

格雷夫斯病(Graves' disease)

吴翠珠 药师

2014.05.13



主要内容

- 定义
- 流行病学
- 病理机转
- 临床症状
- 诊断
- 治疗
- 护理措施

定义

- 甲状腺功能亢进症（简称甲亢）
 - 是指甲状腺功能增高，分泌过多的甲状腺激素（ T_3 和 T_4 ），引起机体高代谢状态
 - 临床表现为心悸、多食、消瘦、畏热、多汗、易激动及甲状腺肿大等

流行病学

- 常有明显家族性，可发生于任何年龄
- 但以青年女性最多见，好发于20至30岁的女性
- 男:女= 1 : 4 ~ 6
- 目前女性人群患病率达 2 % ，且有逐渐增高的趋势

格雷夫斯病(Graves' disease)

- 是甲状腺机能亢进症中最常见的一种
- 主要原因是甲状腺体细胞全面性的过度活跃所致
- 疾病名称来源是纪念爱尔兰医师罗拔·格雷夫斯(Robert Graves)，在150年以前率先阐述了这个疾病

病理机转

- 遗传性自体免疫性疾病（Autoimmune Disorder）
- 病人体内的T淋巴细胞，对甲状腺内的抗原过敏，而刺激B淋巴细胞合成抗体，这些抗体称为甲状腺刺激免疫球蛋白（Thyroid-Stimulating Immunoglobins; TSI）
- TSI会依附在甲状腺素上的促甲状腺素（TSH）接受器部位，使细胞的大小与活性增加，取代TSH的调节功能
- 甲状腺素分泌约比正常增加十倍
 - 因三碘甲状腺素的代谢效力是甲状腺素的4倍
 - 故三碘甲状腺素（T3）>甲状腺素（T4）
- 疾病的发生常出现在压力事件之后，如挚爱的亲人往生，或环境的剧烈改变，如女子结婚、外籍新娘与留学生等

临床症状

- 甲亢的症状在初期常不明显，患者常到病况较严重，症状较明显时才被诊断出来
- 常见的症状包括：心悸、怕热、容易流汗、焦虑、脾气不好、失眠、体重减轻、排便次数增加、月经量少或不来、掉发...等等
- 但是这些症状并不一定会出现，尤其是年纪较大的患者，常没有明显的临床症状
- 甲亢若不经治疗，长期下来可能引发心率不整、心脏衰竭等严重的并发症

临床症状



- 突眼症：75%的格雷夫斯症病患，在罹病前或后或当时，会伴随突眼的困扰
- 此症通常有四种临床病理表现
 - 眼球周围软组织水肿、眼球凸出、眼外肌因黏多糖沉淀与浸润而肥大、眼压上升
- 甲状腺突眼症的严重程度与甲亢程度没有明显相关性，有些案例甲状腺机能控制下来突眼症反而恶化
- 此症反而与是否抽烟有关，有抽烟习惯的格雷夫斯症病患比不抽烟者更容易罹患突眼

临床症状



- 皮肤病变：格雷夫斯症病患的皮肤病变常与突眼症一并出现
- 通常在踝关节以上胫前下段发现胫前粘液性水肿 (**pretibial myxedema**)，此皮肤病变一般界限明显，质地坚硬，突起，牛排或鲑鱼肉色，表面光亮，有时像橘皮般有颗粒性的突出
- 临床上不常见，其严重程度也和甲状腺机能亢进程度无关

临床症状

- 肠胃道：虽然食欲增加但体重仍减轻；腹痛或腹部痉挛；肠胃蠕动增加，排便次数增加或腹泻
- 皮肤与毛发：对热耐受力降低；多汗症（皮肤温暖潮湿）；毛发变细、易断裂；皮肤上斑块式色素沉淀增
- 神经肌肉：易疲惫；肌肉软弱无力，特别是骨盆与肩带；轻微的震颤
- 心脏血管：心搏过速，心输出量增加，严重者可导致充血性心衰竭；心悸；收缩性高血压；用力时呼吸困难
- 心理方面：焦虑与神经质；失眠症与清晨易醒来；很难集中注意力；对压力的耐受力降低
- 生殖方面：月经量变少或停经；性欲降低。青春期前发病者，其性发育出现延期现象
- 整体新陈代谢率增加

诊断

- 通常要综合临床表现，理学检查与实验室的血液测试结果
- 血液测试方面，除了典型的甲状腺素 T_3 , T_4 , 高于正常值以外，甲状腺刺激素TSH要低于正常值下限
- 甲状腺接受体抗体TSH Receptor Ab的阳性反应
- 常有家族史，某些免疫相关疾病的患者，罹患这个病的机率也比较大

诊断

血清总甲状腺素 TT_4	无甲状腺激素结合球蛋白（TBG）异常情况下， TT_4 的增高超过163nmol/L提示甲亢
血清总三碘甲状腺原氨酸 TT_3	正常值1.0~2.6nmol/L。甲亢时增高，幅度常大于 TT_4 。患者TBG正常时， TT_3 的增高超过2.6nmol/L提示甲亢
游离甲状腺素（ FT_4 ）、游离三碘甲状腺原氨酸（ FT_3 ）	不受TBG影响，较 TT_4 和 TT_3 的结果能更正确反映甲状腺功能状态。正常值 FT_4 为10.3~25.7pmol/L， FT_3 为2.2~6.8pmol/L。甲亢患者结果明显高于正常高限
血清促甲状腺素（ TSH ）	TSH 水平降低，且对促甲状腺素释放激素（TRH）兴奋试验无反应

治疗

- 药物治疗
- 放射性碘治疗
- 外科手术

药物治疗

- 抗甲状腺药物（Antithyroid drugs,ATD）：硫酰胺类（Thionamides）
- 含有一个1,3-亚硫脲基（thioureylene）结构，目前有三种药物上市
- 丙硫氧嘧啶Propylthiouracil（PTU）是属于硫尿嘧啶（thiouracil）构造
- 甲巯咪唑（Methimazole，他巴唑Tapazole）和卡比马唑（carbimazole）是属于咪唑（imidazole）构造，carbimazole在体内可迅速变为methimazole，这二种药物可视为相同

硫酰胺类的作用机制

- 甲状腺内之作用
 - 抑制碘有机化和碘化酪氨酸相结合成为甲状腺素（最重要）
 - 和甲状腺球蛋白（thyroglobulin）结合而改变其结构(重要性未明)
 - 抑制thyroglobulin合成(重要性未明)
- 甲状腺外之作用
 - 丙硫氧嘧啶能抑制周围组织 T_4 转变成 T_3 ，在体内可以使 T_3 下降10%~20%
 - 抑制免疫反应(尚未完全确定)

硫酰胺类

- 抗甲状腺药物在胃肠道吸收良好，服用后**1-2**小时就可达到最高血中浓度
- 血中半衰期：
 - 丙硫氧嘧啶约**1-2**小时，而甲巯咪唑约**4-6**小时
- 抗甲状腺药物可被甲状腺主动吸收，所以甲状腺内有体内最高的药物浓度，同时药物的作用期间远比血中半衰期长
- 丙硫氧嘧啶大部份与血中的白蛋白结合，而甲巯咪唑大部份以游离状态存在，所以丙硫氧嘧啶比甲巯咪唑不容易穿过胎盘，在怀孕期间以使用丙硫氧嘧啶较为合适
- 药效：**5mg**的甲巯咪唑相当于**50mg**的丙硫氧嘧啶，有研究指出二者的药效强度差别大于**10**倍，而**10mg**的卡比马唑约可变为**6mg**的甲巯咪唑

硫酰胺类

- 初始阶段：使用抗甲状腺药物在开始时一般用较大之剂量
 - Propylthiouracil 起始剂量：100mg tid
 - Methimazole 起始剂量：10mg tid
- 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周后代谢状态可恢复正常
- 一般对抗甲状腺药物有效率在90%以上，如果使用起始剂量4-6周后，甲状腺功能还没有开始降低，可考虑增加剂量
- 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，应及时地排除这些干扰因素对治疗的影响

硫酰胺类

- 减量阶段（约需2~3个月）：当患者症状显著减轻，高代谢症状消失，体重增加， T_3 和 T_4 尤其是血清超敏促甲状腺激素s-TSH接近正常时可以根据病情逐渐减少药量
- 每2~4周左右随访一次，每次减少甲巯咪唑5mg或者丙硫氧嘧啶50mg，不宜减量过快
- 如减量后症状和 T_3 、 T_4 有所反跳，则需要重新增加剂量并维持一段时间

硫酰胺类

- 维持阶段（约1~2年）：

很多患者只需要治疗剂量的三分之一或者更少就能维持正常的甲状腺功能

也可在使用抗甲状腺药物的同时，使用甲状腺激素（L-thyroxine）

硫酰胺类

- 抗甲状腺药物疗程尚无定论。文献报道显示，长疗程法（2~3年）患者甲亢的复发率明显低于短疗程法（6个月）。但也有人认为使用半年后就可停药，如果复发就使用放射碘或手术治疗
- 一般不建议用药超过二年，但如果病人不愿接受放射碘或手术治疗，更长时期使用抗甲状腺药物还是有效而安全的
- 停药后维持缓解的比例在不同研究差异很大，从20%到70%的报告都有，有人认为这和该族群的摄碘量有关，摄碘量愈高，缓解的比例愈低
- 提示复发的主要指标：需大剂量药物才能维持甲状腺功能正常、 T_3 水平较 T_4 明显增高、甲状腺肿明显增大及较高甲状腺刺激免疫球蛋白（TSI）水平

硫酰胺类的副作用

- 粒细胞缺乏症：为最主要毒性反应，少见发生率0.2%-0.5%。最常表现为发烧及口咽部感染。甲巯咪唑较丙硫氧嘧啶更常见，尤其在治疗剂量较大时。一般白细胞 $<3.0 \times 10^9/L$ 时，应考虑停用抗甲状腺药物，同时应用广谱抗生素，粒细胞集落刺激因子有助于白细胞的恢复。进一步治疗应选择其他疗法，如放射性 ^{131}I 治疗
- 药疹：多为轻型，2%-3%。可加用抗组胺药物或者改用其他类型的抗甲状腺药物
- 药物性肝炎：肝炎(propylthiouracil)，胆汁淤积性黄疸(methimazole)
- 其他：极少见，再生不良性贫血、血小板缺乏症、血管炎、关节炎、红斑性狼疮、低血糖(由于产生胰岛素抗体，methimazole)、味觉及嗅觉异常(methimazole)

β 受体阻断剂

- β 受体阻断剂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
- 有些具膜稳定(membrane stabilizing)作用的 β 受体阻断剂，如 propranolol 有少许抑制 T₄ 变成 T₃ 的作用，但由于不具此种作用的 atenolol 及 metoprolol 一样可有效改善症状，所以抑制 T₄ 变成 T₃ 在药理上并不是很重要
- 临床上 propranolol 是最常用的药物，由于在甲亢时，其代谢速度会加速，所需剂量可能要较大，一般建议一天使用 80-160mg，分 3-4 次给予

碘剂

- 作用机制：抑制甲状腺素的合成与抑制 T_4 分泌，使体内循环之甲状腺素减少
- 碘剂一天只需5-10mg就可达到效果，但目前的习惯剂量要高得多，复方碘溶液(一滴约含6mg碘)一般给予3-5滴，每天三次；饱和碘化钾溶液saturated solution of potassium iodide (SSKI，一滴约含50mg碘)，一般给予一滴，一天三次。
- 碘剂不能长期使用于甲亢的病人，因为使用大约二周后就会产生逃脱(escape)现象，使甲状腺素的合成与分泌无法抑制，导致大量的甲状腺素进入循环中，甲亢将更严重，因此服用时间应小于2周，且不可用于孕妇

碘剂

- 目前甲亢使用碘剂的机会并不是很多，主要有三种状况：
 - (1)手术前准备：手术前7-10天给予碘剂
 - (2)甲状腺危象(thyroid crisis)
 - (3)放射碘治疗后的辅助治疗。在放射碘治疗后约一周开始给予碘剂，在放射碘治疗效果出现前，可控制甲状腺机能亢进，但是要注意出现甲状腺低下症

放射碘治疗

- 原理：甲状腺是唯一的具有高选择性聚I-131功能的器官。I-131在口服后就聚集在甲状腺，I-131能够释放出 β （99%）及 γ 射线，对甲状腺产生破坏作用主要是 β 射线
- 适应症：
 - ①成人Graves甲亢伴甲状腺肿大II度以上
 - ②ATD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

放射碘治疗

- 治疗方法和剂量：
 - 根据触诊法以及甲状腺显像或超声测定进行估测
 - 可以用连续低剂量(2mCi)的方法；可以用一次固定剂量(5-10mCi)的方法；也可以根据甲状腺I-131的吸收比率来决定给予剂量
 - 固定给予5-10mCi的I-131是一个最简单的方法
 - 重复治疗至少要间隔6个月以上
 - 一次给15mCi，目的是一次就能治疗完毕，其后的甲状腺功能低下症当作是治疗的预期结果
- 放射性碘化物一般让病人口服，不需住院，除非服用剂量太大，否则病人不需隔离；若需隔离，只需8天，即碘的半衰期
- 禁忌：妊娠和哺乳期妇女

放射碘治疗

- 放射性碘化物（Radioactive Iodide; RAI）以安全、有效的方式破坏甲状腺组织，作用仅局限在甲状腺，不会破坏其他组织，藉此减少甲状腺素的合成与分泌，治疗反应常需2~3个月。
- 接受RAI后甲状腺会吸取此放射性碘，并加以浓缩，含有浓缩放射性碘的甲状腺滤泡细胞，由于碘的局部放射线作用，使甲状腺遭到破坏，故缺点为有一定比例的病人会造成甲状腺功能不足。
- 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）
- 男性患者则3~4个月后再经过精子产生的循环后才考虑生育

手术治疗

- 目前甲状腺机能亢进已很少需要手术治疗，手术治疗的适应症大概只有下面几项：
 - (1) 甲状腺显著肿大，特别是对邻近器官有压迫症状时
 - (2) 有合并甲状腺恶性肿瘤考虑时
 - (3) 病人有强烈意愿希望尽速解决甲状腺问题
 - (4) 病人对抗甲状腺药物过敏，而又急需控制甲状腺机能亢进或病人怀孕时

手术治疗

- 甲状腺机能亢进的手术治疗大概都是做次全甲状腺切除术(subtotal thyroidectomy)，在甲状腺两侧的后部大约留2-3克的甲状腺组织
- 次全甲状腺切除术的并发症并不常见，大约是1-2%，其中最重要的二项是永久性的副甲状腺功能低下症及返喉神经的伤害。有至少10%的病人在手术后会有甲状腺机能亢进复发，大约一半的复发在手术五年以后
- 术后出血是最严重的并发症，应警惕其在短时间内引起窒息的可能。一旦发生，需要立即进行止血术
- 手术后不少病人会有暂时性轻微的甲腺功能低下症，在第一年内发生永久性甲状腺功能低下症的机率约在5%左右，其后每年有1-2%的病人变成甲状腺功能低下症

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
- 甲亢和妊娠可相互影响，对妊娠的不利影响为早产、流产、妊娠高血压综合征及死胎等，而妊娠可加重甲亢患者的心血管负担
- 妊娠时，由于雌激素水平增高引起血中甲状腺激素结合球蛋白**TBG**也增高，故血清**T₃**、**T₄**也较正常增高，应测定不受**TBG**影响的游离**T₃**或**T₄**才能真实反映甲状腺功能状态，血清**TSH**在甲亢时也降低

甲亢伴妊娠

- 抗甲状腺药物是主要的治疗方式，propylthiouracil因较少穿透胎盘，是此时较佳的选择
- 怀孕前已使用低剂量methimazole或carbimazole控制的很好，不一定此时要改成propylthiouracil
- 在开始用药时因为希望尽快控制住甲状腺机能亢进，剂量上还是用一般的起始剂量(例如propylthiouracil 100mg tid)
- 当甲状腺功能开始降低时，即可慢慢减低剂量到最低，一般是希望游离甲状腺素（FT₄）能够维持在正常的上限，TSH在正常的下限，以免发生甲状腺功能减退和流产
- 因怀孕本身可能就可使Graves疾病的活性降低，所以大部份病人以低剂量的抗甲状腺药物就可以控制住(propylthiouracil 100~200mg/d)

甲亢伴妊娠

- 极少数病人用抗甲状腺药物控制不住或对其过敏，此时应考虑手术，在妊娠中期（第4~6个月）施行，术后患者每天宜补充口服左甲状腺素（L-T₄）以防流产
- 怀孕时放射碘治疗是绝对禁忌，碘剂也尽量不要使用
- Propranolol在必要时可使用，但其可增加子宫活动和延迟子宫颈扩张，还是以不使用为宜
- 抗甲状腺药物可穿透胎盘来抑制胎儿甲状腺，但一般低剂量下，胎儿甲状腺低下症很少发生。相反地，因Graves疾病会产生甲状腺刺激抗体(thyroid stimulating antibody)，其可穿过胎盘引起胎儿甲状腺机能亢进，此时可以观察到胎儿心搏加速或活动过度，这时可考虑增加抗甲状腺药物剂量，若此时母亲甲状腺功能已经正常，考虑再加上甲状腺素

护理措施

- 1.维持合适的营养及饮食摄取：提供高热量、高蛋白、高碳水化合物的饮食，以避免负氮平衡
- 2.减缓肠蠕动，预防腹泻
- 3.安排合适的活动，避免剧烈的活动
- 4.促进睡眠的充足及规律
- 5.提供疾病的相关信息
- 6.手术前护理：让病人服用抗甲状腺药物、碘剂，鼓励卧床休息，使病人在最佳的身心状况下接受手术
- 7.预防角膜受伤：抬高床头、戴太阳眼镜、使用生理食盐水纱布以协助眼睑闭合
- 8.减轻焦虑

护理措施

9.病人服药护理

- (1)丙硫氧嘧啶与甲巯咪唑：每天定时服药；若发生轻微的皮肤疹或瘙痒，可加上抗组织胺制剂使用；若突然发烧或喉痛，应即刻通知医师；定期监测体重与其他症状，切勿擅自增减药物剂量
- (2)饱和碘化钾溶液（SSKI或Lugol's溶液）：饭后服药，服药时水分要足够，可采用吸管服用药水，以免牙齿被染色，可混合果汁或牛奶
- (3)Propranolol：饭前服药；每日测量脉搏，当脉率少于平常或变不规则时，应通知医师；切勿擅自突然停药；定期测量体重，若有水肿应通知医师；若病人有糖尿病，应密切观察病人，以免发生低血糖症

护理措施

(4)放射性碘治疗（ ^{131}I ），注意事项：

- a.告诉病人与家属做 ^{131}I 治疗时全身所承受的放射线量，大约等于一次钡剂灌肠或静脉注射肾盂摄影的放射线
- b. ^{131}I 口服液无味、呈黄色，一次只给单一剂量
- c.给药前一晚病人必须空腹（禁食），给药前至少5天停药抗甲状腺药物
- d.给药后需观察2小时，以得知有无呕吐，一般无需住院，除非高剂量治疗才需住院隔离
- e.病人身上的放射线量很少，但在治疗后最初24小时内仍应避免与婴儿、幼儿、孕妇做密切的身体接触（如拥抱）
- f.治疗后2~3天，病人每天摄液至少得达2,000~3,000c.c.；每天冲洗家中厕所（马桶）数次，以降低家人暴露在放射线
- g.颈部压痛是一副作用，应通知医师

(5)服药期间要监控血中甲状腺素、血小板及白细胞数值

Comment & 问题讨论

- 张益钦 药师：
- 放射性碘治疗的患者是否需要隔离？
- 吴翠珠 药师：
- 放射性碘化物一般让病人口服，不需住院，除非服用剂量太大，否则病人不需隔离；若需隔离，只需8天，即碘的半衰期。

参考文献

- 1. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al, “Management of Thyroid Dysfunction During Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,” J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8):2543-65. [PubMed 22869843]
- 2. Mandel SJ and Cooper DS, “The Use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation,” J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(6):2354-9. [PubMed 11397822]
- 3. 《实用内科学》,陈灏珠主编,人民卫生出版社,P1215-1224



谢谢！