疗：聂有智在临床采用艾灸治疗甲亢，取大杼、风门、肺俞、风府、大椎、身柱、风池等穴为主，再根据病情结合辨证施治选用配穴。主配穴结合分为两组，每日交替使用一组，分别采用麦粒着肤灸(每穴 7 壮)，火针(小号平火针，点灸穴位 1~2 次)，艾条直接灸(每穴 5~7 壮)，还可配合温针灸。

⑤埋线治疗：黄柳和以埋线配合挑刺治疗甲亢 41 例，结果治愈 19 例，好转 20 例，无效 2 例，总有效率 95.1%，治疗最少 1 疗程，最多 3 疗程。曹金梅等以肝俞、心俞埋线为主治疗甲亢 262 例，治疗组给予埋线配合口服小剂量他巴唑片。治疗结果：治疗组显效率为 27.9%，总有效率为 92.2%；对照组显效率为 28.7%，总有效率为 93.5%。

⑥针药结合治疗：赵立明等治疗患者 138 例。辨证为气郁痰结，取肝俞、风池、水突、内关、足三里。瘰疬大者加局部、四周针刺，突眼加上天柱、风池、眼眶周围穴，心悸、烦躁加神门，手震颤加曲池、合谷，瘦乏无力加气海、足三里。中药投以栀子清肝汤：栀子、丹皮、柴胡、白芷、当归、川芎、牛蒡子、茯苓、甘草。烦躁易怒加龙胆草、夏枯草、黄芩，手震颤加钩藤、白蒺藜、石决明，心悸失眠加柏子仁、远志、酸枣仁，多食易饥者用白虎汤。结果经针刺配栀子清肝汤治疗甲状腺功能亢进 1 个疗程(15 d)以上者，总有效率为 95.7%。孙国胜针药结合治疗甲状腺机能亢进 48 例。治疗结果：两组病人一般总疗程为 1 年，判断治愈者，经随访 2 年。治疗组痊愈 28 例，占 58.3%，显效 20 例，占 41.7%。对照组痊愈 9 例，占 37.5%，显效 15 例，占 62.5%。治疗组治愈率明显高于对照组($P<0.01$)。胡军等治疗患者 112 例。取穴：气瘰(相当于水突穴)、内关、间使、足三里、三阴交。伴突眼者加取上天柱、风池、丝竹空、攒竹、睛明或球后。结果：3 组均获良效，有效率分别为 75.0%、86.7%、95.7%。蔡英杰自拟参海连翘汤与针灸疗法治疗甲亢 12 例，结果：12 例甲亢，治愈 10 例，占 83.3%；好转 2 例，占 16.7%；总有效率 100%。傅莉萍等针药结合治疗甲状腺功能亢进症。治疗方法所有患者在原西药治疗上，运用针刺治疗。结果：38 例甲亢患者本组总有效率为 71.2%，治疗后血清 T_3 、 T_4 显著下降，TSH 明显升高($P<0.01$)，TSH 与 T_3 、 T_4 之间呈显著负相关。

(3)现状分析:综上所述,甲亢发病是多方面因素造成的,中医药对甲亢的辨证分型虽各不相同,但证型相对集中,治疗用药多以益气、养阴、化痰、软坚、散结、活血等方法为主。而外敷、针灸、埋线、针药结合等方法治疗甲亢也具有一定的疗效且副作用较小。但外敷、针灸、埋线、针药结合等疗法远期疗效和具体作用机理还有待进一步研究。中西医结合、针药结合、内外结合等综合疗法对于甲亢的治疗,远比单一治疗的疗效稳定,也可以避免西药抗甲药物的某些不良反应。因此,综合疗法治疗甲亢具有较大的优势,并且是未来临床甲亢治疗的方向和趋势。

2. 西医治疗 治疗甲亢的方法主要为抗甲状腺药物(ATD)、手术和 ^{131}I 。它们各有优缺点和适用范围,但都不是病因治疗。对某一病人选用何种方法治疗,受病人的意愿、医师的经验和医疗条件等因素的影响。医师应该向病人介绍它们的优缺点,求得共识,选用对该病人最合适的治疗方法。

(1)ATD 治疗:ATD 治疗甲亢的目的是达到稳定的甲状腺功能(甲功)正常。常用甲巯咪唑(MMI)和丙硫氧嘧啶(PTU)。ATD 治疗甲亢疗效确切、安全、无创、经济、方便、易于购买,儿童、成年、老年病人和孕妇或哺乳病人均可应用。ATD 不使 GD 眼病(GO)加重,不引起永久性甲状腺功能减退(甲减),在我国是使用最普遍的方法。它们的主要作用是阻断甲状腺激素的合成。这类药物还可以抑制淋巴细胞产生抗甲状腺自身抗体,这是它们能治愈部分 GD 甲亢病人的重要机制。MMI 和 PTU 都能有效地控制甲亢。MMI 的 1 日药量可 1 次服用,疗效和分次服用相同,价格仅为 PTU 的 1/3,病人对 MMI 的依从性比 PTU 好。但是,PTU 可部分地阻断外周组织内的 T_4 转化为 T_3 ,很少通过胎盘进入胎儿体内,当甲亢病情严重(包括甲亢危象),需要尽快控制甲亢或当病人妊娠时,宜用 PTU 治疗。

ATD 治疗分 3 个阶段:①初治阶段,根据病情,MMI 5~15mg,3 次/d,或 PTU50~150mg,3 次/d。大约需要 1.5~2 个月左右甲功逐步恢复正常后进入;②减药阶段,减药速度不能过快,否则病情易反复。原则上根据甲功每 1~1.5 个月减 MMI5~10mg 或 PTU50~100mg,直至 MMI5~10mg/d 或 PTU50~100mg/d 进入;③维持药量阶段,需 1~1.5 年才可停药。 甲状腺大小、年龄及 TRAb 水平是影响复发的重要因素。Vitti 等报告 306 名 GD 甲亢用 MMI 治疗后 63.4% 复发。甲状腺体积 $\leq 40\text{ml}$ 、TRAb $\leq 30\text{u/L}$ 者,甲亢缓解率 43.3%,与此同样情况

但年龄大于 40 岁者，缓解率达 80%。而甲状腺体积>40ml、TRAb>30u/L 者，甲亢缓解率仅 9%。甲状腺大者不仅易复发，而且 ATD 治疗很难使其缩小，病人对此精神负担较重。

ATD 治疗的不良反应较多。陆菊明报告，用 ATD 治疗 615 例 GD 甲亢，35% 发生不良反应，包括药疹、白细胞减少、肝功损害、粒细胞缺乏等。国外轻微不良反应发生率为 5%~25%。严重的不良反应是粒细胞缺乏症、中毒性肝炎、狼疮样综合征和血管炎等。胆汁淤滞性或坏死性肝炎是很严重的并发症，死亡率很高，甚至需做肝移植治疗，国外已有 2 例做肝移植的报告。因此，在 ATD 治疗过程中应定期监测血象、肝功等指标，同时要防止 ATD 过量引起甲减。

ATD 作为一线药物治疗甲亢的适用范围是：①初治甲亢，病情在中度以下，甲状腺肿大在 II 度(40 克)以下；②儿童和青少年甲亢；③孕妇甲亢；④活动性 G0；⑤甲亢术前准备。

(2)手术治疗：甲状腺次全切除手术是治疗甲亢最古老的方法，优点是病人的甲功在术后迅速恢复正常，效果显著，治愈率 70%~90%，但不能避免术后甲亢复发或并发甲减。为了减少术后复发，国外有的专科中心采用甲状腺近全切除手术，仅保留喉返神经或甲状旁腺周围甲状腺组织，其余全部切除。这样的手术虽然减少了甲亢的复发率，但甲减并发症明显增多。甲亢术前约需 2~3 个月的准备时间，术中可能发生某种并发症。如发生喉返神经损伤、手足搐搦、甲亢危象等，甚至发生术后死亡。徐亚娟等报告术后 6 个月~28 年的随访结果，术后 2 年、5 年、10 年及 10 年以上的甲亢复发率分别为 8.5%、10.9%、11.3%和 14.3%，甲减发生率分别为 1.4%、2.5%、6.3%和 8.9%。国外报告术后并发症由 2%~15%不等。术后仍为甲亢或术后 5 年内甲亢复发者占 5%~10%，30 年内复发达 40%。国外甲亢术后甲减发生率较高，术后第 1 年为 5%~60%不等，以后每年递增 1%~3%。在国外，特别是在欧美等国，由于 ^{131}I 治疗甲亢应用普遍，选用手术治疗甲亢的医师和病人已明显减少。对一名假设的女性 GD 病人，在欧洲选用手术治疗的医师只有 7%，对 ATD 治疗后复发的甲亢病人选用手术治疗的医师也不超过 10%。对同样的假设病人，在美国只有 1%接受调查的医师首选手术治疗。现在认为，手术治疗甲亢的适应证为：①ATD 治疗无效、甲状腺明显肿大，压迫邻近器官；②甲状腺有冷结节；③胸骨后甲状腺肿伴甲亢；④ATD 治疗无效又顾虑用 ^{131}I 治疗的病人；⑤孕妇甲亢需手术治疗者。

(3) ^{131}I 治疗：1942 年开始用 ^{131}I 治疗甲亢，目的是破坏足够的甲状腺组织以治愈甲亢。早期对 ^{131}I 治疗甲亢曾顾虑是否致癌、致畸、引起放射性甲状腺炎、诱发危象及抑制骨髓造血等，因而规定年龄小于 35 岁、重度甲亢、甲状腺显著肿大或合并白细胞减少、肝肾等疾病时不适用 ^{131}I 治疗；对甲亢性心脏病等病人，要求先用 ATD 控制甲亢后才可用 ^{131}I 治疗。

^{131}I 进入人体后，除甲状腺外，其余脏器的吸收剂量很小。假定甲状腺摄取 ^{131}I 率为 25% 时，成人 1 次口服 ^{131}I 370MBq (10mCi) 后，甲状腺对 ^{131}I 的吸收剂量为 13000cGy，而红骨髓、卵巢、睾丸、肝脏、胃壁和全身的吸收剂量 (cGy) 依次仅为 2.6、1.4、0.88、4.8、14 和 7.1。这样的剂量远不足以引起相应脏器的辐射损伤。因为临床放射生物学研究早已证明，人体一次全身照射小于 50cGy 时，对骨髓造血功能、外周血象、心肝肾等脏器的功能都没有可见的不良影响。这使我们准确理解和掌握 ^{131}I 治疗甲亢的适用范围有重要的指导意义。现已明确：① ^{131}I 治疗甲亢方法简便、安全、成本低，效益高，治疗后 2~3 个月内多数病人甲功恢复正常。根据我国 ^{131}I 治疗 4167 例甲亢病人 (随访 5~24 年) 的结果，治愈 90.2%，有效 4.8%，无效 4.6%，复发 0.4%，总有效率 95%。白耀等比较 ATD、 ^{131}I 和手术治疗甲亢的远期效果， ^{131}I 组治愈率最高，10 年时为 89%。② ^{131}I 治疗甲亢没有增加病人甲状腺癌和白血病等癌症的发病率。美国、瑞典、英国等国的学者分别报告对 23135 例、46988 例和 7417 例用过 ^{131}I 治疗或诊断的甲亢病人的远期随访结果，都未发现癌症发生率增高。认为“作为一个结论，不应限制任何已被诊断为甲状腺疾病的病人使用 ^{131}I 。”我国从 1958 年开始用 ^{131}I 治疗甲亢已超过 20 万例，只报道甲状腺癌 2 例、白血病 5 例，均小于自然人群甲状腺癌和白血病的发病率。③ ^{131}I 治疗甲亢不影响病人的生育能力，未增加遗传损害。假定无阈剂量，性腺受 3cGy (相当于钡剂灌肠或子宫输卵管造影时性腺受到的照射剂量) 照射后，遗传损害的危险度为 4.8/10 万活胎，即 0.0048%，比自发畸形危险度 0.8% 小 2 个以上数量级。国内已报道对 148 名女性甲亢病人经 ^{131}I 治疗后随访 2~22 年，后代发育良好。④ ^{131}I 引起放射性甲状腺炎有确定的剂量和效应关系，阈剂量约为 200Gy，超过此量约有 5% 的病人发生甲状腺炎，以后每超过 100Gy，发生甲状腺炎的病人增加 5%。我国 ^{131}I 治疗甲亢的常用剂量一般不超过 4.44MBq (120Ci)/g 甲状腺，甲状腺的吸收剂量不超过 120Gy，所以不至于引起放射性甲状腺炎，更不至于引起甲亢危

象。国内外学者报道，他们分别用 ^{131}I 治疗甲亢 2500 例、3000 多例和 2000 多例，均无 1 例发生甲亢危象。我院用 ^{131}I 治疗甲亢近万例，也无 1 例发生甲亢危象。⑤一些学者主张先用 ATD 控制甲亢后才可用 ^{131}I 治疗甲亢性心脏病等重度甲亢。但是，许多报告证明， ^{131}I 治疗甲亢后 2 周内病人血中 T_3 、 T_4 水平总体是呈下降趋势。Burch 等报道，大多数 GD 病人在 ^{131}I 治疗前不需要用 ATD 预治疗。Imesis 等报道，PTU 预治疗反可增加 ^{131}I 治疗的失败率。我院用 ^{131}I 治疗重度甲亢、老年甲亢、甲亢性心脏病等超过 500 例，对原来未用过 ATD 者，均不特意用 ATD 预治疗，已用 ATD 者，停用 1~2 周后才用 ^{131}I 治疗，结果都安全有效。⑥我们的经验证明， ^{131}I 治疗严重的甲亢性心脏病、甲状腺大于 80 克的甲亢病人、甲亢合并明显白细胞减少 ($<3.0 \times 10^9/\text{L}$)、血小板减少 ($<60.0 \times 10^9/\text{L}$)、全血细胞减少、ATD 致急性粒细胞缺乏症后、原发性血小板减少性紫癜、ALT 升高、黄疸、慢性活动性乙型肝炎、肝硬化、红斑狼疮性肾病、PTU 引起的小血管炎肾炎、肺结核、糖尿病等都安全有效。对那些不能用 ATD 或手术治疗的重度甲亢病人， ^{131}I 治疗是最佳的选择，甚至是惟一的救命措施，应及时使用。⑦ ^{131}I 治疗甲亢的年龄限制已经放宽。美国对 20 岁以下的甲亢患者用 ^{131}I 治疗已较普遍。英国对 10 岁以上甲亢儿童，特别是具有甲状腺肿大和(或)对 ATD 治疗依从性差者，也用 ^{131}I 治疗。1998 年，Rivkess 等比较 ATD、手术和 ^{131}I 治疗儿童甲亢的优缺点后，强调 ^{131}I 治疗儿童甲亢安全有效。2003 年 Rahman 等报道 1 例 3 岁甲亢女孩因 MMI 和 PTU 治疗后均发生严重的中性粒细胞减少，以后改用 ^{131}I 治愈，伴有的二尖瓣脱垂也同时消失。⑧ ^{131}I 治疗甲亢对轻中度 GO 有较好的效果，对重度 GO 也有一定的效果。近年国外报道， ^{131}I 治疗重度 GO 后，15%~20% 眼病加重。Baltalena 等认为，戒烟和并用肾上腺皮质激素可防止眼病加重， ^{131}I 适合用于 GO 病人。国内的经验，对轻度和稳定期中、重度 GO 病人可单用 ^{131}I 治疗甲亢，对进展期的 GO 病人，可在 ^{131}I 治疗前后加用泼尼松 $0.5 \sim 1\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，2~3 月内渐减量直至停药。甲亢控制后再做眼球后放疗。⑨在美国等北美国家， ^{131}I 已是治疗甲亢最常用的方法。欧洲的医生，对于复发危险增加、甲状腺体积增大、甲状腺抗体水平升高的甲亢病人，也已用 ^{131}I 作为一线治疗。据 1995 年报道，英国 1 年用 ^{131}I 治疗甲亢约 10000 例。⑩ ^{131}I 治疗甲亢后的主要并发症是甲减。国外报道早期(1 年内)甲减的发生率约为 20%，以后每年增加 2%~3%，10 年后达 50%~70% 左右。国内 1977~

1991 年有 11 篇报告，随访 ^{131}I 治疗甲亢 5~24 年后 4 167 例，早期甲减发生率为 $2.5\% \pm 1.7\%$ (0%~10%)，晚期为 $12.7\% \pm 17.3\%$ (2.2%~59.8%)。甲减的发生原因与 ^{131}I 的治疗剂量及病人的自身免疫状态有关。用 L-T₄ 治疗，可使病人的甲功保持正常，可正常生活，对于育龄妇女，可以妊娠和分娩。此外，多数早期甲减病人用 L-T₄ 治疗一段时间后，甲功可以恢复正常而停用 L-T₄，并非每位甲减病人都需要终生用 L-T₄ 替代治疗。因此，应该全面评估 ^{131}I 治疗对病人的利弊。必需要用 ^{131}I 治疗的甲亢病人，因为医生和(或)病人顾虑甲减，不用 ^{131}I 治疗，导致长期不愈，或合并房颤，或发生脑梗死甚至因甲亢性心脏病而猝死，这实在是认识上的误区造成的苦果。

综合上述，我们应该与时俱进，更新观念，重新认识 ^{131}I 治疗甲亢的适用范围，使更多的甲亢病人及时得到 ^{131}I 的决定性治疗。 ^{131}I 治疗甲亢的适应证为：①中度以上 GD 甲亢；②甲亢用 ATD 治疗无效、复发或过敏；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，全血细胞减少；⑥甲亢合并一定程度的肝、肾等脏器功能损害；⑦老年甲亢；⑧甲亢合并糖尿病；⑨TMNG；⑩AFTN 合并甲亢。相对适应证：①青少年和儿童甲亢，用 ATD 治疗无效、拒绝手术或有手术禁忌证；②内分泌性突眼。禁忌证：妊娠和哺乳病人。

【目前存在问题和研究热点】

1. 加强对甲状腺功能亢进症的防治的研究 甲状腺功能亢进症在临床常见，若长期不愈，或合并房颤，或发生脑梗死，甚至因甲亢性心脏病而猝死，因此，应重视对甲状腺功能亢进症的防治的研究。

2. 加强对甲状腺功能亢进症的基础和临床研究 ATD 治疗甲亢可使 40%~60% 病人得到缓解，但复发率高达 60%~80%，多发生在停药后 6 个月以内。ATD 治疗的不良反应较多。有些病人在 ATD 减量过程中甲亢病情就反复，迁延多年，部分病人因而产生严重并发症。Hashizume 等报告，ATD 并用 L-T₄ 治疗可以提高甲亢缓解率，减少复发率。但符合循证医学要求的随机对照试验(RCT)结果，都未能得到同样的结果，因而认为用 ATD 合并 L-T₄ 提高甲亢缓解率还没有根据。还有一批 RCT 结果证明，用 ATD 治疗 2 年以上或用大剂量 ATD，都未能提高甲亢缓解率。国内外对预测甲亢复发的指标进行过许多研究，至今没有一个或一组指标能够准确预测病人的甲亢会否复发。

手术治疗效果显著，治愈率 70%~90%，但不能避免术后甲亢复发或并发甲减。现已明确 ^{131}I 治疗甲亢方法简便、安全、成本低，效益高，治疗后 2~3 个月内多数病人甲功恢复正常。我们应该与时俱进，更新观念，重新认识 ^{131}I 治疗甲亢的适用范围，使更多的甲亢病人及时得到 ^{131}I 的决定性治疗。各种治疗方法的研究和临床应用，应严格掌握治疗甲亢的适应证和禁忌证，减少复发率，提高治愈率。

3. 加强对甲状腺功能亢进症的中西医结合临床研究 中医药治疗甲亢具有自身的优势和特色，近年来经过众多中医药学者的不懈努力研究已取得了较大的成绩。不但研发出了为数不少的抗甲新药和新的治疗方案，切实地提高甲亢治疗的临床疗效，而且在一定程度上揭示了中医药治疗甲亢的作用机制。但是，在整体上中医药对于甲亢的发病和治疗作用机理尚无重大突破。各地区的中医药学者对甲亢的认识、发病的机理以及治疗方案的选择还不尽一致，缺乏共识且各有侧重，因此还缺乏一定的科学性和说服力。故今后仍需要进一步加强中医药学与现代科学的融合，同时结合生化、免疫、基因、分子生物等学科的新技术、新方法，加强对甲亢中医发病机制、治疗药物筛选、综合治疗思路的研究，不断提高中医药治疗甲亢的临床疗效。

【近期期刊发表的部分论文】

131I 治疗甲状腺功能亢进症的再认识

亚临床甲状腺功能亢进症的诊断与治疗

原发性甲状腺功能亢进症的甲状腺超声表现与病理对照

甲状腺功能亢进症手术治疗 1954 例分析

甲状腺功能亢进症误诊病例分析