

甲状腺功能亢进症 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/302/2021\\_2022\\_\\_E7\\_94\\_B2\\_E7\\_8A\\_B6\\_E8\\_85\\_BA\\_E5\\_c22\\_302444.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/302/2021_2022__E7_94_B2_E7_8A_B6_E8_85_BA_E5_c22_302444.htm) 名称甲状腺功能亢进

症所属科室内分泌科病因 目前公认本病的发生与自身免疫有关，它与慢性淋巴细胞性甲状腺炎和产后甲状腺炎等同属于自身免疫性甲状腺病 (autoimmune thyroid diseases , AITD)。按照对自身免疫病的器官特异性和器官非特异性的分类，本病属于器官特异性自身免疫病，它可与 1 型糖尿病、慢性特发性肾上腺皮质功能减退症、恶性贫血、萎缩性胃炎、特发性血小板减少性紫癜等器官特异性自身免疫病伴发，也可与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、重症肌无力等非器官特异性自身免疫病伴发。GD 有显著的遗传倾向，目前发现它与 HLA 类型有关：白种人与 HLA-B8 和 HLA-DR3 相关；黑种人与 HLA-B17 相关；中国人与 HLA-Bw46、HLA-B5 相关。GD 的体液免疫研究较为深入。GD 患者的血清中存在针对甲状腺细胞 TSH 受体的特异性自身抗体，称为 TSH 受体抗体 (TSH receptor antibodies , TRAb)，也称为 TSH 结合抑制性免疫球蛋白 (TSH-binding inhibitory immunoglobulin , TBII)。TSH 受体是 G-蛋白偶联受体家族的一种，由 744 个氨基酸组成，分子量为 84KD。该蛋白为一单肽链分子，其结构特征是肽链的 7 个穿膜肽段在细胞膜内外各形成三个肽段环袢，羧基端位于细胞内，氨基端的 1-418 个氨基酸位于细胞外。TSH 和 TRAb 均可以与 TSH 受体结合，并通过腺苷酸环化酶-CAMP 和 (或) 磷脂酰肌醇 -Ca<sup>2+</sup> 信号传导途径产生 TSH 的生物学效应，即甲状腺细胞增生、甲状腺激素合成及分泌增

加。TRAb分为三种类型，即TSH受体刺激性抗体(thyroid-stimulating antibody, TSAb)、TSH刺激阻断性抗体(TSH-stimulating blocking antibody, TSBAb)和甲状腺生长免疫球蛋白(thyroid growth immunoglobulin TGI)，它们与TSH受体结合的具体部位可能不同。TSAb与TSH受体结合产生类似TSH的生物效应，是GD的直接致病原因，95%未经治疗的GD患者TSAb阳性，母体的TSAb也可以通过胎盘，导致胎儿或新生儿发生甲状腺功能亢进。TSBAb与TSH受体结合则阻断TSH与受体的结合，抑制甲状腺增生和甲状腺激素产生。GD患者可有刺激性和阻断性两种抗体并存，其甲状腺功能的结果取决于何种抗体占优势，临床上GD患者自发性发生甲状腺功能减退与血清TSBAb的出现相关。TGI与甲状腺TSH受体结合，其生物学效应与TSAb不同，它仅刺激甲状腺细胞增生，不引起甲状腺功能亢进。除TRAb外，50%~90%的GD患者也存在其它针对甲状腺的自身抗体，如甲状腺功能氧化物酶抗体(thyroperoxidase antibodies, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)。GD患者存在TPOAb和TgAb进一步支持本病的自身免疫病因学说，临床观察发现存在高滴度TPOAb和TgAb的患者在治疗中易于发生甲状腺功能减退。此外，最近又发现GD患者血清中存在针对纳碘转运蛋白(sodium iodide symporter, NIS)的自身抗体，其病理生理作用尚不清楚。GD的细胞免疫研究近年来进展很快。辅助性T细胞(Th)根据其分泌细胞因子的不同的不同，分类为I型辅助性T细胞(Th1)和T型辅助性T细胞(Th2)，Th1细胞导致细胞免疫反应，Th2细胞导致体液免疫反应。一种观点认为GD是Th2

型疾病，即由抗体介导的免疫反应致病；但是来自 Graves 眼病眶后组织的 T 细胞却主要产生白介素 -2(IL-2)、干扰素(gamma.) 和肿瘤坏死因子(alpha.)，属于 Th1 型疾病，即由细胞免疫损伤致病。 Graves 眼病 (Graves ophthalmopathy，GO) 患者血循环内存在针对眶后成纤维细胞的自身抗体 (抗分子量 23000 蛋白抗体) 和针对眼外肌的自身抗体 (抗分子量 64000 蛋白抗体)，但是这两种抗体都只能作为疾病活动的标志，没有直接致病作用的证据。 GD 与 GO 的临床相关性促使学者们寻找两个器官的共同抗原。已经发现 GO 的眶后脂肪组织内存在合成 TSH 受体细胞外肽链的 mRNA；体外实验证实前脂肪细胞能够被刺激转化为表达 TSH 受体的脂肪细胞，后者成为 GO 的自身抗原，也是 GD 和 GO 的共同抗原。GD 免疫系统功能异常的发生机制尚不清楚，尚无公认的 GD 动物模型。目前有下列学说：免疫耐受系统障碍：胸腺或外周环节清除自反应 T 细胞的功能丧失，导致这类自反应的 T 细胞攻击甲状腺组织。甲状腺细胞表面免疫相关性蛋白 (如 HLA-DR、B7、ICAM-1 等) 的异常表达，使其成为抗原递呈细胞 (antigen presenting cells，APO)，诱发和加重针对甲状腺的自身免疫反应。由遗传背景决定的特异性抑制性 T 细胞功能的缺陷，导致辅助性 T 细胞和 B 细胞功能增强。环境因素可能参与了 GD 的发生，如细菌感染、性激素、应激和铯剂等都对本病的发生和发展有重要影响。耶尔森肠杆菌 (*Yersinia enterocolitica*) 与 GD 的关系受到关注，该菌因具有与 TSH 受体相类似的蛋白序列而可能成为共同抗原，针对它的抗体与 TSH 受体有交叉反应，但是目前尚无足够的临床和实验证据说明耶尔森肠杆菌可引起 GD。病理甲状腺呈不同

程度的弥漫性肿大。甲状腺滤泡上皮细胞增生，呈高柱状或立方状，滤泡腔内的胶质减少或消失，滤泡间可见不同程度的与淋巴组织生发中心相关的淋巴细胞浸润。这些淋巴细胞的构成特点是以 T 细胞为主，伴少数的 B 细胞和浆细胞。浸润性突眼者的眶后组织中有脂肪细胞浸润，纤维组织增生，大量粘多糖和糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 沉积，透明质酸增多，淋巴细胞和浆细胞浸润，同时眼肌纤维增粗，同时眼肌纤维增粗，纹理模糊，肌纤维透明变性、断裂和破坏。腔前粘液性水肿者局部可见粘蛋白样透明质酸沉积，肥大细胞、巨噬细胞和成纤维细胞浸润。临床表现 一、甲状腺毒症表现 (一) 高代谢综合征 甲状腺激素分泌增多导致交感神经兴奋性增高和新陈代谢加速，患者有疲乏无力、怕热多汗、皮肤潮湿、多食善饥、体重显著下降等。(二) 精神神经系统 多言好动、紧张焦虑、焦躁易怒、失眠不安、思想不集中、记忆减退，手和眼睑震颤。(三) 心血管系统 心悸气短、心动过速、第一心音亢进。收缩压升高、舒张压降低，脉压增大。合并甲状腺功能亢进性心脏病 (简称甲亢性心脏病) 时，出现心律失常、心脏增大和心力衰竭。以心房颤动等房性心律失常多见，偶见房室传导阻滞。(四) 消化系统 稀便、排便次数增加。重者可以有肝大、肝功能异常，偶有黄疸。(五) 肌肉骨骼系统 主要是甲亢性周期性瘫痪 (thyrotoxic periodic paralysis, TPP)。TPP 伴发于 GD 和多结节毒性甲状腺肿等，20~40 岁亚洲男性好发，发病诱因包括剧烈运动、高碳水化合物饮食、注射胰岛素等，病变主要累及下肢，有低钾血症。TPP 病程呈自限性，甲亢控制后可以自愈。少数患者发生甲亢性肌病，肌无力多累及近心端的肩胛和骨盆带

肌群。另有少数患者可在甲亢发生的前、后或同时伴发重症肌无力，重症肌无力和 GD 同属自身免疫病。（六）造血系统 四周血淋巴细胞比例增加，单核细胞增加，但是白细胞总数减低。可以伴发血小板减少性紫癜。（七）生殖系统 女性月经减少或闭经。男性阳萎，偶有乳腺增生（男性乳腺发育）。

二、甲状腺肿 大多数患者有程度不等的甲状腺肿大。甲状腺肿为弥漫性、对称性、质地不等，无压痛。甲状腺上下极可触及震颤，闻及血管杂音 (bruit)。

三、眼征 本病眼征分为两类：一类为单纯性突眼，病因与甲状腺毒症所致的交感神经兴奋性增高有关；另一类为浸润性突眼，即 GO，病因与眶后组织的自身免疫炎症有关。单纯性眼征包括下述表现：

轻度突眼：突眼度不超过 18mm；Stellwag 征：瞬目减少，炯炯发亮；上睑挛缩，险裂增宽；von Graefe 征：双眼向下看时，由于上眼睑不能随眼球下落，出现白色巩膜；Joffroy 征：眼球向上看时，前额皮肤不能皱起；Mobills 征：双眼看近物时，眼球辐辏不良。浸润性突眼指眼球显著突出，突眼度超过 18mm，少数患者仅有单侧突眼；患者自诉有眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降；体检见眼睑肿胀，结膜充血水肿，眼球活动受限，严重者眼球固定，眼睑闭合不全、角膜外露而形成角膜溃疡、全眼炎，甚至失明。美国甲状腺学会 (ATA) 提出的 Graves 病眼部改变的分级标准如表 7-9-2 所示。

表 7-9-2 Graves 病眼征的分级标准 (美国甲状腺学会，ATA) 级别 眼部表现 0 无症状和体征 1 无症状，体征有上睑挛缩、Stellwag 征、von Graefe 征 2 有症状和体征，软组织受累 3 突眼 (mu.g。血清中 99.96% 的 T<sub>4</sub> 以与蛋白结合的形式存在，其中 80%~90% 与甲

甲状腺激素结合球蛋白 (TBG) 结合，TT<sub>4</sub> 测定的是这部分结合于蛋白的激素，所以血清 TBG 量和蛋白与激素结合力的变化都会影响测定的结果。妊娠、雌激素、急性病毒性肝炎、先天因素等可引起 TBG 升高，导致 TT<sub>4</sub> 增高；雄激素、糖皮质激素、低蛋白血症、先天因素等可以引起 TBG 降低，导致 TT<sub>4</sub> 减低。甲亢时 TT<sub>4</sub> 增高。放射免疫法 (RIA) 成人正常值为 65~156mol/L(5~12 mu. g/dl)。

二、游离三碘甲腺原氨酸 (TT<sub>3</sub>) 人体天天产生 T<sub>3</sub> 20~30 mu. g 静脉注射，分别于注射前、注射后 15、30、60、90、120 分钟采血，测定血清 TSH。正常人 TSH 水平较注射前升高 3~5 倍，高峰出现在 30 分钟，并且持续 2~3 小时。甲亢时，血清 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 浓度增高，反馈抑制垂体 TSH 释放，故在注射 TRH 后 TSH 分泌反应被抑制或者反应降低。

六、<sup>131</sup>I 摄取率 <sup>131</sup>I 摄取率是诊断甲亢的传统方法，目前已经被激素测定技术所代替。<sup>131</sup>I 摄取率正常值 (盖革计数管测定) 为 3 小时 5%~25%，24 小时 20%~45%，高峰在 24 小时出现。甲亢时 <sup>131</sup>I 摄取率表现为总摄取量增加，摄取高峰前移。本方法现在主要用于甲状腺毒症病因的鉴别：甲状腺功能亢进类型的甲状腺毒症 <sup>131</sup>I 摄取率增高；非甲状腺功能亢进类型的甲状腺毒症 <sup>131</sup>I 摄取率减低 (见表 7-9-1)。

七、三碘甲腺原氨酸 (T<sub>3</sub>) 抑制试验主要用于：单纯性甲状腺肿与甲亢的鉴别诊断；有的学者曾经提出本试验可作为抗甲状腺药物治疗甲亢的停药指标。方法：口服 L-三碘甲腺原氨酸 (L-T<sub>3</sub>) 1t.20 岁；孕妇、高龄或由于其它严重疾病不适宜手术者；手术前或放射碘治疗前的预备；手术后复发且不适宜放射碘治疗者。(二) 剂量与疗程 (以 PTU 为例，如用甲琉咪唑则剂量为 PTU 的

1/10) 初治期：300~450mg/d，分2~3次口服，持续6~8周，每4周复查血清甲状腺激素水平一次。由于T<sub>4</sub>的血来半衰期在一周左右，加之甲状腺内储存的甲状腺激素释放约需要两周时间，所以ATD开始发挥作用多在4周左右。临床症状缓解后开始减药。需要指出的是，临床症状的缓解可能要滞后于激素水平的改善。 减量期：每2~4周减量一次，每次减量50~100mg/d，3-4个月减至维持量。 维持期：50~100mg/d，维持治疗1~1.5年。由于TSH能够刺激甲状腺细胞表面免疫相关抗原分子的异常表达，TSH增高可能加重甲状腺肿大，因此部分学者主张在ATD治疗中合用左甲状腺素(L-T<sub>4</sub>)，以避免血清TSH水平升高，抑制甲状腺自身免疫过程，但使用L-T<sub>4</sub>的临床疗效报告尚不一致。(三) 不良反应 粒细胞减少：ATD可以引起白细胞减少，发生率约为10%左右，严重者可发生粒细胞缺乏症。主要发生在治疗开始后的2~3个月内，外周血白细胞低于3 times. 10<sup>9</sup>/L时应当停药。但需要注重区分白细胞减少是甲亢本身所致，还是ATD所致。治疗前和治疗后每周检查白细胞是必须的，发现有白细胞减少时，应当使用促进白细胞增生药。 皮疹：发生率约为2%~3%。可先试用抗组胺药，皮疹严重时应及时停药，以免发生剥脱性皮炎。 胆汁淤积性黄疸、血管神经性水肿、中毒性肝炎、急性关节痛等不良反应较为罕见，如发生则需立即停药。(四) 停药指标 主要依据临床症状和体征。目前认为ATD维持治疗18个月可以停药。下列指标预示甲亢可以治愈： 甲状腺肿消失； TSAb转为阴性； T<sub>3</sub>抑制试验恢复正常。 二、放射性碘 (radioactive iodine, RAI) 治疗其机制是<sup>131</sup>I被甲状腺摄取后释放出times. 10<sup>9</sup>/L或中

性粒细胞低于 1.5  $\mu\text{Ci}$ )。对于病情较重、甲状腺明显肿大 ( $\mu\text{Ci}$ )。治疗后 2-4 周症状减轻，甲状腺缩小；6~12 周甲状腺功能恢复至正常。80% 患者可以一次治愈，未治愈者 6 个月后进行第二次治疗。

(四) 并发症 甲状腺功能减退：国内报告治疗后一年内的发生率为 4.6%~5.4%，以后每年递增 1%~2%；国外报告治疗后一年内发生率可高达 50%，最终有 40%~80% 以上的接受足量  $^{131}\text{I}$  治疗的患者发生甲减，而甲亢则被永久治愈。甲减发生的原因与电离辐射损伤和身免疫损伤有关。对于接受 RAI 治疗的患者，定期监测甲状腺功能十分重要。RAI 引起的甲状腺功能减退分为一过性和永久性两类，后者要给予甲状腺激素终生替代治疗。

放射性甲状腺炎：发生在摄  $^{131}\text{I}$  后的 7~10 天。严重者可给予阿司匹林或糖皮质激素治疗。对于个别患者，RAI 治疗可诱发甲状腺危象。有时可加重浸润性突眼。

### 三、手术治疗

(一) 适应证 中、重度甲亢，长期服药无效，或停药复发，或不能坚持服药者；甲状腺肿大显著，有压迫症状；胸骨后甲状腺肿；结节性甲状腺肿伴甲亢。

(二) 禁忌证 伴严重浸润性突眼；合并较重心脏、肝、肾疾病，不能耐受手术；妊娠前 3 个月和第 6 个月以后。

(三) 手术方式 通常为甲状腺次全切除术，两侧各留下 2~3g 甲状腺组织。主要并发症是甲状旁腺损伤导致甲状旁腺功能减退和喉返神经损伤，发生率为 1%~2%。术后甲亢复发率在 10% 左右。

### 四、其他治疗

(一) 碘剂 减少碘摄入量是甲亢的基础治疗之一。过量碘的摄入会加重和延长病程，增加复发的可能性，所以甲亢患者应当食用无碘食盐，忌用含碘药物。复方碘化钾溶液仅在手术前和甲状腺危象时使用。

(二)  $\beta_1$  受体阻断药，如

阿替洛尔、美托洛尔等。五、甲状腺危象的治疗 针对诱因治疗。 抑制甲状腺激素合成：首选 PTU 600mg 口服或经胃管注入，以后给予 250mg、每 6 小时口服，待症状缓解后减至一般治疗剂量。 抑制甲状腺激素释放：服 PTU 1 小时后再加用复方碘口服溶液 5 滴、每 8 小时一次，或碘化钠 1.0g 加入 10% 葡萄糖盐水溶液中静滴 24 小时，以后视病情逐渐减量，一般使用 3~7 日。假如对碘剂过敏，可改用碳酸锂 0.5~1.5g/d，分 3 次口服，连用数日。 普萘洛尔 20~40mg，每 6~8 小时口服一次，或 1mg 稀释后静脉缓慢注射。普萘洛尔有抑制外周组织 T<sub>4</sub> 转换为 T<sub>3</sub> 的作用。 氢化可的松 50~100mg 加入 5%~10% 葡萄糖溶液静滴，每 6~8 小时一次。 降低和清除血浆甲状腺激素：在上述常规治疗效果不满足时，可选用腹膜透析、血液透析或血浆置换等措施迅速降低血浆甲状腺激素浓度。 降温：高热者予物理降温，避免用乙酰水杨酸类药物。 其它支持治疗。六、浸润性突眼的治疗 夜间高枕卧位，限制食盐，给予利尿药。 1% 甲基纤维素或 0.5% 氢化可的松滴眼，睡眠时使用抗生素眼膏，加盖眼罩预防角膜损伤。 免疫抑制剂：泼尼松 60~100mg/d，分 3 次口服，持续 2~4 周，以后的 4~12 周中逐渐减量。严重病例可应用甲泼尼龙 0.5~1.0g 加入生理盐水静滴，隔日一次，连用 2~3 次后改为口服泼尼松。也可以试用环磷酰胺等其它免疫抑制剂。 严重突眼、暴露性角膜炎或压迫性视神经病变者，可行眼眶减压手术或球后放射治疗，以减轻眶内和球后浸润。泼尼松效果不佳时，可改用球后放射治疗，通常给予 20Gy 剂量，分 10 次在两周内进行。 控制甲亢首选 ATD 治疗，因手术和 <sup>131</sup>I 治疗可能加重浸润性突眼。 可合用

L-T<sub>4</sub> 50~100mg/d，以预防甲状腺功能低下加重突眼。七、妊娠期甲状腺功能亢进症的治疗 ATD 治疗：可以在妊娠全程给予 ATD 治疗。因为 ATD 可以通过胎盘影响胎儿的甲状腺功能，故密切监测孕妇的甲状腺激素水平对确定治疗所需的 ATD 剂量十分重要。首选 PTU，因该药不易通过胎盘。PTU 初治剂量 300mg/d，维持剂量 50~150mg/d 对胎儿是安全的。血清 FT<sub>4</sub> 应当维持在正常值的上限水平。另外，在妊娠的后六个月，由于妊娠的免疫抑制作用，ATD 的剂量可以减少。分娩以后，免疫抑制解除，甲亢易于复发，ATD 的需要量也增加。手术治疗：发生在妊娠初期的甲亢，经 PTU 治疗控制甲亢症状后，可选择在妊娠中期做甲状腺次全切除。哺乳期的 ATD 治疗：因 PTU 通过胎盘和进入乳汁的比例均少于 MMI，故 PTU 应当首选，一般认为 PTU 300mg/d 对婴儿是安全的。ATD 治疗同时合用 L-T<sub>4</sub> 不能预防胎儿甲减的发生，因后者通过胎盘的量极少。妊娠期禁忌 RAI 治疗。母体的 TSAb 可通过胎盘引起新生儿甲亢，轻症病例呈自限性，不需治疗，严重病例可给予 PTU 10~25mg、每 8 小时一次。八、甲状腺功能亢进性心脏病的治疗 首先应针对甲状腺毒症治疗，尽快使甲状腺功能恢复正常。首选放射碘治疗，不适合放射碘治疗的患者使用 ATD 治疗。β受体阻断药普萘洛尔具有迅速减慢心率、缩小脉压、减少心排血量的作用，对于控制心房颤动的心室率有明确效果。由于甲亢所致的代谢率增加，普萘洛尔应用剂量要相对增大，可 40~60mg、每 6~8 小时一次。其它 β<sub>1</sub>受体阻断药者，可给予抗心力衰竭时，如地高辛和利尿药。

100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问

