

• 指南与共识 •

中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南

中华医学会内分泌学分会

中国医师协会内分泌代谢科医师分会

中华医学会核医学分会

中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组

中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会

通信作者:单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科,沈阳 110001),

Email:cmushanzhongyan@163.com

【提要】 甲状腺功能亢进症(甲亢)是内分泌系统的常见病,为了规范中国甲亢临床诊治,5 个学会联合制定了本指南。指南结合该领域的科学证据及临床医生的经验,制定了 107 条推荐意见,内容涵盖了甲状腺毒症病因的鉴别、Graves 病诊断和治疗方案的选择、对特殊人群的甲亢例如青少年甲亢、妊娠期甲亢、老年甲亢的个性化管理、甲亢特殊类型如 Graves 眼病、亚临床甲亢、甲状腺危象、药源性甲亢等临床诊治,指南适用于从事临床工作的内科、外科、核医学科、全科医学等科室的医生。

本指南与《中华内分泌代谢杂志》同步发表

【关键词】 甲状腺功能亢进症;甲状腺毒症;指南;诊治

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20220624-00404

Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis

Chinese Society of Endocrinology; Chinese Endocrinologist Association; Chinese Society of Nuclear Medicine; Thyroid and Metabolism Surgery Group, Chinese Society of Surgery; Committee of Thyroid Surgeons, Chinese Medical Association

Corresponding author: Shan Zhongyan (Department of Endocrinology and Metabolism, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China), Email: cmushanzhongyan@163.com

【Summary】 Hyperthyroidism is a common endocrine disorder. To standardize the clinical diagnosis and treatment of hyperthyroidism in China, five societies jointly published this guideline. Based on scientific evidence and expert expertise in this area, the guideline has formulated 107 recommendations, covering the identification of the etiology of thyrotoxicosis, diagnosis and treatment options of Graves' disease, individualized management of hyperthyroidism in special populations such as adolescent hyperthyroidism, pregnancy hyperthyroidism and elderly hyperthyroidism, and the clinical diagnosis and treatment of special types of hyperthyroidism such as Graves' ophthalmopathy, subclinical hyperthyroidism, thyroid storm and drug-induced hyperthyroidism. The guideline is suitable for doctors engaged in clinical work in internal medicine, surgery, nuclear medicine, general practice and other departments.

This guideline is published with 《Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism》simultaneously.

【Keywords】 Hyperthyroidism; Thyrotoxicosis; Guideline; Diagnosis and management

10.3760/cma.j.cn311282-20220624-00404

英文缩略语

英文缩写	中文全称	英文全称
AACE	美国临床内分泌医师协会	American Association of Clinical Endocrinologists
AAV	抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎	ANCA Associated Vasculitis
ANCA	抗中性粒细胞胞浆抗体	Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies
ATA	美国甲状腺学会	American Thyroid Association
ATDs	抗甲状腺药物	Antithyroid Drugs
CAS	临床活动性评分	Clinical Activity Score
CGA	老年综合评估	Comprehensive Geriatric Assessment
CRO	医生报告结局	Clinician-Reported Outcome
DON	甲状腺相关眼病视神经病变	Dysthyroid Optic Neuropathy
EBSLN	喉上神经外支	External Branch of Superior Laryngeal Nerve
ECT	发射型计算机断层显像	Emission Computed Tomography
EGO	甲状腺功能正常性 Graves 眼病	Euthyroid Graves' Ophthalmopathy
FT ₃	游离三碘甲状腺原氨酸	Free Triiodothyronine
FT ₄	游离甲状腺素	Free Thyroxine
GD	格雷夫斯病	Graves' Disease
GO	Graves 眼病	Graves' Ophthalmopathy
GTD	妊娠滋养细胞疾病	Gestational Trophoblastic Disease
GTT	妊娠期一过性甲状腺毒症	Gestational Transient Thyrotoxicosis
hCG	人绒毛膜促性腺激素	Human Chorionic Gonadotropin
HPT	下丘脑-垂体-甲状腺轴	Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis
HT	桥本甲状腺炎	Hashimoto's Thyroiditis
ICIs	免疫检查点抑制剂	Immune Checkpoint Inhibitors
irAE	免疫相关不良反应	Immune-Related Adverse Events
LT ₄	左甲状腺素	Levothyroxine
MMI	甲硫咪唑	Methimazole
MTX	甲氨蝶呤	Methotrexate
NIS	钠碘转运体	Sodium-Iodide Symporter
NSAIDs	非甾体抗炎药	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
PPT	产后甲状腺炎	Postpartum Thyroiditis
PRO	患者报告结局	Patient-Reported Outcome
PSV	收缩期峰血流速度	Peak Systolic Velocity
PTH	甲状旁腺激素	Parathyroid Hormone
PTU	丙硫氧嘧啶	Propylthiouracil
QoL	生活质量评分	Quality of Life
RAIU	甲状腺 ¹³¹ I 摄取率	Radioactive Iodine Uptake
RLN	喉返神经	Recurrent Laryngeal Nerve
RTX	利妥昔单抗	Rituximab
rT ₃	反 T ₃	Reverse Triiodothyronine
RTH	甲状腺激素抵抗	Resistance to Thyroid Hormone
SH	亚临床甲状腺功能亢进症	Subclinical Hyperthyroidism
SSTR	生长抑素受体	Somatostatin Receptor
T ₃	三碘甲状腺原氨酸	Triiodothyronine
T ₄	甲状腺素	Thyroxine
TA	毒性甲状腺腺瘤	Toxic Thyroid Adenoma
TAO	甲状腺相关眼病	Thyroid-Associated Ophthalmopathy
TBG	甲状腺素结合球蛋白	Thyroxine-Binding Globulin
Tg	甲状腺球蛋白	Thyroglobulin
TgAb	甲状腺球蛋白抗体	Thyroglobulin Antibody
TKI	酪氨酸激酶抑制剂	Tyrosine Kinase Inhibitor
TMNG	毒性多结节性甲状腺肿	Toxic Multinodular Goiter
TPE	血浆置换治疗	Therapeutic Plasma Exchange
TPO	甲状腺过氧化物酶	Thyroid Peroxidase
TPOAb	甲状腺过氧化物酶抗体	Thyroid Peroxidase Antibody
TRAb	TSH 受体抗体	TSH Receptor Antibody
TBAbs	TSH 受体阻断性抗体	TSH Receptor Blocking Antibodies
TRH	促甲状腺激素释放激素	Thyrotropin Releasing Hormone
TSAb	TSH 受体刺激性抗体	TSH Stimulating Antibodies
TSH	促甲状腺激素	Thyroid Stimulating Hormone
TSHR	TSH 受体	Thyroid Stimulating Hormone Receptor

英文缩写	中文全称	英文全称
TT ₃	总三碘甲状腺原氨酸	Total Triiodothyronine
TT ₄	总甲状腺素	Total Thyroxine
TTR	甲状腺素转运蛋白	Transthyretin
VFD	声带功能障碍	Vocal Fold Dysfunction
TSHoma	分泌 TSH 的垂体腺瘤	TSH-Secreting Pituitary Adenoma

推荐一览

排序	推荐	内容	推荐等级	证据等级
1	推荐 3-1	FT ₄ 和 FT ₃ 是诊断甲状腺毒症的主要指标,需注意某些因素对检测结果的潜在影响	强推荐	中等质量证据
2	推荐 3-2	在下丘脑-垂体-甲状腺轴调节功能完整的情况下,应利用第三代免疫测定方法检测血清 TSH 作为甲状腺毒症诊断中最敏感的初始筛查指标	强推荐	高质量证据
3	推荐 3-3	第三代测定的 TRAb,可以用于甲状腺毒症的病因鉴别和 GD 甲亢的诊断	强推荐	中等质量证据
4	推荐 3-4	如果临床表现和 TRAb 检测结果不能明确甲状腺毒症的病因,可通过 RAIU 和(或)甲状腺 ECT 显像辅助诊断(妊娠期及哺乳期除外)	强推荐	中等质量证据
5	推荐 3-5	超声检查是鉴别甲状腺毒症病因的重要影像学手段	强推荐	高质量证据
6	推荐 3-6	甲亢患者如果存在 GD 特征性临床表现,能够诊断 GD;依据患者临床表现不能确定病因时,首选第三代 TRAb 检测;TRAb 阴性或低滴度阳性时,可行甲状腺 ECT 显像或超声检测甲状腺内动脉 PSV,辅助诊断 GD	强推荐	中等质量证据
7	推荐 4-1	应在有全身失代偿症状的严重甲状腺毒症患者中考虑甲状腺危象,BWPS 评分 ≥ 45 考虑存在甲状腺危象,需要积极治疗。对于 BWPS 评分在 25~44 之间的患者,应基于临床判断是否采用积极治疗	强推荐	中等质量证据
8	推荐 4-2	甲状腺危象患者应给予积极综合治疗,包括 ATDs、 β -受体阻滞剂、无机碘化物、糖皮质激素、营养支持、针对诱因治疗以及呼吸心脏监测等	强推荐	低质量证据
9	推荐 5-1	所有有症状的甲亢患者,尤其老年患者,静息心率超过 90 次/min 或合并心血管疾病的甲亢患者,均可使用 β -受体阻滞剂	强推荐	中等质量证据
10	推荐 5-2	MMI 和 PTU 均为 GD 的主要治疗药物。采用 ATDs 治疗时一般首选 MMI,以下情况可考虑优先使用 PTU:妊娠早期;治疗甲状腺危象时;对 MMI 反应差又不愿意接受 ¹³¹ I 和手术治疗者	强推荐	中等质量证据
11	推荐 5-3	根据甲亢严重程度确定 ATDs 起始剂量,当 FT ₃ 、FT ₄ 接近或达到正常范围时进入 ATDs 减量期,当 TSH、FT ₃ 、FT ₄ 正常时进入 ATDs 维持量期。ATDs 剂量调整要个体化	强推荐	低质量证据
12	推荐 5-4	ATDs 治疗疗程一般为 18~24 个月,持续低剂量 MMI 治疗能够提高甲亢缓解率。高滴度 TRAb 者建议适当延长疗程。疗程足够、TRAb 阴性、小剂量 ATDs 维持 TSH 正常,常为停药的指征,预示缓解可能性大	强推荐	低质量证据
13	推荐 5-5	不建议在 ATDs 治疗过程中常规加用甲状腺激素制剂(干甲状腺片或 LT ₄),但某些病例两药可以联用以保持甲状腺功能正常	弱推荐	低质量证据
14	推荐 5-6	轻微的皮肤不良反应可以在不停用 ATDs 的情况下同时进行抗组胺治疗。出现严重的过敏反应时,不推荐换用另一种 ATDs,而应采用 ¹³¹ I 或手术治疗等其他方案	强推荐	低质量证据
15	推荐 5-7	所有服用 ATDs 的患者出现发热、咽痛、口腔溃疡或其他感染的早期征象时,应立即停用 ATDs 并检测血白细胞计数和分类	强推荐	低质量证据
16	推荐 5-8	ATDs 服用前后均应进行血白细胞计数和分类的监测,尤其治疗的前 3 个月之内	弱推荐	低质量证据
17	推荐 5-9	服用 ATDs 的患者出现瘙痒性皮疹、黄疸、大便颜色变浅或深色尿、关节痛、腹痛或腹胀、厌食、恶心或乏力,应立即检测肝功能	强推荐	低质量证据
18	推荐 5-10	服用 ATDs 的患者应在治疗前后监测肝功能,尤其治疗的前 6 个月	弱推荐	低质量证据
19	推荐 6-1	¹³¹ I 是成人 GD 的主要治疗方法之一,治疗的目的是消除甲亢状态,可以甲状腺功能正常或发生甲减	强推荐	中等质量证据
20	推荐 6-2	妊娠期和哺乳期患者禁用 ¹³¹ I 治疗	强推荐	低质量证据
21	推荐 6-3	¹³¹ I 治疗前 1~2 周内应避免进食富碘食物和药物	弱推荐	低质量证据
22	推荐 6-4	重症 GD 患者 ¹³¹ I 治疗 3~7 d 后可服用 ATDs,以预防或缓解临床症状加重	强推荐	低质量证据
23	推荐 6-5	¹³¹ I 治疗后 1~3 个月复查,如病情较重时,应根据需要密切随诊	强推荐	低质量证据
24	推荐 6-6	¹³¹ I 治疗 3 个月后无明显缓解或治疗无效,或 6 个月后未完全缓解的 GD 患者,可再次行 ¹³¹ I 治疗	弱推荐	低质量证据
25	推荐 6-7	GD 的自然转归或 ¹³¹ I 治疗后转归均可致甲减的发生	强推荐	中等质量证据
26	推荐 6-8	行 ¹³¹ I 治疗的 GD 患者应遵循辐射安全注意事项。 ¹³¹ I 治疗后的女性患者,应采取避孕措施至少 6 个月,待甲状腺激素水平正常后再考虑妊娠	强推荐	低质量证据
27	推荐 7-1	GD 甲亢患者手术治疗须严格把握适应证和禁忌证	强推荐	低质量证据
28	推荐 7-2	GD 患者应在术前服用 ATDs(ATDs 过敏或不能耐受者除外),使甲状腺功能正常后再行手术治疗	强推荐	低质量证据
29	推荐 7-3	完善的术前准备如控制心率、补钙和维生素 D ₃ 等是保证手术顺利进行和预防术后并发症的重要措施	强推荐	低质量证据
30	推荐 7-4	GD 患者 ATDs 不耐受或需短时间内接受手术时,可联合碘剂、 β -受体阻滞剂、地塞米松进行术前准备	弱推荐	低质量证据
31	推荐 7-5	GD 的手术方式首选全甲状腺或近全甲状腺切除术。GD 患者的手术治疗应由具有丰富手术经验的外科医师实施	强推荐	中等质量证据
32	推荐 7-6	充分的术前准备和轻柔的手术操作是预防甲状腺危象的关键。早期诊断和综合治疗对改善预后具有重要作用	强推荐	中等质量证据

排序	推荐	内容	推荐等级	证据等级
33	推荐 7-7	甲亢患者术前、术后常规口服补充钙剂和维生素 D ₃ ,并根据术后患者临床症状和血清钙、PTH 结果制定具体治疗方案	弱推荐	低质量证据
34	推荐 7-8	甲亢患者术后出血概率高于一般甲状腺手术,术中应精细操作,合理使用能量器械,妥善止血,一旦发生术后出血,应立即积极处理	强推荐	中等质量证据
35	推荐 7-9	GD 是导致术中喉返神经损伤的高危因素,所有 GD 患者术前均应进行声音和声带评估;术中应常规识别并保护喉返神经	强推荐	低质量证据
36	推荐 7-10	甲状腺切除术后,对于已知或疑似 VFD 患者,尤其对声音特别关注的患者,应进行喉镜检查,由耳鼻喉科医生进行早期评估和治疗	强推荐	中等质量证据
37	推荐 8-1	¹³¹ I 可用于治疗具有自主摄取功能并伴有甲亢的良性甲状腺结节	强推荐	高质量证据
38	推荐 8-2	TMNG 和 TA 甲亢 ¹³¹ I 治疗前宜使用 β-受体阻滞剂治疗,不建议预先使用 ATDs 治疗	弱推荐	低质量证据
39	推荐 8-3	TMNG 和 TA 甲亢患者在接受 ¹³¹ I 治疗 6 个月后如甲亢仍未缓解、结节缩小不明显或无变化,或 ¹³¹ I 治疗后 3 个月疗效仍不明显时,应该选手术治疗,如患者拒绝手术,可考虑再次 ¹³¹ I 治疗	强推荐	中等质量证据
40	推荐 8-4	手术治疗 TMNG 和 TA 前使用 ATDs 联合或不联合 β-受体阻滞剂治疗甲亢,术前不推荐服用碘剂	强推荐	低质量证据
41	推荐 8-5	TMNG 应首选全甲状腺或近全甲状腺切除术,其次为双侧甲状腺次全切除术或一侧腺叶切除+对侧次全切除术,并由经验丰富的外科医生完成	强推荐	中等质量证据
42	推荐 8-6	对于孤立性 TA,首选同侧腺叶切除术,如果 TA 位于峡部,可选峡部切除术	强推荐	中等质量证据
43	推荐 8-7	TMNG 或 TA 的长期 MMI 治疗可用于一些老年患者或伴发其他疾病预期寿命有限的患者,还可用于主动要求这种治疗的患者	弱推荐	中等质量证据
44	推荐 9-1	SH 患者进行心电图、心脏超声和骨密度评估	强推荐	高质量证据
45	推荐 9-2	TSH 持续性<0.1 mU/L,或年龄≥65 岁,或有合并症(心脏病高危因素、心脏病患者、骨质疏松症、未接受雌激素或二磷酸盐的绝经妇女)及有甲亢症状的 SH 个体都应接受治疗	强推荐	高质量证据
46	推荐 9-3	对于年龄<65 岁,无心血管疾病、骨质疏松等合并症,TSH 水平在 0.1 mU/L 至参考范围下限之间,且无甲亢相关症状的 SH 患者应暂时观察和随访	强推荐	中等质量证据
47	推荐 9-4	对于合并高代谢症候群的 SH 患者,可使用 β-受体阻滞剂。如明确需要治疗,其治疗原则应基于病因且遵循临床甲亢相同的治疗原则	强推荐	中等质量证据
48	推荐 10-1	β-受体阻滞剂用于有甲亢症状的儿童和青少年,特别是心率超过 100 次/min 的患者	强推荐	低质量证据
49	推荐 10-2	ATDs 治疗是初诊儿童和青少年 GD 患者一线治疗,药物首选 MMI	强推荐	中等质量证据
50	推荐 10-3	建议以书面形式向患者或监护人提供 ATDs 不良反应的相关信息,在开始 ATDs 治疗前评估血常规和肝功能,并在用药后密切监测不良反应,及时处理	强推荐	中等质量证据
51	推荐 10-4	儿童和青少年 GD 患者,ATDs 治疗后如出现严重不良反应、复发或不能坚持药物治疗,建议改用 ¹³¹ I 或甲状腺全切除术治疗,不建议更换其他 ATDs	强推荐	低质量证据
52	推荐 10-5	儿童和青少年 GD 患者如果在 1~2 年的 MMI 治疗后仍未缓解、或接受长程 ATDs 治疗的青少年患者,需 6~12 个月评估病情情况,重新考量适合的治疗方式	强推荐	低质量证据
53	推荐 10-6	儿童和青少年应避免使用生物制剂类的免疫调节剂	强推荐	中等质量证据
54	推荐 10-7	儿童和青少年 GD 患者须严格掌握手术适应证,术前应使用 MMI 使甲状腺功能恢复正常,同时术前应服用碘制剂	强推荐	低质量证据
55	推荐 10-8	儿童 GD 的手术方式选择全甲状腺或近全甲状腺切除术,术后须终身行 LT ₄ 替代治疗	强推荐	中等质量证据
56	推荐 10-9	对于 5 岁以上的儿童和青少年 GD 甲亢患者, ¹³¹ I 治疗是安全有效的治疗方法。对 ATDs 治疗无效或有严重不良反应以及有手术禁忌证或不宜手术的儿童和青少年 GD 患者可应用 ¹³¹ I 治疗。但是 5 岁以内的儿童 GD 患者应避免应用 ¹³¹ I 治疗	弱推荐	低质量证据
57	推荐 11-1	诊断妊娠期甲状腺毒症,要应用妊娠期特异性甲状腺功能指标的参考范围	强推荐	中等质量证据
58	推荐 11-2	GD 妇女应在甲状腺功能正常、病情平稳后再妊娠,以减少不良妊娠结局	强推荐	低质量证据
59	推荐 11-3	GTT 与妊娠早期 hCG 产生过多有关,不主张给予 ATDs 治疗	强推荐	低质量证据
60	推荐 11-4	妊娠早期首选 PTU 治疗。妊娠期原则上不采用手术治疗甲亢,若病情需要,甲状腺切除术最佳时机为妊娠中期。不推荐 LT ₄ 与 ATDs 联合用药	强推荐	中等质量证据
61	推荐 11-5	妊娠中晚期若需继续 ATDs 治疗者,继续应用 PTU 还是转换成 MMI 无明确推荐	无推荐	低质量证据
62	推荐 11-6	妊娠期间甲状腺功能控制目标是应用最小有效剂量的 ATDs,使 FT ₄ 接近或轻度高于参考范围上限。妊娠早期每 1~2 周监测 1 次甲状腺功能,中晚期每 2~4 周监测 1 次,达到目标值后每 4~6 周监测 1 次	强推荐	中等质量证据
63	推荐 11-7	GD 妇女哺乳期如需 ATDs 治疗,需权衡利弊,且应在哺乳后服药	弱推荐	低质量证据
64	推荐 11-8	既往应用 ¹³¹ I 治疗或手术切除治疗、目前未治疗或正在应用 ATDs 治疗的 GD 妇女在妊娠早期应检测 TRAb	强推荐	中等质量证据
65	推荐 11-9	若妊娠早期 TRAb 阴性,妊娠中晚期不需要再次检测	弱推荐	中等质量证据
66	推荐 11-10	若妊娠早期 TRAb 升高,建议妊娠 18~22 周时再次复查	强推荐	中等质量证据
67	推荐 11-11	若妊娠 18~22 周时 TRAb 升高或开始应用 ATDs 治疗,在妊娠晚期需再次检测 TRAb,以评估胎儿和新生儿监测的必要性	强推荐	中等质量证据
68	推荐 11-12	PPT 在产后 1 年内发病,典型病例临床上经历甲状腺毒症期、甲减期及恢复期 3 个阶段,不典型病例仅表现为甲状腺毒症期或甲减期。PPT 的甲状腺毒症期需要与产后发生的 GD 相鉴别	强推荐	低质量证据
69	推荐 11-13	PPT 的甲状腺毒症期不主张给予 ATDs 治疗,可给予小剂量 β-受体阻滞剂对症治疗。甲减期可给予 LT ₄ 治疗,4~8 周随访 1 次,至甲状腺功能恢复正常	强推荐	低质量证据
70	推荐 12-1	无年龄特异性参考范围时,建议采用成人参考范围诊断老年甲亢	强推荐	中等质量证据
71	推荐 12-2	建议采取 CGA 方法对老年甲亢患者进行全面评估,指导治疗,预估疾病风险和预后	弱推荐	低质量证据

排序	推荐	内容	推荐等级	证据等级
72	推荐 12-3	病情较轻且无心脏并发症的老年 GD 甲亢患者,首选 ATDs 治疗;生存期短或不适合行 ¹³¹ I 或手术治疗的 TMNG 和 TA 者,可选择 ATDs 长期维持治疗	弱推荐	低质量证据
73	推荐 12-4	伴有心房颤动、快速型心律失常、心力衰竭等心脏病的老年 GD 甲亢、TMNG 和 TA,首选 ¹³¹ I 治疗	弱推荐	低质量证据
74	推荐 12-5	巨大甲状腺肿有压迫症状、怀疑合并恶性结节或合并原发性甲状旁腺功能亢进症时,应选择手术治疗	弱推荐	低质量证据
75	推荐 12-6	¹³¹ I 治疗是老年 GD 甲亢的一线治疗方法	强推荐	中等质量证据
76	推荐 12-7	老年 GD 患者在 ¹³¹ I 治疗前应强调多学科合作,对伴有的严重基础疾病和并发症予以规范治疗。如无禁忌证,老年 GD ¹³¹ I 治疗后宜继续予以 β-受体阻滞剂,或在 ¹³¹ I 治疗 3~7 d 后应用 ATDs 治疗	强推荐	低质量证据
77	推荐 12-8	老年 GD 患者手术须严格掌握手术适应证,并进行妥善的围手术期支持治疗。应由有经验的医生实施全甲状腺或近全甲状腺切除术,术后须终身 LT ₄ 替代治疗	强推荐	低质量证据
78	推荐 12-9	老年 SH 患者存在心脏病高危因素、心脏病、骨质疏松症风险时要同时积极治疗	弱推荐	低质量证据
79	推荐 13-1	通过相关临床症状、体征和辅助检查,并排除其他眼科疾病,做出 GO 诊断,并完成临床活动度和严重程度的评估	强推荐	中等质量证据
80	推荐 13-2	所有 GO 患者应尽快恢复并维持甲状腺功能正常,均需戒烟	强推荐	高质量证据
81	推荐 13-3	有 GO 危险因素(吸烟、重度或不稳定甲亢、高滴度血清 TRAb)、病情进展或新发 GO 患者,如行 ¹³¹ I 治疗,应给予短期口服泼尼松或泼尼松龙	强推荐	高质量证据
82	推荐 13-4	轻度非活动性 GO,根据患者的偏好可选择 ATDs、手术治疗或 ¹³¹ I 治疗	强推荐	低质量证据
83	推荐 13-5	轻度活动性 GO,首选 ATDs 或手术治疗,如果选择 ¹³¹ I 治疗,则应使用糖皮质激素预防 GO 进展	强推荐	中等质量证据
84	推荐 13-6	中重度且长期非活动性 GO,根据患者的偏好可选择 ATDs、 ¹³¹ I 或手术治疗,但如果选择 ¹³¹ I 治疗并且存在危险因素(吸烟、高滴度 TRAb)则应考虑糖皮质激素预防 GO 活动	强推荐	低质量证据
85	推荐 13-7	中重度且活动性 GO 或 GO 危及视力时,甲亢应该使用 ATDs 治疗,必要时也可采用手术治疗,不建议应用 ¹³¹ I 治疗	强推荐	中等质量证据
86	推荐 13-8	威胁视力 GO,使用 ATDs 治疗甲亢	强推荐	中等质量证据
87	推荐 13-9	所有 GO 患者在病程中都应该局部使用人工泪液,角膜暴露的患者注意保护角膜,非活动性 GO 可以选择康复手术治疗	强推荐	低质量证据
88	推荐 13-10	轻度活动性 GO 可以在控制危险因素前提下随访观察和(或)局部治疗,或给予 6 个月的补硒治疗	强推荐	中等质量证据
89	推荐 13-11	中重度活动性 GO 的一线疗法包括单纯甲泼尼龙静脉注射或甲泼尼龙静脉注射联合麦考酚钠(或吗替麦考酚酯)	强推荐	中等质量证据
90	推荐 13-12	如果对初始一线治疗反应较差,GO 仍然是中重度活动性,再次评估后,可以第二次激素冲击治疗,选择剂量 7.5 g 方案,每周最大累积剂量为 8 g;或者选择激素联合免疫抑制剂(环孢素或硫唑嘌呤或甲氨蝶呤)治疗	强推荐	中等质量证据
91	推荐 13-13	眼眶放疗是治疗中重度活动性 GO 有效的二线疗法	强推荐	中等质量证据
92	推荐 13-14	如果对糖皮质激素治疗反应较差,GO 仍然是中重度活动性,可考虑应用替妥木单抗、利妥昔单抗或托珠单抗等	强推荐	中等质量证据
93	推荐 13-15	DON 应立即给予大剂量甲泼尼龙单次静脉输注(每天 0.5~1 g,连续 3 d 或第 1 周内隔天 1 次),1~2 周内如无反应或反应差应紧急行眶内减压术。眼球半脱位应尽早行眶内减压术	强推荐	中等质量证据
94	推荐 13-16	严重的角膜暴露应紧急进行医学治疗或采取逐步增加侵入性手术的方式,以避免进展为角膜破裂;后者应立即手术治疗	弱推荐	低质量证据
95	推荐 13-17	严重暴露性角膜病变的 GO 患者、静脉输注糖皮质激素治疗无效的 DON 患者,需要进行减压手术;GO 患者在病情稳定时,可进行眼科手术康复治疗	强推荐	低质量证据
96	推荐 14-1	破坏性甲状腺炎引起的甲状腺毒症可使用 β-受体阻滞剂控制症状,不建议应用 ATDs	强推荐	高质量证据
97	推荐 14-2	亚急性甲状腺炎轻症患者可以使用 NSAIDs 治疗,如治疗效果不佳者,可以使用糖皮质激素	强推荐	中等质量证据
98	推荐 14-3	分泌 TSH 的垂体腺瘤应与甲状腺激素抵抗鉴别	强推荐	中等质量证据
99	推荐 14-4	手术是分泌 TSH 的垂体腺瘤一线治疗,应由经验丰富的外科医生进行。术前准备以及术后未缓解患者的药物治疗均首选生长抑素类似物	强推荐	低质量证据
100	推荐 14-5	卵巢甲状腺肿患者在甲状腺功能正常后首选手术治疗	强推荐	低质量证据
101	推荐 15-1	对于高危人群,建议在碘暴露后 3~4 周测定甲状腺功能以评估有无碘源性甲状腺毒症,可单用 β-受体阻滞剂或联合应用 ATDs 治疗	强推荐	低质量证据
102	推荐 15-2	高危人群在行碘造影剂前检测基线甲状腺功能	弱推荐	低质量证据
103	推荐 15-3	不推荐行碘造影剂前常规预防性 ATDs 治疗	强推荐	低质量证据
104	推荐 15-4	胺碘酮所致甲状腺毒症 1 型可应用 ATDs 治疗;2 型应用糖皮质激素治疗;联合治疗用于分型未明确或单一药物治疗效果不佳的患者	强推荐	低质量证据
105	推荐 15-5	ICIs 首次治疗前及每个治疗周期开始前(2~3 周)监测甲状腺功能变化,至少持续 5~6 个治疗周期。有基础甲状腺疾病者根据需要增加监测频率	强推荐	低质量证据
106	推荐 15-6	ICIs 相关甲状腺毒症的治疗应结合症状的严重程度、病因及 irAEs 等级,以决定能否继续使用 ICIs 以及是否给予干预药物	强推荐	低质量证据
107	推荐 15-7	使用 TKI、干扰素-α、白细胞介素 2 和锂剂治疗前后应从临床和生化的角度监测是否出现甲状腺功能障碍。出现甲状腺毒症的患者应明确病因、根据病因进行针对性治疗	强推荐	低质量证据

第 1 部分 背景

甲状腺毒症包括一组临床疾病,根据是否有甲状腺功能亢进症(甲亢),分为甲亢性甲状腺毒症和非甲亢性甲状腺毒症。甲亢所致的甲状腺毒症是由于甲状腺激素过度合成和分泌。弥漫性毒性甲状腺肿(Graves' disease, GD)是甲亢最常见的原因^[1]。非甲亢所致的甲状腺毒症包括甲状腺破坏和外源甲状腺激素摄入过多,甲状腺合成激素的能力并未增强。

甲状腺激素几乎影响人体的所有组织细胞。未经治疗的甲亢甚至亚临床甲亢可导致心房颤动、卒中和其他心血管事件以及骨质疏松症和骨折的发生风险增加^[2-5]。在一些特殊人群如妊娠妇女、老年人群,不仅甲亢的诊断有其特殊性,治疗的适应证及治疗方法的选择也有所不同^[6-7]。

甲亢是内分泌系统的常见病,其患病率受到年龄、性别、种族、甲状腺功能检测指标、检测方法、诊断标准、碘营养状态等因素的影响。来自全国 31 省 78 470 名受试者的调查显示,临床甲亢患病率 0.78%、亚临床甲亢 0.44%,GD 患病率 0.53%。临床甲亢和 GD 多见于女性,患病高峰在 30~60 岁,60 岁后患病率显著降低^[8]。GD 发病率(15~30)/10 万人年^[9]。碘营养对甲亢的影响与基础碘营养状态以及碘补充有关。在既往碘缺乏地区补碘后的 1~3 年,甲亢发病率明显增加。碘缺乏越严重,强化补碘量越大,甲亢发病率增加的倾向越明显^[10]。在长期补碘地区,碘过量和碘缺乏均与甲亢患病率增加有关^[8]。甲状腺功能正常、仅甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性的人群在 6 年内发展为甲亢的风险比 TPOAb 阴性者高两倍^[11],而碘过量会增加上述人群 TSH 降低的危险^[12]。应激状态与甲亢的发病密切相关,避免应激可有效减少疾病的复发^[13]。

面对众多的甲亢患者以及甲亢导致的危害,临床亟需对甲亢进行规范化管理。2007 年,我国内分泌专家联合核医学专家制定了首部《中国甲状腺疾病诊治指南》^[14],其中包括有关甲亢诊治的推荐意见。这部甲状腺疾病诊治综合性指南,在全国得到了广泛的推广,对指导临床医生规范化诊疗甲状腺疾病发挥了积极的推动作用。自指南发表之后的 15 年间,甲状腺毒症和 GD 的诊断和治疗领域进展迅速,发表了大量的流行病学、临床和基础研究的文章,为国际甲亢相关指南的不断更新提供了循证医学证据。2016 年美国甲状腺学会(ATA)修订了 2011 年 ATA 和美国临床内分泌医师协会(AACE)联合制定的甲亢指南,相继又有很多国家的学会制定了甲亢相关的指南^[15]。

鉴于此,中华医学会内分泌学分会联合中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会核医学分会、中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组、中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会共 5 个学会决定共同修订我国 2007 年甲亢指南,并组建了撰写专家工作组。工作组的专家列出临床需要解决的问题,按照章节进行分工,然后查阅文献,基于循证医学的方法,结合专家经验对指南进行了修订。修订工作历时 1 年余,进行了 4 次线上讨论,每次讨论后均将修改稿递交工作组再次审阅,最后形成指南审阅稿。审阅稿分别发给 5 个学会的审阅专家进行审阅,根据专家意见修改后定稿。第二版甲亢指南借鉴了 2016 年 ATA 甲亢和其他甲状腺毒症诊治指南的撰写模式,以问答的方式解释临床问题,最后做出推荐,并按照 GRADE 分级标准给出推荐强度等级和证据质量分级(表 1)^[1]。

表 1 GRADE 分级标准

评定分级类型	分级定义
推荐的强度	强烈推荐(支持或反对) 在通常情况下适用于大部分患者 获益明显超过风险或负担(反之亦然)
	弱推荐(支持或反对) 因患者情况和观念有所差异 获益与风险或负担的关系较为平衡或不确定
	无推荐(支持或反对的证据不足)
证据的质量	高质量 偏倚风险低的证据,如通过高质量的随机试验 获得一致的结果,可直接应用于推荐
	中等质量 研究方法存在缺陷,结果不一致或间接的证据
	低质量 病例分析或非系统的临床观察,不充分的证据

修订后的第二版《中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症的诊治指南》结合了该领域的科学证据及临床医生的经验,突出了实用性和先进性,适用于从事临床工作的内科、外科、核医学科、全科医学等科室的医生,为临床鉴别甲状腺毒症的原因,制定合理的甲状腺毒症管理方案提供了最新的指导建议。需要注意的是甲状腺毒症的病因复杂,指南并非能代替医生的临床判断,更不能替代患者自己的选择。希望本指南能够被更多的临床医生理解和掌握,在临床中合理应用,让更多的患者从中受益。

第 2 部分 甲状腺毒症的病因和临床表现

一、甲状腺毒症与甲状腺功能亢进症

甲状腺毒症指各种原因导致的循环中甲状腺激素过量,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一系列临床综合征。甲亢是甲状腺毒症的病因之一,是甲状腺自主持续性合

成和分泌甲状腺激素增多而引起的甲状腺毒症。不同病因引起的甲状腺毒症患者临床表现相似,但治疗方案和预后不同,在临床上需要仔细鉴别甲状腺毒症的病因。

二、甲状腺毒症的病因

甲状腺毒症可分为甲亢和非甲亢两大类。甲亢最常见的病因是 GD,非甲亢主要包括亚急性甲状腺炎等。甲状腺毒症病因详见表 2。

表 2 甲状腺毒症病因

甲状腺功能亢进症
弥漫性毒性甲状腺肿 (GD)
毒性多结节性甲状腺肿 (TMNG)
毒性甲状腺腺瘤 (TA)
碘致甲亢
自身免疫性新生儿甲亢
家族性非自身免疫性甲亢
散发性非自身免疫性甲亢
功能性甲状腺癌转移
分泌 TSH 的垂体腺瘤
甲状腺激素抵抗 (T_3 受体 β 突变)
人绒毛膜促性腺激素相关性甲亢
妊娠一过性甲状腺毒症
妊娠滋养细胞肿瘤:葡萄胎、绒毛膜癌
卵巢甲状腺肿
非甲状腺功能亢进症
亚急性甲状腺炎
桥本甲状腺炎
产后甲状腺炎
无痛性甲状腺炎
急性甲状腺炎
人为甲状腺毒症

三、甲状腺毒症的临床表现

甲状腺毒症的临床表现主要由循环中甲状腺激素过多引起,严重程度与病史长短、激素升高的程度及年龄等因素相关。主要包括:

高代谢症群:如怕热、多汗、皮肤湿热、乏力、进食增加而体重减轻,部分患者可有发热等表现。

心血管系统:以高动力循环为特征。多有持续性心悸,严重时出现心力衰竭表现。听诊心动过速、第一心音亢进,心电图检查还可发现早搏、心房颤动等心律失常,收缩压升高而舒张压下降、脉压增大。

消化系统:胃肠活动增强,食欲亢进,多食易饥,排便增多,极少数出现厌食,甚至恶病质。部分患者肝功能异常,转氨酶升高,偶伴黄疸。

神经精神系统:多言好动、情绪易激动、紧张焦虑、失眠、记忆力减退。可有手和舌细颤,腱反射亢进。

生殖系统:女性月经减少或闭经。男性阳痿,偶有乳腺增生。

肌肉骨骼系统:可伴发甲亢性周期性瘫痪、急性

和慢性甲亢性肌病。甲亢性周期性瘫痪主要见于亚洲的青年男性。常在饱餐、高糖饮食等之后发生,主要累及下肢,发作期常伴有转移性低钾血症,呈自限性,甲亢控制后可以自愈。急性甲亢性肌病常于数周内出现吞咽和呼吸肌麻痹,可危及生命;慢性甲亢性肌病主要表现为近端肌肉进行性无力、萎缩,以肩胛带和骨盆带肌群受累为主。骨代谢加速,表现为骨量减少,甚至骨质疏松。

血液系统:可有白细胞和粒细胞的减少,淋巴细胞数量增加,可以伴发与自身免疫相关的血小板减少性紫癜和恶性贫血。

少数老年患者高代谢的症状不典型,表现为乏力、心悸、厌食、抑郁、嗜睡、体重明显减少,称之为淡漠型甲亢。

四、Graves 病特征性的临床表现

弥漫性甲状腺肿:质地软,可闻及血管杂音,局部可扪及震颤。

Graves 眼病 (Graves' ophthalmopathy, GO):是 GD 甲状腺外的重要表现,可出现眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降。查体可见眼球突出,眼睑退缩、肿胀,结膜充血、水肿,甚至眼球活动受限、眼睑闭合不全,甚至因角膜外露而形成角膜溃疡、全眼炎,还可出现甲状腺相关眼病视神经病变 (DON),严重者导致失明。

皮肤黏液性病变:多发生于胫骨前下 1/3 部位,称之为胫前黏液性水肿,也见于足背、踝关节、肩部、手背或手术瘢痕处,偶见于面部。皮肤病变大多对称。早期皮肤增厚、变粗,有广泛大小不等、红褐色、暗紫色片状或结节状突起,边界清楚,表面及周围可有毳毛增生、毛囊角化,后期皮肤粗厚,如橘皮或树皮样。

甲亢肢端肥大:是 Graves 病的罕见病变,可见于长期严重的 GO 和胫前黏液性水肿患者,手指或足趾末端软组织肿胀,表面皮肤常变色增厚,外形似杵状指,但无血液循环增加。

第 3 部分 甲状腺毒症的诊断

一、甲状腺激素检测及其影响因素

总 T_4 (TT₄) 和总 T_3 (TT₃) 包括结合型和游离型 T_4 (FT₄) 及 T_3 (FT₃)。结合型 T_4 和 T_3 主要与甲状腺素结合球蛋白 (TBG)、甲状腺素转运蛋白 (TTR) 以及白蛋白结合。FT₄ 和 FT₃ 是临床诊断甲状腺毒症的主要指标。化学发光免疫分析法是目前 T_4 和 T_3 最常用检测方法,具有较高的敏感度、特异度和准确度。高效液相色谱-质谱法是定量检测 FT₄ 和 FT₃ 的金标准,但尚未能在临床推广。反 T_3 (rT₃) 主要来自 T_4 在外周的降解,几乎不具生物活性^[16]。

甲状腺激素检测常见影响因素包括:生理因素例如年龄、妊娠和季节等^[6,17-19];病理状态和一些药物,如急性间歇性卟啉病、肝肾疾病、急性精神障碍、皮质醇增多症和肢端肥大症等严重全身性疾病,应用多巴胺、生长抑素类似物、糖皮质激素、性激素、呋塞米、肝素、胺碘酮等药物^[1,18];相关干扰因素如先天性 TBG、白蛋白、TTR 异常,存在抗甲状腺激素自身抗体、类风湿因子、嗜异性抗体,血游离脂肪酸>3 mmol/L、血三酰甘油>33.9 mmol/L、蛋白质>12 g/dL、直接胆红素>0.342 mmol/L,近期暴露于大量生物素(>10 mg/d)等^[18,20-25]。当怀疑甲状腺激素的检测受到干扰时,应更换检测方法或试剂盒进行鉴别^[26-27]。

推荐 3-1:FT₄ 和 FT₃ 是诊断甲状腺毒症的主要指标,需注意某些因素对检测结果的潜在影响。(强推荐,中等质量证据)

二、血清 TSH 通常是诊断甲状腺毒症最敏感的指标

下丘脑-垂体-甲状腺轴功能正常且未受到干扰时,血清 TSH 和 FT₄ 的对数呈线性反比关系,FT₄ 微小变化会导致血清 TSH 浓度巨大变化^[1,19]。血清 TSH 比 FT₄ 更敏感^[15,19],是甲状腺毒症(除 TSH 腺瘤和甲状腺激素抵抗所致以外)的一线初筛指标,对亚临床甲状腺毒症的诊断有重要意义^[1,15,17,28-29]。但在治疗甲亢的最初 2~3 个月,TSH 变化会出现滞后现象^[18]。

TSH 测定方法已经历了三代发展。目前,广泛使用第三代免疫测定检测法,其功能灵敏度为 0.01 mU/L^[30]。TSH 检测可受多种因素影响,如嗜异性抗体、高剂量生物素和糖皮质激素、多巴胺、贝沙罗汀、溴隐亭、生长抑素类似物治疗等,必须排除影响 TSH 测定的相关因素。

精神疾病、甲状腺功能正常病态综合征、下丘脑-垂体疾病、亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎的发病早期均可表现出 TSH 水平降低,要注意鉴别^[31]。甲状腺功能正常的高甲状腺激素血症是由于 TBG、TTR 和白蛋白异常所致 TT₄ 和(或)TT₃ 升高,而机体本身并无甲亢状态^[1]。还需注意与 TSH 不适当分泌增多性甲亢进行鉴别。

推荐 3-2:在下丘脑-垂体-甲状腺轴调节功能完整的情况下,应利用第三代免疫测定方法检测血清 TSH 作为甲状腺毒症诊断中最敏感的初始筛查指标。(强推荐,高质量证据)

三、TRAb 在甲状腺毒症病因诊断中的作用

TRAb 是诊断 GD 的主要指标。TRAb 主要有 3 种抗体亚型,与甲状腺功能相关的抗体包括 TSH 受体刺激性抗体(TSAb)和阻断性抗体(TBAb)。

TSAb 与 TSH 受体(TSHR)结合,促进甲状腺激素合成、甲状腺滤泡细胞增殖。95% 未经治疗的 GD 患者 TSAb 阳性。TSAb 激活眼眶成纤维细胞和前脂肪细胞表面 TSHR,可致透明质酸合成和脂肪生成增多,引起 GO^[32]。TBAb 与 TSHR 结合,阻断 TSH 对甲状腺滤泡细胞的刺激作用,导致甲状腺功能减退症(甲减)^[33]。

目前 TRAb 常用检测方法为第三代竞争性受体分析法(TBII),利用重组人 TSHR 作为抗原,TRAb 单克隆(M22)做为竞争性抗体。TRAb 阳性提示患者体内存在 TSHR 抗体,但是无法区分 TSAb 和 TBAb。当甲状腺功能检测提示甲状腺毒症时,通常认为 TRAb 可能是 TSAb。利用双循环化学发光免疫分析方法测定 TSAb^[34-35],但尚需更多临床证据证明其特异性。

TRAb 有助于甲状腺毒症的病因鉴别^[1,15,29,36-37]。第三代 TRAb 在 GD 鉴别诊断中的敏感度和特异度均达 90% 以上^[37]。值得注意,3% 轻度 GD 患者血 TRAb 可呈阴性^[38]。TRAb 可用于辅助诊断 GO,特别是甲状腺功能正常 GO。高滴度血 TRAb 水平(>8.8 U/L)为 GO 进展的高危因素^[39]。TRAb 还用于抗甲状腺药物(ATDs)治疗停药和预测复发的指标。

推荐 3-3:第三代测定的 TRAb,可以用于甲状腺毒症的病因鉴别和 GD 甲亢的诊断。(强推荐,中等质量证据)

四、TPOAb 和 TgAb 在甲状腺毒症病因诊断中的作用

甲状腺自身免疫中 3 个主要抗原分别为甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺过氧化物酶(TPO)和 TSH 受体,它们均参与甲状腺激素合成。TPOAb 可与 TPO 结合而抑制酶活性,并通过抗体依赖性细胞毒作用损伤甲状腺细胞^[17,40]。TPOAb 与甲状腺内淋巴细胞浸润程度显著相关,也与甲状腺超声的低回声程度相关。甲状腺球蛋白抗体(TgAb)仅有微弱的固定补体作用。目前 TPOAb 和 TgAb 的测定方法是免疫发光法,但不同公司试剂盒甲状腺抗体测定结果的阳性和阴性一致率为 54%~84%^[41]。

TPOAb 和 TgAb 是反映甲状腺自身免疫异常的指标^[1,17,42-44],桥本甲状腺炎(HT)患者 TPOAb 阳性率 90% 以上,TgAb 阳性率 60%~80%。70%~80% GD 患者循环中也可检测到 TgAb 和 TPOAb,甚至是高滴度抗体^[30],但不能据此诊断 GD^[17]。

五、¹³¹I 摄取率和 ECT 在甲状腺毒症病因诊断中的作用

甲状腺¹³¹I 摄取率(RAIU)可辅助甲状腺毒症的病因鉴别。GD 可表现摄取能力增强或正常,其高峰往往前移;破坏性甲状腺毒症时 RAIU 摄取能力

降低^[17]。在外源摄入过量甲状腺激素时摄取率几乎接近零。卵巢甲状腺肿患者的颈部摄取率也明显降低^[1]。因此,RAIU 可用于甲状腺毒症病因的鉴别,但如果临床表现或 TRAb 能够直接诊断 GD,则无须做 RAIU^[1]。

甲状腺静态显像(ECT)可评价甲状腺功能状态及位置、大小和形态,计算其重量。与¹³¹I 不同,^{99m}Tc 不参与甲状腺激素合成,仅反映钠碘转运体(NIS)表达与功能,不受 RAIU 的影响,可在 RAIU 完成后进行。甲亢时为甲状腺影像明显增浓,破坏性甲状腺毒症时甲状腺影像明显减淡^[17]。根据 ECT 显像,甲状腺结节可分为高功能(热结节)、功能正常(温结节)和低功能(冷或凉结节)。ECT 是甲状腺毒症病因鉴别诊断中的一个重要手段,还有助于鉴别结节的功能和发现异位甲状腺^[45]。妊娠期及哺乳期禁用 RAIU 和 ECT 检查^[1,29,31]。

推荐 3-4:如果临床表现和 TRAb 检测结果不能明确甲状腺毒症的病因,可通过 RAIU 和(或)甲状腺 ECT 显像辅助诊断(妊娠期及哺乳期除外)。(强推荐,中等质量证据)

六、甲状腺超声在甲状腺毒症病因诊断中的作用

甲状腺超声是甲状腺影像检查最主要手段,在甲状腺毒症患者初始检查中,甲状腺超声有助于确定甲状腺毒症的病因和伴随的甲状腺结节及其性质^[15,29,42,46-48]。对于 TRAb 阴性者,如果患者不能进行 RAIU 或 ECT 检查,则应用甲状腺超声检测甲状腺血流对于病因诊断具有重要辅助价值^[1,45]。未经治疗的 GD 患者甲状腺上、下动脉均扩张,收缩期峰血流速度(PSV)加快,可达 50~120 cm/s^[1]。而破坏性甲状腺炎时,PSV 均明显减少^[49]。国外研究及 meta 分析显示,超声对甲状腺毒症的鉴别诊断敏感度为 84%~92%,特异度为 83.7%~93%^[50-53]。我国学者研究发现,甲状腺上动脉 PSV 超过 40 cm/s 时诊断 GD 的敏感度和特异度分别为 82.9% 和 81.8%^[54]。韩国甲状腺超声影像学会推荐区分 GD 与甲状腺炎的 PSV 临界值为 40~50 cm/s,并且甲状腺上动脉与下动脉 PSV 测量没有显著差异^[55]。多普勒超声还可以用于胺碘酮引起的甲状腺毒症的分型,胺碘酮引起的 2 型甲状腺毒症时,PSV 明显减少^[49,56]。

推荐 3-5:超声检查是鉴别甲状腺毒症病因的重要影像学手段。(强推荐,高质量证据)

七、功能试验在甲状腺毒症病因诊断中的作用

由于敏感性血清 TSH 检测技术的应用,目前很少通过功能试验进行甲状腺毒症的病因诊断。促甲状腺激素释放激素(TRH)兴奋试验是评价下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的重要方法,主要用于 TSH 不

适当分泌综合征病因的鉴别。分泌 TSH 的垂体腺瘤患者 TSH 不能被 TRH 兴奋,甲状腺激素抵抗综合征(RTH)患者 TRH 刺激后 TSH 峰值显著升高^[17,57]。

T₃ 抑制试验不仅可用于诊断甲亢,也可用于 TSH 不适当分泌综合征的鉴别^[58]。老年人或冠心病患者不宜进行此试验^[17,57]。

奥曲肽抑制试验主要用于鉴别分泌 TSH 的垂体腺瘤和 RTH 所致甲状腺毒症,奥曲肽可显著降低大多数分泌 TSH 的垂体腺瘤患者血 TSH 水平,诊断分泌 TSH 的垂体腺瘤的敏感度和特异度分别为 95.00% 和 93.75%,阳性率为 88.89%,即使对于部分微腺瘤患者,垂体影像学未出现阳性结果,奥曲肽抑制试验阳性也提示分泌 TSH 的垂体腺瘤^[59]。目前国外指南对上述三个功能试验在甲状腺毒症鉴别诊断中的临床应用均缺乏推荐。

八、GD 的诊断

首先根据病史、临床表现,结合 FT₄、FT₃ 和 TSH 水平确定是否存在甲状腺毒症^[1,15,29,42],之后进一步明确甲状腺毒症的病因。

GD 的诊断:①甲亢诊断确立;②甲状腺弥漫性肿大,少数病例可以无甲状腺肿大;③眼睑退缩和其他提示 GO 的眼征;④皮肤黏液性病变如胫前黏液性水肿或指端粗厚;⑤第三代方法检测的 TRAb 阳性。以上标准中,①②项为诊断必备条件,③④⑤项具备其一,就可诊断为 GD。TRAb 是诊断 GD 首选的血清学检测指标。

在无特异性临床表现、TRAb 阴性或 TRAb 低滴度阳性(<3.50 U/L)的甲亢患者中,甲状腺 ECT 显像有助于鉴别是否存在自主功能性甲状腺结节。妊娠期及哺乳期不能进行核素检查,超声血流检测显示甲状腺上、下动脉均扩张,收缩期 PSV 加快可协助 GD 的诊断^[1]。

推荐 3-6:甲亢患者如果存在 GD 特征性临床表现,能够诊断 GD;依据患者临床表现不能确定病因时,首选第三代 TRAb 检测;TRAb 阴性或低滴度阳性时,可行甲状腺 ECT 显像或超声检测甲状腺内动脉 PSV,辅助诊断 GD。(强推荐,中等质量证据)

第 4 部分 甲状腺危险的评估及处理

一、甲状腺危险的识别

甲状腺危险也称为甲亢危险,表现为甲亢症状的急骤加重和恶化,以多系统受累为特征,可危及生命,多器官功能衰竭是其常见死因,需要早期识别和紧急治疗^[60-63]。常见诱因有感染、手术、创伤、精神刺激等^[60,64-65]。

1993 年提出的 Burch-Wartofsky 评分量表

(BWPS) 目前被广泛应用于甲状腺危象的诊断(表 3)^[60-61, 64, 66], 评分系统包括体温、心血管系统、中枢神经系统、消化系统症状, 以及是否存在已确定的诱发因素^[66]。BWPS 评分 ≥ 45 分提示甲状腺危象, 需要积极治疗; 25~44 分为甲状腺危象前期, 因此评分的敏感度高而特异度偏低, 故应基于临床判断是否采用积极治疗^[61]; < 25 分不提示甲状腺危象。

推荐 4-1: 应在有全身失代偿症状的严重甲状腺毒症患者中考虑甲状腺危象, BWPS 评分 ≥ 45 考虑存在甲状腺危象, 需要积极治疗。对于 BWPS 评分在 25~44 之间的患者, 应基于临床判断是否采用积极治疗。(强推荐, 中等质量证据)

二、甲状腺危象的处理

甲状腺危象病死率高, 应早期识别, 积极综合治疗。治疗目标是降低甲状腺激素分泌和合成、减少甲状腺激素的外周效应、改善全身失代偿症状、去除诱因及治疗并发症^[66]。治疗甲状腺危象的药物剂量和用法见表 4。应尽快使用 ATDs, 首选丙硫氧嘧啶(PTU), PTU 或甲巯咪唑(MMI)的推荐剂量为 600 mg/d 或 60 mg/d^[67-68], 剂量可根据个体情况调整, PTU 最大剂量为 1 600 mg/d, MMI 最大剂量为 120 mg/d。使用 ATDs 时, 应密切监测潜在不良反应, 如粒细胞缺乏、肝功能损害、皮疹等。在使用 ATDs 1 h 后给予无机碘化物, 建议卢戈碘液(Lugol's 碘液)4~8 滴, 每 6~8 h 口服 1 次, 症状控制后逐渐减量至停药, 但已知对无机碘化物过敏的患者禁用^[69]。建议给予糖皮质激素治疗, 如氢化可的松 50~100 mg, 每 6~8 h 静脉滴注 1 次, 或地塞米松 2 mg, 每 6~8 h 静脉滴注 1 次, 在甲状腺危象缓解后, 应逐渐减少并停用^[70]。在应用糖皮质激素期间, 应密切监测和预防潜在的不良反应, 如高血糖、消化性溃疡和感染等。甲状腺危象患者出现心动过速时, 建议应用 β -受体阻滞剂控制心率, 如普萘洛

表 3 Burch-Wartofsky 评分量表(BWPS)

标准	分数
体温调节障碍	
体温($^{\circ}\text{C}$)	
37.2~37.7	5
37.8~38.3	10
38.4~38.8	15
38.9~39.3	20
39.4~39.9	25
≥ 40	30
心血管系统	
心动过速(次/min)	
100~109	5
110~119	10
120~129	15
130~139	20
≥ 140	25
心房颤动	
无	0
有	10
充血性心力衰竭	
无	0
轻度	5
中度	10
重度	20
消化系统紊乱症状	
无	0
中度(腹泻/腹痛/恶心/呕吐)	10
重度(黄疸)	20
中枢神经系统紊乱症状	
无	0
轻度(烦躁不安)	10
中度(谵妄/精神错乱/昏睡)	20
重度(癫痫/昏迷)	30
诱因状态	
无	0
有	10
总分	
≥ 45	甲状腺危象
25~44	甲状腺危象前期
< 25	无甲状腺危象

注: 评分基于存在甲状腺毒症

表 4 甲状腺危象药物和剂量

药物	剂量	评价
丙硫氧嘧啶	200~400 mg/6~8 h 口服	抑制新激素合成 阻断外周 T_4 向 T_3 转换
甲巯咪唑	20~30 mg/6 h 口服	抑制新激素合成
普萘洛尔	60~80 mg/4~6 h 口服	建议对充血性心力衰竭患者进行有创血流动力学监测 大剂量阻断外周 T_4 向 T_3 转化 替代药物: 艾司洛尔静脉输注
碘[卢戈碘液(Lugol 碘液)]	4~8 滴(20 滴/mL, 8 mg 碘/滴)/6~8 h 口服	ATDs 应用 1 h 后开始服用 抑制新激素合成 抑制甲状腺激素释放
氢化可的松	50~100 mg/6~8 h 静脉滴注	可能阻断外周 T_4 向 T_3 转换 预防相对肾上腺功能不全 替代药物: 地塞米松
地塞米松	2 mg/6~8 h 静脉滴注	阻断外周 T_4 向 T_3 转换 预防相对肾上腺功能不全

尔 60~80 mg, 每 4~6 h 口服 1 次。静脉注射艾司洛尔能够获得更快的效果, 以 0.25~0.5 mg/kg 作为负荷剂量, 随后以 0.05~0.1 mg·kg⁻¹·min⁻¹ 的速度持续输注。但有心力衰竭时, 使用 β -受体阻滞剂需要密切监测血流动力学, 可以使用选择性 β_1 -受体阻滞剂, 如美托洛尔或阿替洛尔, 重度心力衰竭者禁用^[71]。对症治疗如降温、镇静、纠正水电解质紊乱等均十分重要。此外, 发热需警惕感染, 并及时抗感染治疗。在上述常规治疗效果不满意时, 应考虑血浆置换治疗。对于有多器官衰竭的患者, 建议联合使用 TPE 和连续性血液透析滤过^[72-73]。

甲状腺危象的预防包括识别和积极避免常见诱发因素, 避免突然中断 ATDs 治疗, 并尽量保证患者在择期手术、分娩等可能处于应激状态时的甲状腺功能正常。

推荐 4-2: 甲状腺危象患者应给予积极综合治疗, 包括 ATDs、 β -受体阻滞剂、无机碘化物、糖皮质激素、营养支持、针对诱因治疗以及呼吸心脏监测等。(强推荐, 低质量证据)

第 5 部分 GD 的药物治疗

一、 β -受体阻滞剂的应用

有症状的甲亢患者, 尤其老年患者、静息心率超过 90 次/min 或合并心血管疾病的甲亢患者, 均可使用 β -受体阻滞剂。首选非选择性 β -受体阻滞剂普萘洛尔, 10~40 mg/次, 每 6~8 h 口服 1 次。多数情况下, 小至中剂量的 β -受体阻滞剂足以缓解甲亢症状, 偶有需要很大剂量控制心率至正常上限^[74]。大剂量普萘洛尔 (≥ 160 mg/d) 还可抑制外周组织中 T₄ 向 T₃ 的转化。非选择性 β -受体阻滞剂 (如普萘洛尔) 因对 β_1 -受体选择特异性不强, 通常禁用于支气管痉挛性哮喘患者。

选择性 β_1 -受体阻滞剂 (美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、艾司洛尔等) 具有更好的心脏保护和心房颤动预防效果, 对支气管痉挛性哮喘患者、有轻度气道阻塞疾病或存在雷诺现象的患者, 可小心应用选择性 β_1 -受体阻滞剂, 注意密切观察肺部情况。超短效选择性 β_1 -受体阻滞剂艾司洛尔因其半衰期短, 容易逆转, 可在重症监护环境下静脉输注谨慎用于严重甲亢或甲亢危象患者。

对不能耐受或存在 β -受体阻滞剂禁忌证的患者, 可应用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂, 如维拉帕米和地尔硫草^[75-78] 控制心率, 或应用伊伐布雷定口服。

推荐 5-1: 所有有症状的甲亢患者, 尤其老年患者、静息心率超过 90 次/min 或合并心血管疾病的甲亢患者, 均可使用 β -受体阻滞剂。(强推荐, 中等质量证据)

二、ATDs 治疗的适应证和禁忌证

ATDs 自 20 世纪 40 年代引入临床应用, 一直是治疗甲亢的主要方法之一。ATDs 治疗甲亢是控制甲状腺功能而不是针对病因治疗, 但 ATDs 可能具有有益的免疫抑制作用, 或通过改善甲状腺功能亢进状态, 从而使失调的免疫功能恢复正常。经一定时间 ATDs 系统治疗, 停药后有相当一部分甲亢患者可痊愈, 缓解率为 30%~70%, 平均 50%。ATDs 优点为疗效肯定, 不破坏甲状腺组织, 故不会造成永久性甲减。但所需疗程较长、停药后复发率较高且可能出现白细胞减少、肝功能损害和过敏等药物不良反应为其缺点。少数患者可引发严重药物不良反应。

ATDs 包括咪唑类和硫脲类, 代表药物分别为 MMI 和 PTU。作用机制均是通过抑制 TPO 而抑制甲状腺激素的合成。两类药物的体内代谢方式相似, 口服后从胃肠道吸收, 在甲状腺浓聚。MMI 半衰期长, 为 4~6 h, 故可每天 1 次服药。PTU 半衰期短, 仅为 1~2 h, 需 6~8 h 服药 1 次。卡比马唑是 MMI 的前体, 在肝脏转化为 MMI 发挥作用, 其药理作用和不良反应与 MMI 相似^[79]。目前临床上还有应用 MMI 乳膏外用治疗甲亢, 尚需更多的临床证据。

ATDs 可用于初发的 GD 甲亢患者、甲亢手术前、¹³¹I 治疗前和治疗后阶段。甲亢病情较轻、甲状腺肿大不明显、TRAb 阴性或滴度轻度升高的 GD 患者优先选择 ATDs, 缓解可能性较高。老年或因其他疾病身体状况较差不能耐受手术, 或预期生存时间较短者; 手术后复发或既往有颈部手术史又不宜行 ¹³¹I 治疗者; 需要在短期内迅速控制甲状腺功能者优先采用 ATDs 治疗^[1]。MMI 较 PTU 效能强 10 倍, 临床虽等效剂量使用, 但因 MMI 半衰期较长, 故临床实际效果要强于 PTU。妊娠早期 MMI 可能有致胎儿皮肤缺失等畸形风险, 故妊娠早期首选 PTU, 后者可能导致的畸形相对较轻。甲状腺危象抢救时需要迅速降低血中有活性的甲状腺激素, PTU 有抑制 T₄ 向 T₃ 转化的作用, 故甲亢抢救时推荐使用 PTU。

推荐 5-2: MMI 和 PTU 均为 GD 的主要治疗药物。采用 ATDs 治疗时一般首选 MMI, 以下情况可考虑优先使用 PTU: 妊娠早期; 治疗甲状腺危象时; 对 MMI 反应差又不愿意接受 ¹³¹I 和手术治疗者。(强推荐, 中等质量证据)

三、ATDs 初始治疗及剂量调整

ATDs 遵循的基本原则为初始大剂量, 之后减量和维持, 如何减量及随访一直缺乏明确的标准, 这一原则在使用过程中很难统一和标准化。ATDs 初期一般初始剂量 MMI 为 10~30 mg/d, 可单次或分

次服用。PTU 起始剂量 100~300 mg/d, 分次服用。部分患者症状较轻, 甲状腺激素增高幅度不很大, 可酌情减少 ATDs 的剂量。部分患者症状重、甲状腺激素升高幅度大, 则需要较大剂量的 ATDs。美国 ATA 指南建议 FT_4 在正常上限的 1~1.5 倍时 MMI 初始剂量为 5~10 mg, 1.5~2 倍时 MMI 初始剂量为 10~20 mg, 2~3 倍时 MMI 初始剂量为 30~40 mg, 可供参考^[1]。

通常在初始治疗 1 个月检测甲状腺功能, 如果 FT_3 、 FT_4 下降至接近或达到正常范围进入减量期, MMI 可减少 5~10 mg/d, 或 PTU 可减少 50~100 mg/d; 如果 FT_3 、 FT_4 下降不明显再延长原剂量服药; 如果 FT_3 、 FT_4 不降反升高, 则需适当增加 ATDs 剂量, 1 个月后复查, 再调整剂量。当 TSH、 FT_3 、 FT_4 正常, MMI 减量至 5 mg/d, 或 PTU 至 50~100 mg/d 时随访时间可适当延长, 甲状腺功能维持正常 ATDs 再减量^[80], 并以维持 TSH 正常的最小剂量维持治疗。在随访过程中出现 TSH 降低或 FT_3 、 FT_4 升高, 可延长治疗或增加 ATDs 剂量, 或重新开始治疗。

推荐 5-3: 根据甲亢严重程度确定 ATDs 起始剂量, 当 FT_3 、 FT_4 接近或达到正常范围时进入 ATDs 减量期, 当 TSH、 FT_3 、 FT_4 正常时进入 ATDs 维持量期。ATDs 剂量调整要个体化。(强推荐, 低质量证据)

四、ATDs 治疗疗程及停药

GD 甲亢患者在经过系统的 ATDs 治疗, 停药后血清 TSH、 FT_3 、 FT_4 维持在正常水平 1 年以上, 称为 GD 缓解 (remission); 而在病情缓解后, 甲亢又有反复, 成为复发 (relapse)^[1, 17]。ATDs 最大的缺点是停药后复发率高, 短期治疗甲状腺功能正常后停药几乎全部复发, 18~24 个月的长疗程 ATDs 治疗, 甲亢

缓解率在 50% 左右。临床上尚没有很好的停药时预测缓解的指标, TRAb 在理论上是预测预后的良好指标, 预测价值在 80% 左右。建议停药前测 TRAb, 如阴性预示缓解可能大。高滴度 TRAb 者建议适当延长疗程^[81-82]。

我国研究显示 MMI 系统治疗 12 个月以上的 GD 患者, MMI 药量减为 2.5 mg/d 维持 TSH 正常, 治疗 5 个月后再减量至 2.5 mg 隔天给药, 继续治疗 5 个月后停药 (中位治疗时间 20 个月), 随访 48 个月, 提示小剂量长疗程 MMI 治疗, GD 缓解率可达 70%~80%^[81]。上述推荐的停药方式也能达到与 TRAb 相似的预测结果。

20 世纪 80 年代曾有学者认为在使用 ATDs 治疗甲亢时加用甲状腺激素制剂可降低治疗后的复发率。但后来临床研究证明加用甲状腺激素制剂并不会提高 ATDs 治疗甲亢的缓解率^[83], 但是对于有些病例, 加用左甲状腺素 (LT_4) 有助于稳定甲状腺功能正常。

推荐 5-4: ATDs 治疗疗程一般为 18~24 个月, 持续低剂量 MMI 治疗能够提高甲亢缓解率。高滴度 TRAb 者建议适当延长疗程。疗程足够、TRAb 阴性、小剂量 ATDs 维持 TSH 正常, 常为停药的指征, 预示缓解可能大。(强推荐, 低质量证据)

推荐 5-5: 不建议在 ATDs 治疗过程中常规加用甲状腺激素制剂 (干甲状腺片或 LT_4), 但某些病例两药可以联用以保持甲状腺功能正常。(弱推荐, 低质量证据)

五、ATDs 的不良反应

ATDs 的不良反应按照严重程度可分为轻微和严重, 按照发生频率可分为常见、罕见和非常罕见 (表 5)。

表 5 ATDs 的不良反应

	不良反应	估计频率	说明
轻微	皮肤反应	4%~6%	荨麻疹或斑状皮疹
	一过性粒细胞减少	1%~5%	
	轻度肝损伤	常见	
	关节痛	1%~5%	
	胃肠道反应	1%~5%	
	味觉或嗅觉异常	罕见	
	涎腺炎	非常罕见	
	ANCA 相关血管炎	少见	
	多发性关节炎	1%~2%	
	胰腺炎	<1%	
严重	低凝血酶原血症	罕见	服用 PTU 者更多见, 1982 年后有报道 ^[85]
	低血糖症	罕见	
	粒细胞缺乏症	0.1%~0.5%	
	其他血液系统的不良反应	非常罕见	
	严重肝损害		
	免疫过敏性肝炎	0.1% 以下	
	胆汁淤积性肝炎	罕见	
			几乎仅在服用 PTU 的患者中出现
			服用 PTU 或 MMI 者均可出现

六、ATDs 轻度的不良反应

轻度的皮肤不良反应包括自限性皮疹和荨麻疹。与低剂量的 MMI (15 mg/d) 相比, PTU 或高剂量的 MMI (30 mg/d) 的皮肤不良反应更常见^[85]。如为轻微、散在的皮疹可考虑联用抗组胺药物治疗; 如治疗效果不佳, 在密切监测下换用另一种 ATDs, 同时联用抗组胺药物; 如皮疹进一步加重或发生剥脱性皮炎等严重的皮肤过敏反应, 应停用 ATDs, 改为¹³¹I 或手术治疗。

一过性粒细胞减少的发生率为 1%~5%, 多发生在用药后的 2~3 个月内, 也可见于服药过程中的任何时期。中性粒细胞减少在新诊断和未治疗的 GD 甲亢中的发生率约为 10%, 随着 ATDs 治疗中粒细胞计数可能恢复正常^[86]。为区分是甲亢还是 ATDs 所致的粒细胞减少, 在 ATDs 治疗前应常规检测白细胞和粒细胞计数。ATDs 导致的一过性粒细胞减少, 可加用升白细胞药物治疗。

轻度的肝损伤常见。3.8%应用 ATDs 的 GD 患者转氨酶可明显升高至正常上限的 3 倍以上^[87]。而未治疗甲亢和 GD 患者中至少一项肝功能异常的比例为 55%, 50%~80% 异常升高的肝脏相关指标随 ATDs 治疗甲状腺功能恢复后可降至正常^[88]。为区别甲状腺毒症还是 ATDs 导致的肝损伤, 建议应用 ATDs 前常规检测肝功能, 包括肝脏酶学指标、胆红素和蛋白水平。此外, ATDs 导致的肝损伤需与病毒性肝炎、自身免疫性肝病、脂肪肝等鉴别, 肝损伤与 ATDs 应用的时相关系是重要的诊断依据。甲状腺毒症导致的明显肝损伤和 ATDs 导致的肝损伤, 可加用保肝药物治疗。

出现 ATDs 导致的轻微不良反应时, 换用另一种 ATDs 治疗是安全的。有研究报道, 34% 换为 PTU 的患者及 30% 换为 MMI 的患者仍然出现了 ATDs 的不良反应, 该不良反应常常与第一种 ATDs 导致的不良反应类型相同, 而其余患者则可耐受第二种 ATDs^[85]。

七、ATDs 导致的粒细胞缺乏症

ATDs 导致的血液系统严重不良反应中, 89% 表现为粒细胞缺乏症, 11% 表现为全血细胞减少症或再生障碍性贫血。ATDs 致粒细胞缺乏症的发生率低于 0.5%, 但发生粒细胞缺乏症的患者中, 死亡率为 4.0%~6.3%^[89]。

文献报道 PTU 和 MMI 导致的粒细胞缺乏症的发生率分别为 0.3% 和 0.1%^[90]。发生粒细胞缺乏症的患者中 85% 发生在 ATDs 初始治疗的 90 d 内^[90], 中位时间为 69 d (11~233 d), 发生全血细胞减少的中位时间为 41 d (32~97 d)^[91]。7.0% 的患者在开始 ATDs 治疗 4 个月后发生了粒细胞缺乏

症^[92], 其中部分患者为再次应用 ATDs 时出现。接受 ATDs 治疗超过 18 个月的患者仍有发生粒细胞缺乏症的风险^[93]。

ATDs 导致粒细胞缺乏症与基因易感性、年龄、药物种类和剂量有关。中国汉族 6 号染色体上的 HLA-B * 27:05、HLA-B * 38:02 和 HLA-DRB1 * 08:03 可能是易感基因^[94-96]。发生粒细胞缺乏症患者的平均年龄较未发生者稍大^[92]。MMI 导致的粒细胞缺乏症为剂量依赖性^[97], 其剂量在 10 mg 以下时罕见^[98]。与低剂量的 MMI 相比, 任何剂量的 PTU 似乎都可以引起粒细胞缺乏^[97, 99-100]。

发生粒细胞缺乏的患者 80% 以上可出现发热、咽痛的症状, 且粒细胞计数越低可能粒细胞恢复至正常的时间越长^[89]。17.2%~78% 无症状的患者可通过监测血常规及时发现粒细胞缺乏^[89, 101]。

鉴于 ATDs 之间存在交叉反应, 应用一种 ATDs 导致的粒细胞缺乏症, 禁用其他种类的 ATDs^[102]。治疗包括停用 ATDs、给予支持治疗, 应用广谱抗生素和重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 或重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF)。非随机研究表明, rhG-CSF 具有缩短白细胞恢复正常的时间、缩短抗生素治疗时间及住院时长的效果^[98]。糖皮质激素治疗存在争议^[103]。

八、ATDs 导致的严重肝损伤

严重肝损伤是 ATDs 治疗的另一严重不良反应, 其发生率在 0.1% 以下^[104]。MMI 的严重肝损伤常表现为胆汁淤积, 但也可表现为肝细胞损伤^[105]。而 PTU 导致的严重肝损伤常是肝细胞损伤, 该药可能导致暴发性肝坏死, 甚至需要肝移植, 因此美国食品和药物管理局 (FDA) 在 2009 年发布了关于 PTU 使用的安全警报, 在 FDA 公布的 34 例 PTU 相关的暴发性肝坏死中, 11 例是儿童, 发生率为 1/(2 000~14 000)^[106]。中国台湾学者报道, 71 379 例新使用 ATDs 的患者, 中位随访时间 196 d, 非传染性肝炎的诊断率 MMI 高于 PTU (分别为 0.25% 对 0.08%), 两种 ATDs 导致胆汁淤积的比例无差异 (MMI 0.019% 对 PTU 0.016%), 发生急性肝衰竭者, PTU (0.048%) 较 MMI (0.026%) 常见^[107]。另一项来自中国的报道, 8 864 例拟行¹³¹I 治疗的甲亢患者, 其中 90 例为 ATDs 导致的严重肝损伤^[108], 其发生在起始治疗 4 周、8 周和 12 周内的比例分别为 63.3%、75.6% 和 81.1%, MMI 的剂量为 (19.1 ± 7.4) mg/d, PTU 为 (212.8 ± 105.0) mg/d, 两种 ATDs 导致严重肝损伤的类别无差异^[108]。

药物代谢和转运相关酶的基因多态性可能参与了 MMI 导致药物性肝损伤的发生机制^[109]。MMI 导致的严重肝损伤为年龄依赖性^[110] 和剂量依赖

性^[107]。PTU 与剂量无关。

一旦确诊或怀疑 ATDs 导致的严重肝损伤,应立即停用 ATDs;密切监测肝功能和凝血功能变化;对症支持,保肝、退黄治疗;必要时可考虑人工肝疗法和肝移植^[111]。甲亢常需选择¹³¹I 治疗。因为不同种类的 ATDs 导致肝损伤的疾病谱不完全相同,如出现了一种 ATDs 引起的轻到中度肝损伤,可以在严密监测的情况下谨慎尝试换用其他类型的 ATDs 治疗^[104],对于 MMI 引起的轻度肝损伤,亦可减少药物剂量,严密监测肝功能。

九、ATDs 导致的血管炎

ATDs 可引起抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关血管炎 (AAV)^[112] 以及药物性狼疮^[113]。文献报道,ATDs 所致 ANCA 阳性的发生率为 4%~46%,AAV 的发生率为 3%^[114]。75%~90% 的病例与 PTU 相关,MMI 也有个案报道。应用 PTU 的患者中 ANCA 阳性率为 15%~60%^[115-116],其中约 30% 发生了 AAV^[117]。

亚洲人群对该不良反应可能更易感^[104]。年轻和 ATDs 的治疗时间长是导致 ANCA 出现的主要原因^[114,118-119]。PTU 所致 AAV 的中位时间为 36 个月 (1~193 个月)^[120]。尚无明确的 PTU 致病的剂量阈值。

PTU-AAV 的症状与原发性血管炎类似,但总体较轻。轻者仅有非特异表现,如发热、关节痛、肌肉痛等、痛性坏死性紫癜性皮损 (通常累及双耳和鼻部) 及眼部征象 (如葡萄膜炎和巩膜炎);严重者可出现咯血、呼吸衰竭、血尿、蛋白尿及肾衰竭,以及中枢神经系统受累。依据药物应用和血管炎出现的时间关系,排除肿瘤、感染等其他疾病后,可考虑 ATDs 导致的 AAV 的诊断。ANCA 是重要的诊断指标,ANCA 可识别多种靶抗原 (如 MPO 和 PR3),是区别于原发性血管炎的重要鉴别点^[119]。

治疗上,需停用导致血管炎的 ATDs。是否换用其他 ATDs 继续治疗甲亢也需慎重,有 PTU 换用 MMI 后导致血管炎再次加重的个案报道^[102]。仅有非特异症状者,仅需停用 ATDs;有脏器受累者,需要应用糖皮质激素和 (或) 免疫抑制剂治疗,但不需要长期维持治疗^[121]。ANCA 滴度与疾病严重程度不平行;多数患者 ANCA 可在疾病完全缓解后仍保持阳性^[122]。ATDs 导致 ANCA 阳性但无血管炎临床表现的患者,在停药后大多数人的 ANCA 会逐渐消失^[123]。

十、监测 ATDs 治疗的不良反应

对服用 ATDs 的患者应进行甲状腺功能和药物不良反应的监测。在开始 ATDs 治疗之前,所有甲亢患者均应进行白细胞总数、中性粒细胞计数和肝功能的检测。目前没有证据表明中性粒细胞减少症

或肝脏疾病会增加 ATDs 导致的不良反应的风险,但应用 ATDs 前白细胞总数 $<3.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对计数 $<1.5 \times 10^9/L$ 或肝脏转氨酶水平超过参考值上限 3 倍时慎用、超过 5 倍时尽量避免应用 ATDs。应积极查找原因,并在升高血白细胞、粒细胞数量和保肝治疗肝酶水平下降后,再应用 ATDs。

服用 ATDs 后,定期监测血白细胞、中性粒细胞计数和肝功能是否能早期识别药物不良反应尚无共识^[101]。部分患者在发生粒细胞缺乏症之前确实表现出血白细胞总分数逐渐下降。绝大多数患者发生粒细胞缺乏症在 ATDs 治疗的前 3 个月。监测中如血白细胞 $<3.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞绝对计数 $<1.5 \times 10^9/L$,应立刻终止用药。建议口头和书面告知患者应用 ATDs 治疗期间一旦出现发热、咽痛、口腔溃疡等症状,需停用 ATDs,立即检测血常规。

常规监测肝功能是否能减少 ATDs 严重的肝损伤亦并不明确^[104]。建议对服用 ATDs 的患者常规监测肝功能,尤其是在治疗的前 6 个月内。绝大多数肝损伤病例在治疗的前 120 d 发生。如果转氨酶水平达到正常上限的 5 倍以上,或者其在 ATDs 治疗后进一步显著升高,应停用 ATDs。停药后,应监测肝功能直至好转。如果无明显好转,建议转入专科查找病因并相应治疗。血清 ALP 升高而其他肝功能指标正常并不一定代表肝毒性恶化,因为 ALP 的来源可能是骨骼,而不是肝脏。

由于大多数 ANCA 阳性患者均无血管炎的临床症状,且已报道的 AAV 的病例大多与 PTU 相关,因此长时间服用 PTU 的患者应对 AAV 的相关症状进行评估,有条件者可进行 ANCA 监测。

推荐 5-6: 轻微的皮肤不良反应可以在不停用 ATDs 的情况下同时进行抗组胺治疗。出现严重的过敏反应时,不推荐换用另一种 ATDs,而应采用¹³¹I 或手术治疗等其他方案。(强推荐,低质量证据)

推荐 5-7: 所有服用 ATDs 的患者出现发热、咽痛、口腔溃疡或其他感染的早期征象时,应停用 ATDs 并检测血白细胞计数和分类。(强推荐,低质量证据)

推荐 5-8: ATDs 服用前后均应进行血白细胞计数和分类的监测,尤其治疗的前 3 个月之内。(弱推荐,低质量证据)

推荐 5-9: 服用 ATDs 的患者出现瘙痒性皮疹、黄疸、大便颜色变浅或深色尿、关节痛、腹痛或腹胀、厌食、恶心或乏力,应立即检测肝功能。(强推荐,低质量证据)

推荐 5-10: 服用 ATDs 的患者应在治疗前后监测肝功能,尤其治疗的前 6 个月。(弱推荐,低质量证据)

第 6 部分 GD 的¹³¹I 治疗

一、¹³¹I 治疗 GD 的适应证和禁忌证

碘是合成甲状腺激素的原料,甲状腺滤泡细胞通过钠/碘转运体主动摄取¹³¹I。¹³¹I 释放出的 β 射线使甲状腺滤泡细胞变性和坏死,甲状腺体积缩小,甲状腺激素合成分泌减少,由此达到非甲亢的状态,甲状腺功能恢复正常和发生甲减均视为达到了治疗甲亢的目的^[1,124]。

¹³¹I 是成人 GD 主要治疗方法之一。尤其适用于下述情况^[15,124]: ATDs 疗效差或多次复发; ATDs 过敏或出现其他治疗不良反应; 有手术禁忌证或手术风险高; 有颈部手术或外照射史; 病程较长; 老年患者(特别是伴发心血管疾病者); 合并肝功能损伤; 合并白细胞或血小板减少; 合并骨骼肌周期性瘫痪; 合并心房颤动; 计划半年后妊娠的患者。

¹³¹I 治疗 GD 的禁忌证: 妊娠期和哺乳期患者; 确诊或可疑有甲状腺癌患者。

推荐 6-1: ¹³¹I 是成人 GD 的主要治疗方法之一,治疗的目的是消除甲亢状态,可以甲状腺功能恢复正常或发生甲减。(强推荐,中等质量证据)

推荐 6-2: 妊娠期和哺乳期患者禁用¹³¹I 治疗。(强推荐,低质量证据)

二、GD ¹³¹I 治疗前的准备

¹³¹I 治疗前 1~2 周内应禁食富碘食物和药物。因¹³¹I 治疗后可出现短暂的甲亢症状加重,应采用综合治疗措施提高治疗的安全性。如无用药禁忌,所有 GD 患者在¹³¹I 治疗前宜使用 β-受体阻滞剂,尤其是老年患者,或静息心率超过 90 次/min 者,或合并有心血管等全身性疾病者。

老年、合并有严重并发症或血清 FT₄ 明显增高(FT₄>正常上限值 3 倍以上)的患者,可考虑在¹³¹I 治疗前应用 ATDs 预治疗,治疗药物首选 MMI,¹³¹I 治疗前 2~3 d 停用^[1]。对于临床症状不显著的中青年 GD 患者,即使 FT₄ 水平较高,也可直接行¹³¹I 治疗,无须 ATDs 干预。

对伴有严重基础疾病和(或)并发症的患者,¹³¹I 治疗前应和相关学科合作,给予规范的治疗,使其病情相对稳定后行¹³¹I 治疗。不宜用 ATDs 治疗或手术治疗的重症甲亢患者拟行¹³¹I 治疗前,可给予复方碘溶液辅助控制甲状腺功能,然后在停用适当时间复方碘制剂后再行¹³¹I 治疗,对后者的疗效并无明显影响^[125]。

推荐 6-3: ¹³¹I 治疗前 1~2 周内应避免进食富碘食物和药物。(弱推荐,低质量证据)

三、GD ¹³¹I 治疗的实施

确定¹³¹I 剂量的方法有 2 种: 计算剂量法和固定剂量法。计算剂量法是根据甲状腺质量和 RAIU 进行计算。通常每克甲状腺组织的剂量范围为 2.59~5.55 MBq(70~150 μCi)。固定剂量法是根据甲状腺的体积,一次给予固定的剂量。

目前常用的甲状腺体积测定方法有甲状腺核素显像和超声测量。甲状腺触诊可辅助判断甲状腺体积,弥补甲状腺核素显像评估甲状腺质量的不足,在了解甲状腺质地、调整¹³¹I 治疗剂量时有重要参考价值。经以上方法得出的初步剂量,尚需参考下列因素进行调整以确定¹³¹I 治疗剂量,如甲状腺质地; 患者年龄、病程、是否长期接受 ATDs 治疗;¹³¹I 的有效半衰期; 首次¹³¹I 治疗疗效; 是否伴有心脏、肝脏等合并症等。

四、GD ¹³¹I 治疗后的随访及转归

GD 患者¹³¹I 治疗后短期内可出现乏力、心悸、纳差、皮肤瘙痒、甲状腺肿胀、颈部疼痛等症状,建议观察并对症处理。少数患者¹³¹I 治疗后出现暂时性白细胞降低或肝损伤,给予升白细胞或保肝药物对症治疗后可恢复正常。静息心率超过 90 次/min 或并存心血管疾病的 GD 患者可用 β-受体阻滞剂^[126]。重症 GD 患者,应在¹³¹I 治疗 3~7 d 后继续应用 ATDs,首选 MMI,当 FT₄ 趋向正常时逐渐减量、停药^[1]。

建议¹³¹I 治疗 1~3 个月后复查,如病情较重时,应根据需要密切随诊。之后每隔 1~2 个月监测甲状腺功能,并持续至半年,或直至患者发生甲减行甲状腺激素替代治疗后达到稳定状态。存在 GO 者,可适当增加随访频率,避免早发甲减致 GO 加重。如确定已完全缓解,随访问隔时间可延长,建议至少每年随诊 1 次。

多种因素会影响¹³¹I 治疗效果,治疗后 1 年内发生的甲减与¹³¹I 治疗剂量相关,剂量越大,一次性缓解率越高,早期甲减发生率也随之增高。由于辐射所致的延迟效应、淋巴细胞浸润,尤其是同时合并 TPOAb 阳性的 GD 患者,即使¹³¹I 治疗后甲状腺功能恢复正常,甲减发生率每年为 2%~3%^[127]。

¹³¹I 治疗 3 个月后如症状和体征无明显缓解或治疗无效,或¹³¹I 治疗 6 个月后症状和体征未完全缓解的 GD 患者,可再次行¹³¹I 治疗。¹³¹I 再次治疗时,对前次治疗无效以及伴有并发症的患者,可适当增加¹³¹I 剂量^[128]。对于多次¹³¹I 治疗无效或复发的 GD 患者,建议手术治疗。

推荐 6-4: 重症 GD 患者¹³¹I 治疗 3~7 d 后可服用 ATDs,以预防或缓解临床症状加重。(强推荐,低质量证据)

推荐 6-5: ^{131}I 治疗后 1~3 个月复查,如病情较重时,应根据需要密切随访。(强推荐,低质量证据)

推荐 6-6: ^{131}I 治疗 3 个月无明显缓解或治疗无效,或 6 个月后未完全缓解的 GD 患者,可再次行 ^{131}I 治疗。(弱推荐,低质量证据)

推荐 6-7: GD 的自然转归或 ^{131}I 治疗后转归均可致甲减的发生。(强推荐,中等质量证据)

五、GD ^{131}I 治疗的生殖遗传及辐射安全问题

卵巢和睾丸低或不摄取 ^{131}I , ^{131}I 在 GD 患者体内排泄快,患者的生殖能力不会受到影响^[129-130]。接受 ^{131}I 治疗的儿童和青少年 GD 患者的后代中,先天性畸形的比例并未增加。考虑到甲状腺功能异常可能对妊娠的影响,接受 ^{131}I 治疗的 GD 患者,应在至少 6 个月后、待甲状腺激素水平调整正常再考虑妊娠^[131]。

有关 ^{131}I 治疗甲亢是否引发患者肿瘤发生率及其肿瘤特异性死亡率增高的问题,一直备受关注。一项甲亢治疗随访协作研究的系列报告,时间跨度 70 余年,包括 26 家医疗中心(美国 25 家,英国 1 家),覆盖了 1946—1964 年进行治疗的甲亢患者 35 000 余人。结果显示,甲亢患者接受 ^{131}I 治疗后,白血病发生率、甲状腺肿瘤发生率及癌症总体死亡率均未见增高^[132]。另一项研究对 479 452 例患者进行了分析,显示进行或未进行 ^{131}I 治疗的甲亢患者相比较,肿瘤总体发病率和死亡率无显著性差异^[133]。这些均表明甲亢 ^{131}I 治疗是一种安全的治疗方法。

虽然接受 ^{131}I 治疗的患者可对周围近距离人群构成少量 γ 辐射,其排泄物也可能对周围环境造成微量辐射污染,但患者向体外释放的辐射量有限,在遵循辐射安全注意事项条件下,不会对周围人群和环境造成辐射危害^[134-136]。

推荐 6-8: 行 ^{131}I 治疗的 GD 患者应遵循辐射安全注意事项。 ^{131}I 治疗后的女性患者,应采取避孕措施至少 6 个月,待甲状腺激素水平正常后再考虑妊娠。(强推荐,低质量证据)

第 7 部分 GD 的手术治疗

一、手术治疗的适应证和禁忌证

手术是 GD 3 种主要治疗方法之一,并非首选治疗方式^[1,104,131]。GD 甲亢手术的适应证:伴有压迫症状、胸骨后甲状腺肿、中度以上的原发性甲亢;经内科规范治疗效果不佳者;对 ATDs 产生严重不良反应者;不愿或不宜行 ^{131}I 治疗或 ^{131}I 治疗效果不佳者;合并甲状腺恶性肿瘤或原发性甲状旁腺功能亢进症者;伴中重度 GO,内科治疗效果不佳者;患者有主观愿望要求手术以缩短疗程而迅速改善甲亢症状者。

GD 的手术禁忌证:全身情况差,如伴有严重心、肝、肾等器质性病变,或合并有恶性疾病终末期等消耗性疾病,不能耐受手术者;妊娠早、晚期。

推荐 7-1: GD 甲亢患者手术治疗须严格把握适应证和禁忌证。(强推荐,低质量证据)

二、GD 患者的术前准备

GD 虽然是良性疾病,但手术创伤及风险较大,术后出血、喉部神经损伤、甲状旁腺功能减退等并发症发生率相对其他疾病较高。术前应进行充分的医患沟通,使患者理解手术治疗的目的、意义和结局^[14,137-138]。

完善的术前准备是保证手术顺利进行和预防术后并发症的重要措施^[43]。术前应使用 ATDs 控制甲状腺功能正常,可一定程度上预防甲状腺危象的发生^[1,131,139]。服用 β -受体阻滞剂控制心率至 90 次/min 以下,术后逐渐停用。

对于 GD 患者,术前服用碘剂,如碘化钾溶液、饱和碘化钾溶液或无机碘,以减少甲状腺血供及术中出血^[140]。复方碘化钾溶液(Lugol 液,含 8 mg 碘/滴),每天 3 次口服;从 3 滴(0.05 mL/滴)开始,以后逐天每次增加 1 滴,至每次 16 滴为止,然后维持此剂量,准备 2 周。结合 ATA 指南及国内现况^[1,141],也可采用如下方式:Lugol 液每次 5~10 滴(或饱和碘化钾溶液每次 1~2 滴),每天 3 次口服,连服 10 d。随着 ATDs 的临床应用,许多国家已经对碘剂不作常规推荐^[142-143]。

对于没有条件服用碘剂的患者,可用 ATDs 与 LT_4 合用的方法进行术前准备^[144-145];或者应用普萘洛尔将术前心率控制在 90 次/min 以下,术中应用氯化可的松 200 mg^[146]。

某些甲亢患者对 ATDs 不能耐受或需在较短时间内接受手术而术前甲状腺功能未能控制正常,可联合使用碘剂、 β -受体阻滞剂、地塞米松进行 7 d 快速准备^[104,147]。具体用法是:Lugol 液口服 7 d,每天 3 次,每次 0.75 mL(即 15 滴);第 4 天起加用地塞米松 10~20 mg 静脉滴注,每天 1 次,连用 3 d 后手术^[148],术前 1 d 开始口服普萘洛尔将心率控制在 90 次/min 以下。

近来研究表明,术前单独口服钙剂、维生素 D_3 或两者联合使用,均可减低手术以后因甲状旁腺功能损伤或骨转换增加引起的低钙血症的风险^[149-154]。

推荐 7-2: GD 患者应在术前服用 ATDs(ATDs 过敏或不能耐受者除外),使甲状腺功能正常后再行手术治疗。(强推荐,低质量证据)

推荐 7-3: 完善的术前准备如控制心率、补钙和维生素 D_3 等是保证手术顺利进行和预防术后并发症的重要措施。(强推荐,低质量证据)

推荐 7-4: GD 患者 ATDs 不耐受或需短时间内接受手术时,可联合碘剂、 β -受体阻滞剂、地塞米松进行术前准备。(弱推荐,低质量证据)

三、手术过程和术式选择

GD 患者甲状腺切除范围仍存在争议。常用的手术方式有:双侧甲状腺次全切除术、一侧腺叶切除+对侧次全切除术、双侧甲状腺近全切除术、全甲状腺切除术^[42, 155-157]。全切/保留部分腺体组织的手术方式各有优缺点:切除全部甲状腺组织需术后长期行 LT₄ 替代治疗,但可以避免甲亢复发。由于 GD 手术的风险性高,例如喉返神经暂时性及永久性损伤、甲状旁腺暂时性及永久性功能低下和甲状腺危象的发生风险、操作难度大,此类患者的甲状腺切除术推荐由经验丰富的外科医生实施,能为患者提供更为良好的预后,在降低复发率,减少术后并发症和住院费用,缩短住院时间上均有体现^[158]。GD 合并甲状腺恶性肿瘤者,建议行甲状腺全切除术,是否行淋巴结清扫及清扫范围按肿瘤原则处理。

推荐 7-5: GD 的手术方式首选全甲状腺或近全甲状腺切除术。GD 患者的手术治疗应由具有丰富手术经验的外科医师实施。(强推荐,中等质量证据)

四、GD 患者术后管理

甲亢手术是一种高风险手术,术后并发症发生率较一般甲状腺手术高。甲状腺危象是术后的严重并发症,多发生于术后 12~36 h,起病急、发展快,病死率高达 8%~25%^[139]。甲状腺危象的发生与术前甲状腺功能未能纠正、基础代谢率高、手术应激反应、特殊状态下肾上腺皮质激素效能不足有关,充分的术前准备和轻柔的手术操作是预防的关键^[139, 159]。为防止患者昏迷谵妄导致无法口服药物,术前可常规放置鼻胃管作为预防性给药通道。

甲状腺全切除术后暂时性低钙血症发生率 6.9%~46.0%,应常规术前术后口服补充钙剂和(或)维生素 D₃。术后 6 h 及 12 h 的血清钙变化趋势可预测甲状腺切除术后的钙水平^[160],术后即刻的甲状旁腺激素(PTH)水平降低(<10~15 pg/mL)预示将发生低钙血症^[160],此时除口服补钙和维生素 D₃ 外,还应静脉补钙,并监测血钾、钙、镁和磷的变化。当患者低钙血症相关症状消失、血钙水平在 2.0 mmol/L 以上且 24 h 内没有明显下降时,可逐步减少补充钙及骨化三醇,但应继续监测 PTH 的变化^[161]。口服补钙方案为每次 500~1 000 mg 元素钙,每天 2~3 次起始,如果无低血钙症状发生,可按每 2 d 减少 500 mg 元素钙。骨化三醇每天 0.5 μ g,持续 1~2 周^[162]。

甲亢患者因其甲状腺及周边血供更加丰富,比

其他甲状腺手术更容易发生术中和术后出血^[163-164]。术后出血最常见于术后 24 h 以内;预防患者出现恶心、呕吐、咳嗽等,避免颈部剧烈活动,可减少出血风险。术后出血会导致压迫气管或者喉头水肿造成呼吸困难甚至窒息,一旦确诊,应立即处理。

甲状腺手术后患者发生声音变化比较常见。若是由气管插管导致的声带水肿引起,通常会在几天内水肿消退后恢复。若声音嘶哑持续存在,或伴有饮水呛咳时,则存在喉返神经(RLN)损伤可能性,须进一步评估声带功能。通常情况下,声带嘶哑在术后 6~12 个月内会有所改善。RLN 损伤早期干预(术后 2~8 周)可能改善预后;及时诊断声带功能障碍(VFD)有利于及早应用尼莫地平治疗^[165-167]。喉上神经外支(EBSLN)功能障碍通常表现为声音低沉、沙哑和(或)不能达到高音。术中神经监测应用有助于协助识别和保护 EBSLN^[168]。

推荐 7-6: 充分的术前准备和轻柔的手术操作是预防甲状腺危象的关键。早期诊断和综合治疗对改善预后具有重要作用。(强推荐,中等质量证据)

推荐 7-7: 甲亢患者术前、术后常规口服补充钙剂和维生素 D₃,并根据术后患者临床症状和血清钙、PTH 结果制定具体治疗方案。(弱推荐,低质量证据)

推荐 7-8: 甲亢患者术后出血概率高于一般甲状腺手术,术中应精细操作,合理使用能量器械,妥善止血,一旦发生术后出血,应立即积极处理。(强推荐,中等质量证据)

推荐 7-9: GD 是导致术中喉返神经损伤的高危因素,所有 GD 患者术前均应进行声音和声带评估;术中应常规识别并保护喉返神经。(强推荐,低质量证据)

推荐 7-10: 甲状腺切除术后,对于已知或疑似 VFD 患者,尤其对声音特别关注的患者,应进行喉镜检查,由耳鼻喉科医生进行早期评估和治疗。(强推荐,中等质量证据)

第 8 部分 TMNG 和 TA 甲亢的处理

一、TMNG 和 TA 甲亢¹³¹I 治疗

¹³¹I 可用于治疗有自主摄取功能并伴有甲亢的良性甲状腺结节,如 TA 和 TMNG。对高龄患者、伴严重的合并症、手术史或颈前瘢痕、或甲状腺肿较轻的 TMNG 和 TA 患者,尤其适合¹³¹I 治疗。但必须注意的是,TMNG 首选手术治疗,而且推荐行甲状腺全切除术,可以避免复发。有手术禁忌证或患者拒绝手术者可选¹³¹I 治疗。合并甲状腺癌者应该手术治疗。TA 尽管可以选择¹³¹I 治疗,但因有极少部分高

功能热结节可能是甲状腺滤泡癌,对于前述可疑者以及¹³¹I治疗失败或拒绝¹³¹I治疗者也应该选择手术治疗。

¹³¹I治疗前的低碘饮食要求与成人GD¹³¹I治疗相同。在¹³¹I治疗前宜使用β-受体阻滞剂,一般不建议ATDs预先治疗。¹³¹I治疗的目的是消除甲亢状态,TMNG的¹³¹I治疗剂量一般高于GD的治疗剂量。另外,TMNG的RAIU可能较低,有必要增加¹³¹I剂量。

二、TMNG和TA甲亢¹³¹I治疗后随访及再处理

¹³¹I治疗后2~3个月,有自主功能的结节可逐渐缩小,甲状腺体积平均减少40%;伴有甲亢者在结节缩小的同时,甲亢症状、体征和相关并发症可逐渐改善,甲状腺功能指标可逐渐恢复正常^[169]。TA患者如未经ATDs预先治疗,¹³¹I治疗后甲状腺功能基本恢复正常,如前期预先进行ATDs治疗可增加甲减发生的风险。对于TMNG的患者早期甲减发生率不高,随时间延长甲减发生率逐渐增加,约有半数患者20年后出现甲减,其中年龄>45岁、RAIU>50%、TPOAb阳性和经MMI预先治疗过的患者风险更高^[170-171]。因此,建议¹³¹I治疗后每年至少检测1次甲状腺功能,如监测中发现甲减,要及时给予LT₄替代治疗。

如TMNG或TA患者¹³¹I治疗后3个月疗效不明显,应该选手术治疗,如患者拒绝手术,可考虑再次行¹³¹I治疗。¹³¹I治疗6个月后甲亢未缓解、结节缩小不大或无变化,应结合患者的临床表现、相关实验室检查和甲状腺核素显像复查结果,考虑再次¹³¹I治疗或采取其他治疗方法^[172]。

推荐 8-1: ¹³¹I可用于治疗具有自主摄取功能并伴有甲亢的良性甲状腺结节。(强推荐,高质量证据)

推荐 8-2: TMNG和TA甲亢¹³¹I治疗前宜使用β-受体阻滞剂治疗,不建议预先使用ATDs治疗。(弱推荐,低质量证据)

推荐 8-3: TMNG和TA甲亢患者在接受¹³¹I治疗6个月后如甲亢仍未缓解、结节缩小不明显或无变化,或¹³¹I治疗后3个月疗效仍不明显时,应该选手术治疗,如患者拒绝手术,可考虑再次¹³¹I治疗。(强推荐,中等质量证据)

三、TMNG或TA甲亢的术前准备

TMNG或TA患者预防发生甲状腺危象至关重要^[173]。术前应用ATDs将甲状腺功能控制到正常再手术,也可术前3d用地塞米松10~20mg静脉滴注,每天1次,进行快速术前准备后手术。术前不推荐服碘,因为有加剧甲亢的风险。有研究对比了单独使用MMI和联合使用MMI与β-受体阻滞剂的效果,结果表明联合使用MMI与β-受体阻滞剂的患者

心率慢、气短乏力的症状少^[126]。β-受体阻滞剂通常不单独作为术前的准备用药,仅在TMNG患者甲亢症状较轻,并且对ATDs过敏时,才可考虑单独使用。术前甲状腺超声检查非常重要,因为可以发现对侧可疑或需要监测的结节,有助于决定甲状腺手术的方式^[174]。

四、TMNG和TA甲亢手术方式和术后管理

TMNG是弥漫性病变,容易出现结节复发。如果初次手术行全甲状腺或近全甲状腺切除术,可以避免TMNG的复发,并且这种手术与甲状腺次全切除术一样,并发症发生率低^[175-177],而再次手术治疗复发性或持续性TMNG会使永久性声带麻痹或甲状旁腺功能减退症的风险增加3~10倍^[178-179]。但TMNG的切除范围仍存在争议,双侧甲状腺次全切除术或者一侧腺叶切除+对侧次全切除术也可作为考虑的手术方式^[42]。TMNG手术应由经验丰富的外科医生完成^[180]。

一侧腺叶切除作为TA的首选术式。腺叶切除术既切除了TA,也保留了对侧正常的甲状腺组织,使大多数患者的甲状腺功能保持正常,如果腺瘤位于甲状腺峡部,则应进行峡部切除术。TA手术应由经验丰富的外科医生进行。

术后持续或复发的甲亢表明手术范围不足。由于再次手术显著增加甲状旁腺功能减退和喉返神经损伤的风险,所以应尽量避免手术而使用¹³¹I治疗^[170, 180]。如果必须进行手术,需由经验丰富的外科医生进行。

TMNG或TA患者的术后管理参见GD甲亢的术后管理。

推荐 8-4: 手术治疗TMNG和TA前使用ATDs联合或不联合β-受体阻滞剂治疗甲亢,术前不推荐服用碘剂。(强推荐,低质量证据)

推荐 8-5: TMNG应首选全甲状腺或近全甲状腺切除术,其次为双侧甲状腺次全切除术或一侧腺叶切除+对侧次全切除术,并由经验丰富的外科医生完成。(强推荐,中等质量证据)

推荐 8-6: 对于孤立性TA,首选同侧腺叶切除术,如果TA位于峡部,可选峡部切除术。(强推荐,中等质量证据)

五、TMNG或TA甲亢的ATDs治疗

ATDs不能诱导结节性甲状腺疾病患者病情的完全缓解,停止治疗会导致疾病复发^[181-182]。然而,对于一些预期寿命有限且手术风险较高的患者,包括难以遵从辐射安全规定的疗养院或其他护理机构的人员,长期(终身)ATDs治疗可能是最佳选择。一项随机平行对照试验比较了TMNG接受长期MMI治疗或¹³¹I治疗的有效性和安全性^[183],其中,53例MMI组和54例¹³¹I组患者完成了60~100个

月的随访。在 MMI 组, 2 例患者 (3.8%) 出现亚临床甲减, 51 例患者 (96.2%) 在随访结束时仍保持甲状腺功能正常。在 ^{131}I 组中, 22 例 (41%) 出现甲减, 12 例 (22%) 甲亢持续或复发。提示长期 (60~100 个月)、低剂量 MMI 是治疗 TMNG 安全有效的方法, 不劣于 ^{131}I 治疗。

TMNG 患者恢复甲状腺功能正常所需的 MMI 剂量通常较低 (5~10 mg/d)。Azizi 等^[183] 发现, 在第 1、3、5 年维持甲状腺功能正常的 MMI 剂量分别为 (6.3 ± 2.0) 、 (4.5 ± 0.9) 和 (4.1 ± 1.0) mg/d。治疗初期建议每 2~3 个月监测甲状腺功能, 尤其是在老年患者中^[184], 待甲状腺功能正常后, 可以减少至每 6 个月监测 1 次。

推荐 8-7: TMNG 或 TA 的长期 MMI 治疗可用于一些老年患者或伴发其他疾病预期寿命有限的患者, 还可用于主动要求这种治疗的患者。(弱推荐, 中等质量证据)

第 9 部分 亚临床甲状腺毒症

一、亚临床甲状腺毒症的定义和病因

亚临床甲状腺毒症 (subclinical thyrotoxicosis) 是

指各种原因导致 TSH 水平低于参考范围下限, 同时 FT_4 和 FT_3 和 (或) TT_3 、 TT_4 在参考范围内^[1,5,185]。由于甲状腺功能增强导致的持续性亚临床甲状腺毒症称为亚临床甲亢 (subclinical hyperthyroidism, SH)。依据其严重程度, 可将 SH 分为两类: 轻度 SH: TSH 介于 0.1 mU/L 与参考范围下限之间; 重度 SH: $\text{TSH} < 0.1$ mU/L^[1,5]。SH 诊断需排除外源性甲状腺激素使用、非甲状腺疾病、药物作用及下丘脑/垂体疾病。

SH 主要病因包括 GD、TMNG 和 TA 等 (图 1)^[186-187]。GD 是碘充足地区年轻 SH 患者 (<65 岁) 中最常见的病因, 而 TMNG 和 TA 在碘缺乏地区及老年患者 (>65 岁) 更为常见。

导致亚临床甲状腺毒症其他病因包括甲状腺癌患者 LT_4 抑制治疗及甲减治疗过程中的 LT_4 过量使用、妊娠早期、破坏性甲状腺炎、甲亢 ^{131}I 治疗后等。

二、SH 对死亡的影响

多项研究表明 SH 与死亡率增加有关, 但是结论不一致。部分研究发现 SH 患者的总死亡率升高, 尤其是在老年患者中^[188]。而另一些研究发现 SH 与死亡率无显著相关性^[189]。这些研究的局限

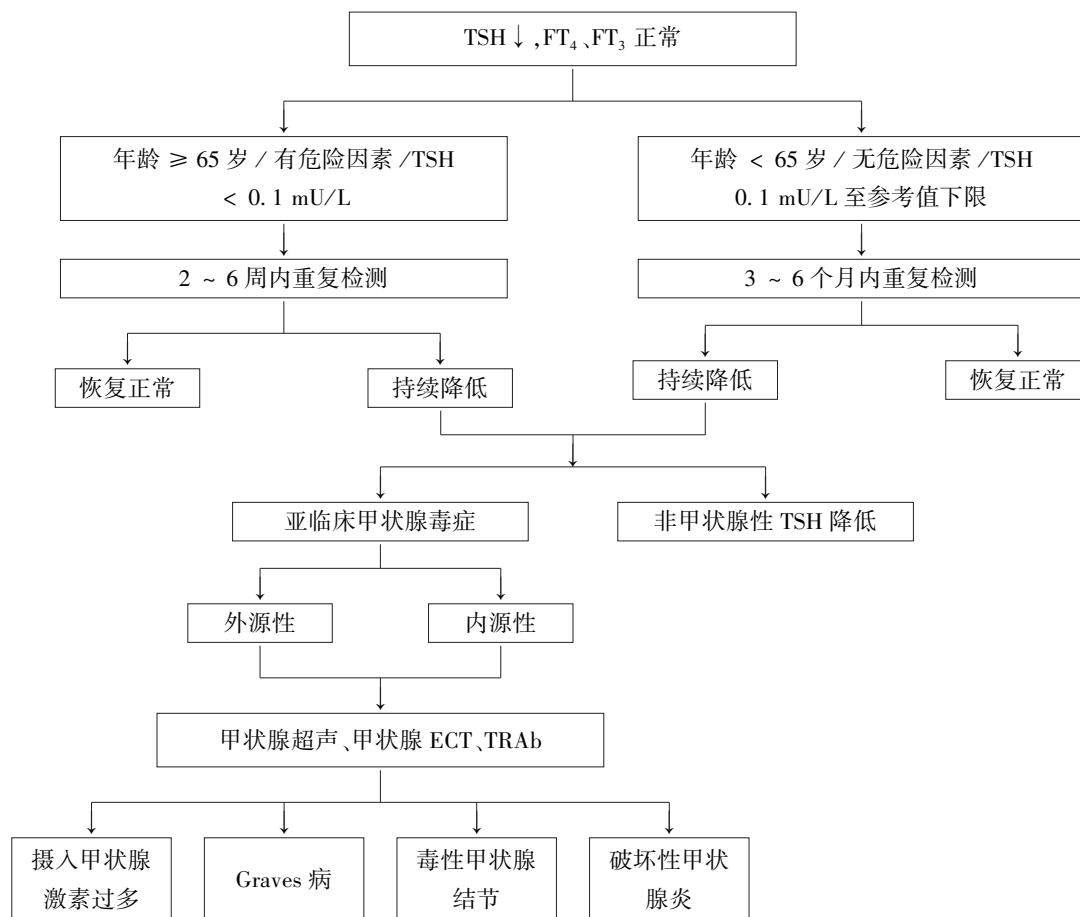


图 1 亚临床甲状腺毒症病因诊断流程图

性表现在:样本量较小,年龄范围狭窄,随访时间短,且仅依据 TSH 水平诊断 SH。Collet 等^[188]的一项 meta 分析纳入 10 项研究,包括 52 674 名参与者,发现 SH 患者与甲状腺功能正常人群比较总死亡率升高 24%,且相较于 TSH 值为 0.1~0.39 mU/L 的患者,TSH<0.1 mU/L 的患者心血管疾病相关死亡率更高。

三、SH 对心血管系统的影响

心脏血管事件:SH 是否增加心血管事件,研究结论不一致,但是一项 meta 分析提示 TSH<0.1 mU/L 与心衰发生的风险增加有关^[190],但是,没有发现 SH 与卒中的发生风险增加有关^[191]。

心房颤动:心律失常是 SH 患者心血管风险的一个重要方面。多项研究证实 SH 患者中出现心律失常,尤其是发生房颤的风险增加^[188,192-195]。一项大规模的人群队列研究,纳入 586 460 名患者,平均随访 5.5 年,发现与甲状腺功能正常人群相比,SH 患者发生房颤的 OR 为 1.12,其中轻度 SH (TSH 0.1~0.39 mU/L) 者为 1.16,重度 SH (TSH<0.1 mU/L) 者为 1.41^[194]。提示心房颤动发生风险与 TSH 水平相关。SH 增加休息及运动时的心率、降低心率的变异性并增加房性和室性期前收缩的频率,上述这些变化随着 SH 的治疗得以改善^[196-198]。

四、SH 对骨骼和认知的影响

骨骼:多项研究表明 SH 患者的骨折风险增加,见于所有成年患者,如绝经女性、男性及随时间进展为临床甲亢的患者^[195,199-201]。一项 meta 分析提示,相较于甲状腺功能正常人群,SH 患者骨折风险升高,包括髋关节骨折风险升高 36%,任何一种骨折风险升高 28%,非脊柱骨折风险升高 16%^[202]。另一项 meta 分析进一步证实 SH 与骨折的相关性^[203]。TSH 水平越低骨折风险越高,与 TSH 在 0.1~0.39 mU/L 之间的人群相比,TSH<0.1 mU/L 的患者发生骨折风险更高。但也有部分研究提示 SH 与骨折之间无明显相关性^[204-206]。内源性 SH 患者比服用甲状腺激素所致 SH 患者骨折风险增加^[1]。

一项荷兰的研究表明 SH 患者骨密度降低^[207]。股骨颈及全髋骨密度下降更多见于女性^[203]。大部分研究表明患 SH 的绝经女性会出现骨密度降低,但在男性及未绝经女性患者中少见^[186]。在绝经 SH 女性患者中,骨密度降低是否引起骨折风险增加尚无定论。一些小型的非随机对照试验表明使用 ATD 或¹³¹I 治疗后,SH 患者骨密度可得到改善^[208-211]。

认知:目前探讨 SH 和认知功能障碍相关性的研究较少,且有争议^[212]。Kalmijn 等^[213]的研究表明 SH 患者认知功能障碍风险增加,也有研究未发

现两者之间明显的相关性^[214-215]。一项 meta 分析提示 SH 患者患认知功能障碍的风险增高 67%^[216]。

症状与生活质量:有 4 项研究探索 SH 是否与自己报告功能或身体机能的客观评估能力相关^[214,217-219]。其中 3 项研究未发现其相关性,1 项研究表示 SH 与男性的体能降低相关。另一组非对照研究显示患 SH 的中年女性在¹³¹I 或甲状腺切除术后,肌肉量以及肌肉强度增加^[220]。

五、SH 的自然转归

SH 患者的自然转归不尽相同,0.5%~5%的患者进展为临床甲亢^[1],17%~36%的患者 TSH 恢复至正常水平^[195]。新加坡的一项随访 18 个月的研究发现,5.3%的患者进展为临床甲亢,13.3%的患者 TSH 恢复至正常水平^[221]。SH 的转归可能与其病因及 TSH 水平相关。在另一项纳入 323 例 SH 患者的回顾性研究中,7 年间 TSH<0.1 mU/L 的患者中 20.3%进展为临床甲亢,而 TSH 在 0.1~0.39 mU/L 的患者中仅 6.8%进展为临床甲亢^[222]。另一项 96 例 SH 患者的回顾性研究中,随访 5 年后,9%由 GD 引起者、21%由 TNMG 引起者及 61%由 TA 引起者需要治疗^[223]。GD 引起的 SH 比 TMNG 及 TA 引起的 SH 更易发生自发缓解^[223]。

六、SH 的治疗与随访

目前尚无足够证据支持或反对在年轻 SH 患者或 TSH<0.1 mU/L 的绝经前 SH 患者中进行治疗。一项非对照研究发现,在中年 SH 患者中,治疗可改善甲亢症状^[196]。基于上述研究和国外指南,年龄<65 岁,无心血管疾病、骨质疏松等合并症,有高代谢症状,且 TSH 持续性<0.1 mU/L 时,可考虑起始治疗^[43,185,187-188,190,196,202]。对于年龄<65 岁,无心血管疾病、骨质疏松等合并症,TSH 水平在 0.1~0.39 mU/L (参考范围下限)之间,且无甲亢相关症状的 SH 患者,应制定个体化治疗方案,可暂观察随访。对 GD 导致的 SH 患者,特别是年轻患者,由于轻症患者治疗后的缓解率较高,ATDs 治疗可作为合理选择^[79]。由于部分 GD 引起的 SH 患者不治疗也可自行恢复,所以对于此类患者也可暂不治疗,持续观察^[195,222,224]。

对于年轻患者,建议每 6~12 个月监测甲状腺功能,如 TSH 持续下降,且<0.1 mU/L,应考虑给予 ATDs 治疗。对于有甲亢症状的患者, β -受体阻滞剂可能用于改善症状。对于老年患者,随访频率需适当增加。

推荐 9-1:SH 患者应进行心电图、心脏超声和骨密度评估。(强推荐,高质量证据)

推荐 9-2:对于 TSH 持续性<0.1 mU/L,或年龄 \geq 65 岁,或有合并症(心脏病高危因素、心脏病患者、骨质疏松症、未接受雌激素或二膦酸盐的绝

经妇女)及有甲亢症状的 SH 个体都应接受治疗。(强推荐,高质量证据)

推荐 9-3:对于年龄<65 岁,无心血管疾病、骨质疏松等合并症,TSH 水平在 0.1 mU/L 至参考范围下限之间,且无甲亢相关症状的 SH 患者应暂时观察和随访。(强推荐,中等质量证据)

推荐 9-4:对于合并高代谢症候群的 SH 患者,可使用 β -受体阻滞剂。如明确需要治疗,其治疗原则应基于病因且遵循临床甲亢相同的治疗原则。(强推荐,中等质量证据)

第 10 部分 儿童和青少年 GD 的管理

一、儿童和青少年甲亢患者的症状管理

GD 是儿童甲亢最常见的类型。儿童期 GD 占所有 GD 病例的 5%^[225]。儿童和青少年的总发病率约为每年 4.58/10 万,但 15 岁之前的发病率较低,每年 1/10 万~2.91/10 万。GD 在女孩中的发病率是男孩的 3.4 倍^[226]。在 5 岁之前,女孩与男孩的比例为 1.4:1。儿童和青少年症状通常不易发现,往往在诊断前很长时间即出现但未被识别,比如学习障碍、行为改变、情绪异常或睡眠障碍,往往出现明显的食欲亢进且体重减轻才开始就医。对于临床可疑或已确诊的青少年 GD 患者,如表现出明显的临床症状,包括心动过速、肌无力、双手细颤等,应积极使用 β -受体阻滞剂。对于有气道高反应性疾病的青少年可使用选择性的 β_1 -受体阻滞剂,如阿替洛尔或美托洛尔,并注意观察患者的气道症状。

推荐 10-1: β -受体阻滞剂用于有甲亢症状的儿童和青少年,特别是心率超过 100 次/min 的患者。(强推荐,低质量证据)

二、儿童和青少年 GD 的 ATDs 治疗

儿童和青少年 GD 甲亢 ATDs 治疗疗效不及成年人,疗程长且缓解率低(通常<25%)^[227-228]。在选择治疗方式时,医生应充分考虑患者的年龄、临床状况和临床缓解的可能性,结合患者及其家长的意愿和实际可操作性选择治疗方式。目前仍将 ATDs 作为初诊初治青少年 GD 患者的一线治疗。然而大多数患儿在数年后最终需要¹³¹I 或手术治疗。

儿童和青少年 ATDs 治疗的首选药物是 MMI。现有研究证实 MMI 每天 1 次的疗效优于 PTU 多次服用^[229]。鉴于 PTU 严重肝毒性的报告,不建议儿童和青少年 GD 患者应用 PTU。仅在无手术或¹³¹I 治疗的情况下,且存在 MMI 不能耐受的不良反应,作为术前或¹³¹I 治疗前的预治疗而短期使用。MMI 剂量推荐如下:婴幼儿: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。如甲状腺激素水平升高明显,允许在上述剂量基础上增加 50%~100%^[1]。当甲状腺激

素水平恢复正常时,减少 MMI 剂量使 TSH 正常^[230]。不推荐联合应用 LT₄ 以预防药物性甲减^[231]。但在治疗初期(前 4 个月)如果 FT₄ 和(或) FT₃ 已经下降低于正常范围或处于正常范围的下限,则允许加用 LT₄,并根据 FT₄ 值,调整 LT₄ 剂量,直至指标稳定^[232]。

推荐 10-2:ATDs 治疗是初诊儿童和青少年 GD 患者一线治疗,药物首选 MMI。(强推荐,中等质量证据)

三、儿童和青少年甲亢 ATD 治疗不良反应的监测

儿童和青少年应用 ATDs 出现的不良反应与成人相似。需要注意的是 MMI 导致的不良反应与药物剂量有关,儿童要尽量避免药物过量。由于 PTU 与严重肝损害相关,特别是儿童发生风险增加^[233]。PTU 引起的肝损伤起病急、进展快,因此建议避免在儿童中使用 PTU。

接受 ATDs 治疗的儿童需要监测体重。在 GD 治疗的儿童中,6 个月内体重会明显增加,且会持续增加^[234]。应注意体重增加所致的代谢异常。

青少年甲亢患者 ATDs 不良反应的监测和处理与成人相同。如儿童出现 ATDs 严重不良反应,应停止用药,仔细评估病情、充分和患者及其家属沟通,选择甲亢其他治疗方式,如手术和¹³¹I 治疗^[235-236]。

推荐 10-3:建议以书面形式向患者或监护人提供 ATDs 不良反应的相关信息,在开始 ATDs 治疗前评估血常规和肝功能,并在用药后密切监测不良反应,及时处理。(强推荐,中等质量证据)

推荐 10-4:儿童和青少年 GD 患者,ATDs 治疗后如出现严重不良反应、复发或不能坚持药物治疗,建议改用¹³¹I 或甲状腺全切除术治疗,不建议更换其他 ATDs。(强推荐,低质量证据)

四、儿童和青少年 GD 患者 ATDs 治疗的疗程

儿童和青少年使用 ATDs 疗程存在争议,目前缺乏对儿童和青少年 GD 患者观察的临床数据。在使用 ATDs 治疗 1~2 年的儿童和青少年中,缓解率一般为 20%~30%^[237-239]。ATDs 通常至少使用 3 年,并且当 TRAb 达标数月后方能停药。如果根据患者的临床症状和疾病特点评估其缓解的可能性较低,应考虑延长 ATDs 的疗程(≥ 5 年)。患者存在以下情况者,即便 ATDs 治疗 2 年,临床缓解率仍然很低:甲状腺明显肿大,年龄<12 岁,血清 TRAb 滴度高,FT₄ 水平高于 50 pmol/L,建议更改治疗方式。

另一种观点认为,如患者耐受 ATDs 治疗,也可延长 ATDs 的使用时间,低剂量的 MMI 长期治疗的安全性已被证实。此方式可作为最终决定手术

或¹³¹I 治疗前的过渡治疗手段。但对于接受 ATDs 治疗超过 2 年的患者,需每半年到 1 年重新评估适合 GD 的治疗方式,直至家长 and 患者本人接受手术或¹³¹I 治疗。在儿童和青少年 GD 患者中,生物制剂类免疫调节剂尚未证实疗效及安全性。

推荐 10-5:儿童和青少年 GD 患者如果在 1~2 年的 MMI 治疗后仍未缓解、或接受长程 ATDs 治疗的青少年患者,需 6~12 个月评估病情情况,重新考量适合的治疗方式。(强推荐,低质量证据)

推荐 10-6:儿童和青少年应避免使用生物制剂类的免疫调节剂。(强推荐,中等质量证据)

五、儿童和青少年 GD 患者的手术准备

药物治疗是儿童和青少年 GD 的主要治疗手段,但在以下情况可选择手术治疗^[1,240]:建议考虑根治性治疗方案的小龄儿童 GD 患者(<5 岁);巨大甲状腺肿(>80 g),ATDs 治疗不能缓解者;ATDs 治疗效果不佳或不能耐受其不良反应,且无法接受¹³¹I 治疗者;合并甲状腺癌者;患者希望疾病短期内完全缓解者。

手术采用全甲状腺或者近全甲状腺切除术^[1,240-243]。术后须终身行 LT₄ 替代治疗。

术前准备包括 MMI 控制甲状腺功能。碘化钾(50 mg 碘/滴)可给予 1~2 滴(即 0.05~0.1 mL),每天 3 次,术前使用 10 d,可混在果汁或牛奶中服用^[1,240]。

儿童甲状腺手术术后并发症的发生率高于成年人,患儿年龄越小,其手术并发症的发生率越高^[244-246]。出血、声音嘶哑(喉返神经麻痹)和甲状旁腺功能减退症是常见的手术并发症。经验丰富的外科医生完成此类手术可降低手术并发症的发生率。由儿科内分泌专家、经验丰富的外科医生和麻醉师组成的多学科医疗团队将会为 GD 患儿带来最好的治疗效果。当手术由无相关手术经验的医生实施时,患者术后并发症的发生率大约是专科医生 2 倍^[244];而当手术是由熟练的儿童外科医生实施时,永久性甲状旁腺功能减退症和喉返神经麻痹发生风险较低,分别<2%和 1%^[244,247-249]。

推荐 10-7:儿童和青少年 GD 患者须严格掌握手术适应证,术前应使用 MMI 使甲状腺功能恢复正常,同时术前应服用碘制剂。(强推荐,低质量证据)

推荐 10-8:儿童 GD 的手术方式选择全甲状腺或近全甲状腺切除术,术后须终身行 LT₄ 替代治疗。(强推荐,中等质量证据)

六、儿童和青少年 GD 患者的¹³¹I 治疗

¹³¹I 治疗在儿童和青少年患者中已广泛应用,但对¹³¹I 治疗后继发肿瘤的担心,使得在儿童 GD 患者中的应用相对谨慎。目前关于儿童 GD 患者

中¹³¹I 的应用与甲状腺癌发生风险相关性的文献非常少,一般认为在经受外源射线照射后甲状腺癌发生风险在<5 岁的儿童中最高,并随年龄增加逐渐降低。目前亦尚未发现¹³¹I 剂量与儿童甲状腺癌的风险增加相关。尽管目前缺乏有效证据,但对 5 岁以内的儿童应避免使用¹³¹I 治疗。对符合¹³¹I 治疗适应证的 5~10 岁儿童 GD 患者,¹³¹I 治疗剂量建议不超过 370 MBq(10 mCi)^[1]。

儿童和青少年 GD 患者¹³¹I 治疗的适应证:ATDs 治疗无效,或有严重不良反应;有手术禁忌证或不宜手术。¹³¹I 治疗的禁忌证:确诊或可疑有甲状腺癌患者。

儿童和青少年 GD 患者¹³¹I 治疗前的准备、确定¹³¹I 剂量的方法与成人 GD 相同^[1]。如果治疗剂量不足,导致反复¹³¹I 治疗,有增加甲状腺癌发生的风险。

除了甲减外,儿童和青少年¹³¹I 治疗的不良反应并不常见。不足 10%的儿童在¹³¹I 治疗 1 周后有甲状腺轻微的触痛,服用非甾体类抗炎药可以在 24~48 h 内有效缓解疼痛。

推荐 10-9:对于 5 岁以上的儿童和青少年 GD 甲亢患者,¹³¹I 治疗是安全有效的治疗方法。对 ATDs 治疗无效或有严重不良反应以及有手术禁忌证或不宜手术的儿童和青少年 GD 患者可应用¹³¹I 治疗。但是 5 岁以内的儿童 GD 患者应避免应用¹³¹I 治疗。(弱推荐,低质量证据)

第 11 部分 妊娠期甲亢的处理

一、妊娠期甲状腺毒症诊断

妊娠期甲状腺毒症患病率为 0.1%~1%,其中 GD(包括妊娠前和新发的患者)占 85%,妊娠期一过性甲状腺毒症(GTT)占 10%,其他还包括 TA、TMNG、甲状腺破坏、外源性甲状腺激素应用过量等^[250-253]。

妊娠早期胎盘分泌 hCG 增加,通常在 8~10 周达到高峰。hCG 因其 α 亚单位与 TSH 相似,具有刺激甲状腺的作用,甲状腺激素产生增多可反馈抑制 TSH 分泌^[252,254],使血清 TSH 降低 20%~30%^[255]。TSH 下限较非妊娠妇女平均降低 0.1~0.4 mU/L,20%妊娠妇女可降至 0.1 mU/L 以下^[253,256-257]。血清 hCG 升高和 TSH 降低发生于妊娠 8~14 周,妊娠 10~12 周 TSH 下降至最低点。与非妊娠妇女相比,FT₄ 参考值上限在妊娠早期增加,在妊娠中晚期逐渐下降^[258]。妊娠期间,TBG 产生增加,清除减少。TBG 从妊娠 6~8 周开始增加,妊娠 16~20 周达到顶峰,一般较妊娠前增加 1.5~2 倍,TT₃ 和 TT₄ 浓度也随之增加,一直持续到分娩^[253]。妊娠期的上述生

理性变化决定了需要建立妊娠期特异性甲状腺功能指标的参考范围^[259]。

TSH<妊娠期特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L),提示可能存在甲状腺毒症,应详细询问病史、体格检查、测定 T₃、T₄、TRAb 及 TPOAb。若 FT₄ 和 FT₃ 高于妊娠期特异性参考范围,或 TT₄ 和 TT₃ 在妊娠中晚期高于非妊娠期参考范围上限 1.5 倍,可诊断为妊娠期甲状腺毒症;若 FT₄ 和 FT₃ 正常,则可诊断为妊娠期亚临床甲状腺毒症。

推荐 11-1: 诊断妊娠期甲状腺毒症,要应用妊娠期特异性甲状腺功能指标的参考范围。(强推荐,中等质量证据)

二、妊娠期甲亢的管理

甲亢控制不佳与多种不良妊娠结局相关^[260-261],还可能影响子代智力和神经系统发育^[262-263]。GTT 通常发生于妊娠前半期,与 hCG 产生过多有关^[264]。对症治疗包括控制呕吐、纠正水与电解质平衡失调等,不需给予 ATDs 治疗^[264-265]。

GD 甲亢妇女应在甲状腺功能正常、病情平稳后再妊娠,备孕期优先选用 PTU。接受 ATDs 治疗的甲亢妇女,一旦确定妊娠,可暂停 ATDs,并立即检测甲状腺功能和 TRAb,根据 FT₄ 和 FT₃ 水平决定是否继续应用 ATDs。MMI 和 PTU 均可致胎儿畸形^[90,266-270],妊娠 6~10 周是胎儿畸形的危险窗口期^[252,271],两种药物畸形发生率相近,但 PTU 所致程度较轻^[268-270],故妊娠早期优选 PTU。妊娠中晚期若需继续 ATDs 治疗者,继续应用 PTU 还是转换成 MMI,目前缺乏研究证据。两种药物转换时要注意监测甲状腺功能和药物不良反应^[272-273]。LT₄ 与 ATDs 联合应用会增加 ATDs 剂量,增加胎儿出现甲状腺肿和甲减的风险。妊娠期原则上不采用手术治疗甲亢,若病情需要,甲状腺切除术最佳时机为妊娠中期^[274]。

妊娠期应使用最小有效剂量的 ATDs,控制目标为 FT₄ 和 TT₄ 接近或轻度高于正常参考范围上限,TSH 水平不作为控制目标^[275-277]。甲状腺功能监测在妊娠早期每 1~2 周 1 次,中晚期每 2~4 周 1 次,达到目标值后每 4~6 周 1 次^[278-279]。

产后 GD 管理与非妊娠期相同,哺乳期如需 ATDs 治疗,需权衡利弊,且应在哺乳后服药^[252,261]。

推荐 11-2: GD 妇女应在甲状腺功能正常、病情平稳后再妊娠,以减少不良妊娠结局。(强推荐,低质量证据)

推荐 11-3: GTT 与妊娠早期 hCG 产生过多有关,不主张给予 ATDs 治疗。(强推荐,低质量证据)

推荐 11-4: 妊娠早期首选 PTU 治疗。妊娠期原则上不采用手术治疗甲亢,若病情需要,甲状腺切除

术最佳时机为妊娠中期。不推荐 LT₄ 与 ATDs 联合用药。(强推荐,中等质量证据)

推荐 11-5: 妊娠中晚期若需继续 ATDs 治疗者,继续应用 PTU 还是转换成 MMI 无明确推荐。(无推荐,低质量证据)

推荐 11-6: 妊娠期间甲状腺功能控制目标是应用最小有效剂量的 ATDs,使 FT₄ 接近或轻度高于参考范围上限。妊娠早期每 1~2 周监测 1 次甲状腺功能,中晚期每 2~4 周监测 1 次,达到目标值后每 4~6 周监测 1 次。(强推荐,中等质量证据)

推荐 11-7: GD 妇女哺乳期如需 ATDs 治疗,需权衡利弊,且应在哺乳后服药。(弱推荐;低质量证据)

三、妊娠期 TRAb 的监测

血清 TRAb 是诊断 GD 的主要标志物,对于妊娠期甲亢的鉴别诊断具有重要价值。TRAb 可透过胎盘,对胎儿甲状腺功能产生影响,故妊娠期(特别是妊娠后半期)TRAb 水平升高提示可能发生胎儿和新生儿的甲亢或甲减^[261,276,280-283]。

妊娠期 GD 妇女监测 TRAb 的适应证包括:目前患有未治疗或正在应用 ATDs 治疗的甲亢;既往甲亢,有¹³¹I 治疗或甲状腺切除术病史;有分娩新生儿甲亢病史;妊娠期行甲状腺切除手术治疗甲亢^[284]。多数 GD 妇女 TRAb 水平随妊娠周数增加而降低。如果应用 ATDs 治疗的妊娠妇女 TRAb 转阴,为了避免胎儿出现甲减和甲状腺肿,可尝试 ATDs 减量或停药。既往经过 ATDs 治疗后病情缓解且甲状腺功能正常、TRAb 阴性的甲亢妇女,妊娠期不需要监测 TRAb^[284]。

胎儿甲状腺在妊娠 20 周时功能逐渐发育健全。如果妊娠早期 TRAb 升高,需要在妊娠 18~22 周时再次复查 TRAb;如果妊娠早期 TRAb 阴性,则不需要再次检测。妊娠晚期检测 TRAb 有助于评估妊娠结局。高水平的 TRAb(高于参考范围上限 3 倍以上或>5 U/L)提示需要对胎儿进行密切随访^[283,285-287]。

推荐 11-8: 既往应用¹³¹I 治疗或手术切除治疗、目前未治疗或正在应用 ATDs 治疗的 GD 妇女在妊娠早期应检测 TRAb。(强推荐,中等质量证据)

推荐 11-9: 若妊娠早期 TRAb 阴性,妊娠中晚期不需要再次检测。(弱推荐,中等质量证据)

推荐 11-10: 若妊娠早期 TRAb 升高,建议妊娠 18~22 周时再次复查。(强推荐,中等质量证据)

推荐 11-11: 若妊娠 18~22 周时 TRAb 升高或开始应用 ATDs 治疗,在妊娠晚期需再次检测 TRAb,以评估胎儿和新生儿监测的必要性。(强推荐,中等质量证据)

四、产后甲状腺炎的诊治

产后甲状腺炎(PPT)是指妊娠前甲状腺功能正

常妇女在产后 1 年内出现的甲状腺功能异常^[288]。PPT 是自身免疫性甲状腺炎的一种类型,患病率约 5.4%,TPOAb 水平越高,患病风险越大^[289]。44% 的 PPT 患者有 GD 病史^[290],正在接受 LT₄ 治疗的 HT 可增加 PPT 风险^[291]。

典型 PPT 临床经过 3 个阶段:甲状腺毒症期、甲减期及恢复期;不典型病例仅表现为甲状腺毒症期或甲减期^[292]。PPT 的甲状腺毒症期需与产后发生的 GD 相鉴别。PPT 的甲状腺毒症通常发生于产后 2~6 个月,是由于甲状腺破坏、甲状腺激素释放入血所致,可自行缓解,TRAb 阴性。GD 病情相对较重,常伴有眼征,多数有 TRAb 升高^[293]。产后 GD 与 PPT 有时可共存^[292]。PPT 的甲减期出现在产后 3~12 个月,个别患者转为永久性甲减^[294-295]。

PPT 的甲状腺毒症期不主张 ATDs 治疗^[296],对于有明显症状的患者可给予小剂量 β -受体阻滞剂^[297]。甲减期可给予 LT₄ 治疗^[289],4~8 周随访 1 次,至甲状腺功能恢复正常。在持续治疗 6~12 个月 LT₄ 可尝试减量,以判断甲减是暂时性还是永久性。

推荐 11-12: PPT 在产后 1 年内发病,典型病例临床上经历甲状腺毒症期、甲减期及恢复期 3 个阶段,不典型病例仅表现为甲状腺毒症期或甲减期。PPT 的甲状腺毒症期需要与产后发生的 GD 相鉴别。(强推荐,低质量证据)

推荐 11-13: PPT 的甲状腺毒症期不主张给予 ATDs 治疗,可给予小剂量 β -受体阻滞剂对症治疗。甲减期可给予 LT₄ 治疗,4~8 周随访 1 次,至甲状腺功能恢复正常。(强推荐,低质量证据)

第 12 部分 老年 GD 甲亢的管理

一、年龄对甲亢诊断指标的影响

老年人下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴的增龄性改变主要表现为:T₄ 转化为 T₃ 减少,TT₃、FT₃ 水平下降而 FT₄ 水平轻度升高或保持不变,FT₃/FT₄ 比值降低,TSH 水平升高^[298-300]。年龄主要影响 TSH 参考范围上限值,40 岁以上年龄每增加 10 岁,TSH 参考范围上限升高 0.3 mU/L^[301],我国的数据提示年龄>18 岁,每升高 10 岁,TSH 参考范围上限升高 0.534 mU/L^[302],采用年龄特异性 TSH 参考范围后临床甲亢患病率无显著变化(0.7%对 0.52%),亚临床甲亢患病率下降(3.8%对 0.73%)^[303]。迄今尚未有令人信服的证据证明改变老年人 TSH 参考范围对健康结局有影响^[304],故目前临床仍沿用成人 TSH 参考范围。

推荐 12-1: 无年龄特异性参考范围时,建议采用成人参考范围诊断老年甲亢。(强推荐,中等质

量证据)

二、碘营养对老年甲亢患病率和病因构成的影响

碘营养状态是老年甲亢的患病率、病因构成的重要因素。中国实行普遍食盐加碘政策 20 余年,临床甲亢和 GD 患病率随年龄增长显著降低,50 岁以下分别为 0.82%~0.85%和 0.55%~0.59%,60~69 岁分别为 0.65%和 0.46%,≥70 岁为 0.47%和 0.28%。老年临床甲亢患病率在碘缺乏地区高于普通成人^[305],而在碘充足地区随增龄而下降,低于普通成人,其中 65%~75%为轻度^[8,306]。

老年甲亢常见病因包括 GD、TMNG 和 TA,其他少见病因包括垂体 TSH 瘤和滋养细胞层肿瘤及转移的分化型甲状腺癌。碘充足地区老年人甲亢的病因主要是 GD,碘缺乏地区老年人甲亢主要是 TMNG^[305]。碘致甲亢在老年人中常见,老年人使用含碘造影剂引起碘致甲亢的风险增大。6%~10%服用胺碘酮的患者会出现甲状腺毒症,在碘缺乏地区更易发生^[307]。

三、老年甲亢的临床特点

老年甲亢起病隐匿,缺乏典型的高代谢症候群^[308-309],心血管疾病相关症状常为首发和主要表现,如心悸、心房颤动、收缩压增高、脉压增宽、心力衰竭及在冠心病基础上诱发的心绞痛^[308,310],而疲劳、虚弱、烦躁、神志不清、痴呆和肌病等非特异性表现,常被误认为增龄性改变。除体重减轻和呼吸急促外,大多数典型症状随年龄增长而减少^[308]。一项纳入 25 例 GD 患者的小型临床研究显示,甲亢症状量表与 FT₄ 或 FT₃ 无明显相关,但与年龄增长呈负相关^[311]。

老年淡漠型甲亢更常见,常表现为体重减轻、抑郁和躁动,缺乏交感神经兴奋的症状;可伴有疲倦、厌食、冷漠、认知功能减退和肌无力。老年甲亢可有非特异性表现,如虚弱、持续性呕吐、高钙血症等。

甲亢增加老年患者心血管疾病风险的同时还可导致老年人注意力减退、情绪和认知改变;增加老年人骨质疏松症和骨折风险。GO 发病高峰在 50~60 岁,但 60 岁以上男性更易出现视神经病变^[312]。老年 GD 甲亢患者的甲状腺肿大程度低于年轻患者,但老年 TMNG 患者可有巨大甲状腺肿或胸骨后甲状腺肿,常出现呼吸困难等压迫症状。

四、老年甲亢的综合评估

老年人在衰老基础上常并存多种其他慢病、老年综合征,常接受多种药物治疗,这些因素均会影响其健康状态^[313-315]。基于全面反映老年人功能、心理和社会适应能力的目的,建议在临床和研究中采用老年综合评估(CGA)方法。评估项目主要有日

常生活能力包括基本日常生活能力、工具性日常生活能力和高级日常生活能力^[306,316-317];移动/平衡能力;理解/交流能力包括认知能力^[216];心理与情绪如抑郁、焦虑评估;营养不良评估;肌少症(握力、6 m 步行测试、身体成分分析)和衰弱(Fried 衰弱表型,Frail 量表)评估^[318-320];生活质量评估。

推荐 12-2:建议采取 CGA 方法对老年甲亢患者进行全面评估,指导治疗,预估疾病风险和预后。(弱推荐,低质量证据)

五、老年甲亢的治疗选择

对于病情较轻且无心脏并发症的老年 GD 甲亢患者,首选 ATDs 治疗。对于生存期有限的老年 TMNG 患者,或者不能遵守辐射防护的患者,可长期服 ATDs 药物维持治疗^[184]。静息心率超过 90 次/min 或合并心血管疾病的老年患者,推荐 β -受体阻滞剂治疗。

老年甲亢患者甲状腺激素升高程度通常较轻,而 ATDs 不良反应与剂量相关,建议 ATDs 起始剂量不宜过高。MMI 每天总量 5~20 mg 口服或 PTU 每天总量 50~300 mg 分次口服。治疗过程中应密切关注 ATDs 的不良反应,对于存在认知障碍的患者应与家属或监护人签署书面知情同意书。

ATDs 治疗疗程通常为 18~24 个月。虽然 meta 分析显示相对于年轻患者,老年患者 ATDs 治疗缓解率高、复发率低^[321],但停用 ATDs 后甲亢复发率仍达 40%~60%。为了避免甲亢复发导致的心血管不良反应,针对衰弱、复发、不接受¹³¹I 治疗或存在甲状腺手术禁忌证者,小剂量 ATDs 长期维持治疗能有效控制甲状腺功能,且耐受性良好^[322]。

老年甲亢伴有心房颤动、快速型心律失常、心力衰竭等心脏病,或 TMNG 和 TA,首选¹³¹I 治疗^[306]。手术不作为老年甲亢患者的首选治疗方案,但当巨大甲状腺肿有压迫症状、怀疑合并恶性结节或合并原发性甲状旁腺功能亢进症时应选择手术治疗^[323]。

推荐 12-3:病情较轻且无心脏并发症的老年 GD 甲亢患者,首选 ATDs 治疗;生存期短或不适合行¹³¹I 或手术治疗的 TMNG 和 TA 者,可选择 ATDs 长期维持治疗。(弱推荐,低质量证据)

推荐 12-4:伴有心房颤动、快速型心律失常、心力衰竭等心脏病的老年 GD 甲亢、TMNG 和 TA,首选¹³¹I 治疗。(弱推荐,低质量证据)

推荐 12-5:巨大甲状腺肿有压迫症状、怀疑合并恶性结节或合并原发性甲状旁腺功能亢进症时,应选择手术治疗。(弱推荐,低质量证据)

六、老年 GD 甲亢的¹³¹I 治疗

¹³¹I 治疗尤其适用于老年患者,特别是伴有心血管疾病者^[324]。禁忌证为确诊或可疑有甲状腺癌

的患者。

¹³¹I 治疗前的低碘饮食要求与成人相同。因老年 GD 患者常伴有心血管疾病或其他合并症,在¹³¹I 治疗后存在短期甲状腺毒症加重的风险,如无用药禁忌,所有老年 GD 患者在¹³¹I 治疗前宜使用 β -受体阻滞剂。

老年 GD 患者¹³¹I 治疗剂量的计算方法与成人相同。年龄是调整¹³¹I 治疗剂量的影响因素,在同等情况下,治疗剂量较成人有所增加。¹³¹I 治疗后需密切观察患者的症状变化,及时发现甲减并予以纠正。可依据治疗后甲状腺功能等变化,在无禁忌证的情况下,继续予以 β -受体阻滞剂,或在¹³¹I 治疗 3~7 d 后继续应用 ATDs(首选 MMI)控制症状。

推荐 12-6:¹³¹I 治疗是老年 GD 甲亢的一线治疗方法。(强推荐,中等质量证据)

推荐 12-7:老年 GD 患者在¹³¹I 治疗前应强调多学科合作,对伴有的严重基础疾病和并发症予以规范治疗。如无禁忌证,老年 GD¹³¹I 治疗后宜继续予以 β -受体阻滞剂,或在¹³¹I 治疗 3~7 d 后应用 ATDs 治疗。(强推荐,低质量证据)

七、老年 GD 甲亢的手术治疗

老年 GD 患者的术前准备同一般患者,ATDs 控制症状后口服碘剂 7~10 d,特殊情况时(如对 ATDs 存在严重不良反应等)可参考成人快速术前准备;术前应注意 CGA 及改善全身各系统功能,对可疑合并甲状腺癌患者应行细针穿刺细胞学检查(FNA)确诊。

应由经验丰富的外科医师实施全甲状腺或近全甲状腺切除术,甲状腺手术范围尽可能彻底,避免甲亢复发^[1]。术后须终身行 LT₄ 替代治疗。

术后以多系统支持治疗为主,注意心律、血压的变化。老年 GD 患者术后尤其应警惕甲亢危象:老年患者常缺乏高热、大汗、心率增加等典型的高代谢症状,更多表现为淡漠型危象,特征是极度虚弱和情绪冷漠;体温升高不明显;可发生充血性心力衰竭、肝衰竭、脑梗死、急性腹痛、癫痫、卒中、昏迷及休克^[325]。应早期识别,积极进行多学科综合治疗。

推荐 12-8:老年 GD 患者手术须严格掌握手术适应证,并进行妥善的围手术期支持治疗。应由有经验的医生实施全甲状腺或近全甲状腺切除术,术后须终身 LT₄ 替代治疗。(强推荐,低质量证据)

八、老年亚临床甲亢患者治疗与随访

老年患者明确 SH 诊断后,需依据 TSH 水平、合并症、病因及高代谢症候群等进一步评估是否需要治疗。TSH 持续<0.1 mU/L,或年龄≥65 岁,或有合并症(心脏病高危因素、心脏病患者、骨质疏松、

未接受雌激素或双膦酸盐治疗的绝经妇女)及有甲亢症状的 SH 个体都应接受治疗^[5]。治疗原则应基于病因且与临床甲亢相同。

SH 的治疗目标是使患者甲状腺功能恢复正常, TSH 达相应年龄段目标范围内的水平, 降低心血管事件和骨折等风险, 高代谢症候群、骨密度及 TSH 位于年龄特异性范围等可作为终点事件参与评估治疗效果。

存在 SH 并发症高风险的患者, 应在 2~6 周内复查 TSH 和 FT₄。对于其他患者, 在开始治疗前 3~6 个月复查血清 TSH 值以明确其是否为持续性降低很重要。

小部分老年患者尽管有持续性的低 TSH, 当血清 FT₄ 和 TT₃ 位于正常值范围的下半区间时, 可暂不治疗, 观察随访。

推荐 12-9:老年 SH 患者存在心脏病高危因素、心脏病、骨质疏松症风险时要同时积极治疗。(弱推荐, 低质量证据)

第 13 部分 Graves 眼病的诊治

一、GO 的定义及流行病学

Graves 眼病 (GO), 又称甲状腺相关眼病 (TAO), 是 GD 主要的甲状腺外表现, 但在慢性自身免疫性甲状腺炎甲减患者中也有发生^[326]。GO 相对罕见, 预估发病率男性 (0.5~0.9) 例/10 万人年, 女性 (2.7~3.3) 例/10 万人年, 其中较常见的是轻度和非进展性病例, 中重度病例仅占 GO 的 5%~6%^[327-328]。约 40% 的 GO 与甲亢同时出现, 40% 的 GO 在甲亢后发生, 还有少部分患者有明显的 GO 而不伴甲亢, 称为甲状腺功能正常性 GO (EGO)。GO 通常表现为双侧突眼或非对称性突眼, 仅有一部分的患者表现为单侧突眼, 此时, TRAb 测定有诊断意义。

二、GO 的诊断

参照 Bartley 的 GO 诊断标准^[329]并基于专家意见, 本指南推荐诊断标准具体如下: (1) 若患者以眼睑退缩为首发症状, 需合并以下 3 项体征或检查证据之一, 并排除其他原因后即可做出诊断: ①甲状腺功能异常和 (或) 甲状腺相关抗体异常 (以下之一): FT₃、FT₄、TT₃、TT₄、TSH 和 (或) TRAb 异常; ②眼球突出 (眼球突出度 > 18.6 mm, 或双眼突出度差值 > 2 mm, 或进行性眼球突出); ③眼外肌受累: 影像学检查 (眼眶 CT 或 MRI) 表现为不累及肌腱的单条或多条眼外肌中后段规则性增粗。 (2) 若患者以甲状腺功能或甲状腺相关抗体异常为首发症状, 需合并以下 3 个体征之一, 并排除其他原因后即可做出诊断: ①眼睑退缩; ②眼球突出; ③眼外肌受累。

对于甲状腺功能正常者、单眼受累起病者应排

除特发性眼肌病、颈动脉海绵状瘘管、炎性假瘤、眼眶肿瘤及转移瘤等疾病。

三、GO 病情活动性评估

GO 的病程经历两个阶段: 炎症活动期与静止期。炎症活动期眶后大量淋巴细胞浸润, 成纤维细胞活化, 氨基葡聚糖沉积和水肿。炎症活动期消退后其严重程度会达到平台期, 若在活动期进行早期免疫干预治疗, 抗炎消肿, 则可以显著降低疾病最终的严重程度。

临床活动性评分 (CAS) 见表 6^[330], 由 7 项组成, 每项 1 分。如果 CAS ≥ 3 分, 则为活动期。此外, 根据 2016 版 ATA 指南^[1]还包括 3 项评分要素, 眼球突出度增加 > 2 mm, 注视任何方向的眼球运动减少 ≥ 8° 及在 1~3 个月内 Snellen 表上视力下降 ≥ 1 行^[1]。当缺乏对以往病情的评估, 无法进行 10 分制的后 3 项要素评估时, 常使用 7 分制 CAS 评估法。

评估 GO 活动期的其他辅助检查包括: (1) A 型超声成像, 可分析不同组织的回声强度值, 从而判断 GO 的活动性。在 GO 活动期, 由于眼肌水肿和淋巴细胞浸润, 眼肌反射率 (EMR) 数值较低, 纤维化眼肌显示的 EMR 较高。 (2) MRI 和 CT 显示眼眶内软组织增厚程度和分布 (如眼肌增厚、眼眶脂肪水肿、视神经眶尖挤压)。CT 不能分辨出活动性, MRI 加脂肪抑制有助于量化疾病活动性和预测抗炎治疗的反应^[331-333]。生长抑素受体显像可以利用放射性核素标记的奥曲肽, 显示其与眼眶组织受体的结合情况, 也可以判断 GO 是否为活动期^[334]。

表 6 临床活动性评分 (CAS)

项目	每次随访	与前次随访比较	分数
自发性球后胀痛感超过 4 周	X		1
眼球运动导致疼痛持续 4 周	X		1
眼睑充血	X		1
眼睑肿胀	X		1
结膜充血	X		1
结膜水肿	X		1
眼阜水肿	X		1
7 分法: CAS ≥ 3 提示 GO 处于活动期			
突眼度增加 ≥ 2 mm		X	1
眼球运动下降 ≥ 8°		X	1
视力减退 (Snellen 视力表下降 ≥ 1 行)		X	1
10 分法: CAS ≥ 4 提示 GO 处于活动期			

四、GO 严重度的评估

GO 疾病的严重程度分为轻度、中度、重度和威胁视力, 见表 7^[331]。也可以 NOSPECS 标准进行 GO 疾病严重度分级, 但并非所有的 GO 病程都是由 0 级向 6 级顺序典型发展, 见表 8。在疾病病程不同时期, GO 活动性与严重度并不总是相关。

表 7 GO 病情严重性评估

程度	眼睑挛缩	软组织受累	突眼度	复视	角膜外露	视神经状态
轻度	<2 mm	轻度受累	<3 mm	一过性或不存在	无	正常
中度	≥2 mm	中度受累	≥3 mm	非持续性	轻度	正常
重度	≥2 mm	重度受累	≥3 mm	持续性	轻度	正常
威胁视力	—	—	—	—	重度	受压

表 8 NOSPECS 分级标准

分级	定义	英文缩写及全称
0	无症状或体征	N no signs or symptoms
1	只有体征而无症状	O only signs
2	软组织受累(肿胀/充血)	S soft-tissue involvement
3	眼球突出>正常上限 3 mm,有或无症状	P proptosis
4	眼外肌受累(常伴有复视等症状)	E extraocular muscle involvement
5	角膜受累	C corneal involvement
6	视力变化(视神经受损)	S sight loss

推荐 13-1:通过相关临床症状、体征和辅助检查,并排除其他眼科疾病,做出 GO 诊断,并完成临床活动度和严重程度的评估。(强推荐,中等质量证据)

五、GO 的危险因素与预防

TSHR 是 GD 和 GO 的共同抗原^[335-336],甲状腺功能异常(无论甲亢与甲减)都对 GO 有负面影响。在 GD 和桥本甲状腺炎的儿童和成人中,高滴度的血清 TRAb(>5 倍上限)与 GO 有关^[337-339]。GO 的发生和吸烟密切相关^[327,340]。吸烟会增加 GO 患病风险^[327]和加重其病情^[327];吸烟者在接受¹³¹I 治疗后 GO 的发生或进展可能性更高;吸烟者接受免疫抑制治疗的疗效更差^[341],因此所有 GD 患者无论是否存在 GO 都应戒烟。¹³¹I 会促进 GO 发生和(或)进展^[342-343],联合短期口服泼尼松治疗可预防¹³¹I 相关的 GO 进展^[342,344-345]。高胆固醇血症是 GO 一项新的潜在风险因素^[346],尽管缺少随机对照试验,但 GO 患者可以考虑使用他汀类药物控制高胆固醇血症。

推荐 13-2:所有 GO 患者应尽快恢复并维持甲状腺功能正常,都需戒烟。(强推荐,高质量证据)

推荐 13-3:有 GO 危险因素(吸烟、重度或不稳定甲亢、高滴度血清 TRAb)、病情进展或新发 GO 患者,如行¹³¹I 治疗,应给予短期口服泼尼松或泼尼松龙。(强推荐,高质量证据)

六、GO 患者甲亢的治疗

在 GO 存在的情况下,恢复和维持甲状腺功能正常是必要的,ATDs 治疗可以使甲状腺功能恢复正常并使 TRAb 水平下降^[347]。¹³¹I 治疗会使 TRAb 升高从而导致 GO 的风险增高,在使用¹³¹I 治疗存在 GO 风险的患者中,可以给予短期口服小剂量泼尼松预防 GO 的发生。GO 高风险患者:泼尼松 0.3~0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 作为起始剂量,逐渐减少,3 个月后

停药;GO 低风险患者:泼尼松 0.1~0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,逐渐减少,6 周后停药。如果没有 GO 进展的危险因素,如吸烟和高滴度血清 TRAb,长期稳定非活动的 GO 患者不用泼尼松预防。手术治疗不会对 GO 带来不良影响。

如果 GO 轻度或中重度且长期处于非活动状态,则可以根据患者的偏好选择上述任一种治疗方案^[330]。对长期处于中重度非活动的且存在危险因素的 GO 患者,若选择¹³¹I 治疗,可以考虑口服糖皮质激素预防 GO 活动。

如果轻度和活动性 GO,可以 ATDs 治疗或手术治疗,若使用¹³¹I 治疗,可联合口服泼尼松/泼尼松龙预防^[15]。如为中重度且活动性 GO 或 GO 危及视力时,甲亢应该使用 ATDs 治疗,必要时也可采用手术,不建议应用¹³¹I 治疗^[1]。

推荐 13-4:轻度非活动性 GO,根据患者的偏好可选择 ATDs、手术治疗或¹³¹I 治疗。(强推荐,低质量证据)

推荐 13-5:轻度活动性 GO,首选 ATDs 或手术治疗,如果选择¹³¹I 治疗,则应使用糖皮质激素预防 GO 进展。(强推荐,中等质量证据)

推荐 13-6:中重度且长期非活动性 GO,根据患者的偏好可选择 ATDs、¹³¹I 或手术治疗,但如果选择¹³¹I 治疗并且存在危险因素(吸烟、高滴度 TRAb)则应考虑糖皮质激素预防 GO 活动。(强推荐,低质量证据)

推荐 13-7:中重度且活动性 GO 或 GO 危及视力时,甲亢应该使用 ATDs 治疗,必要时也可采用手术治疗,不建议应用¹³¹I 治疗。(强推荐,中等质量证据)

推荐 13-8:威胁视力 GO,使用 ATDs 治疗甲亢。(强推荐,中等质量证据)

七、非活动性 GO 患者突眼的治疗

GO 患者眼睛干燥与以下因素有关,即眼睑裂

隙宽度增加、眼球突出、瞬目减少、眼睑滞后、眼球运动迟缓、限制性抬高缺陷导致的贝尔现象不佳和泪膜渗透压改变。建议白天使用人工泪液和眼用凝胶/软膏,遮盖眼睑或在晚上使用游泳镜。有严重的眼球运动迟缓的患者可进行康复手术治疗。此外提上睑肌注射肉毒杆菌毒素可缩小眼睑开口^[348]。突眼或眼球运动受限可以在非活动期进行康复手术。

推荐 13-9:所有 GO 患者在病程中都应该局部使用人工泪液,角膜暴露的患者注意保护角膜,非活动性 GO 可以选择康复手术治疗。(强推荐,低质量证据)

八、轻度活动性 GO 患者突眼的治疗

大多数轻度 GO 患者的眼部表现会自然消退,可以观察随访和(或)局部治疗^[330]。生活在缺硒地区的患者可以通过补硒来改善 GO 的生活质量评分(QoL)和总体眼部结局,不易进展为更严重 GO,并在停用硒后 6 个月内仍可获益^[349]。元素硒每天 100~200 μg ,疗程 6 个月,因人而异。长期过量服用硒会导致瘙痒、血糖升高等不良反应。此外补硒对富硒地区患者是否有益,还有待证实。少数影响到 QoL 的轻度活动性 GO 患者,可以应用小剂量免疫调节剂^[330]。轻度活动性 GO 患者突眼的治疗流程见图 2。

推荐 13-10:轻度活动性 GO 可以在控制危险因素前提下随访观察和(或)局部治疗,或给予 6 个月的补硒治疗。(强推荐,中等质量证据)

九、中重度活动性 GO 患者突眼治疗

对于中重度活动性 GO 患者,首先选择一线药物治疗,治疗时机越早越好。如果在发病后 1 年内

治疗 GO,通常能够缩短疾病活动期,改善眼部表现。免疫抑制治疗的有效性在 50%~80%^[350]。一线治疗疗效不佳者,可单独或联合使用不同的二线治疗方法。中重度活动性 GO 患者突眼治疗流程见图 3。

1. 一线治疗方案:糖皮质激素

糖皮质激素具有抗炎和免疫抑制作用;抑制眼眶成纤维细胞的增殖;抑制糖胺聚糖合成和释放,是中重度活动性 GO 的一线治疗药物。使用时要注意排除活动性肝炎、肝功能损害、心血管疾病、控制欠佳的糖尿病、青光眼、消化性溃疡出血和精神性疾病等禁忌证。

糖皮质激素的给药方式有 3 种:静脉输注、眼球旁注射及口服。静脉甲泼尼龙冲击治疗效果更佳,不良反应更少,因此优先静脉给药。对于不能耐受全身静脉应用糖皮质激素不良反应的患者,可以糖皮质激素眼球旁注射。

静脉给药:对于大部分中重度活动性 GO 患者选择甲泼尼龙 4.5 g 方案(输注甲泼尼龙 0.5 g/周 \times 6 周,接着 0.25 g/周 \times 6 周,总疗程 12 周),能有效的改善症状。严重的中重度活动性 GO 患者(持续/不持续的复视,严重的眼球突出,严重的软组织受累)可以选择甲泼尼龙 7.5 g 方案(输注 0.75 g/周 \times 6 周,接着 0.5 g/周 \times 6 周,总疗程 12 周)。研究显示 12 周方案与相同累积剂量缩短疗程方案比较,虽然疗效相当,但长疗程方案耐受性好,并减少了不良反应,显著改善了生活质量^[351]。安全数据表明,除威胁视力的 GO 外,单次静脉剂量不应超过 0.75 g,每个周期的累积剂量应 <8.0 g,否则会导致糖皮质激素诱导的不良事件,包括肝毒性和严重的心血管

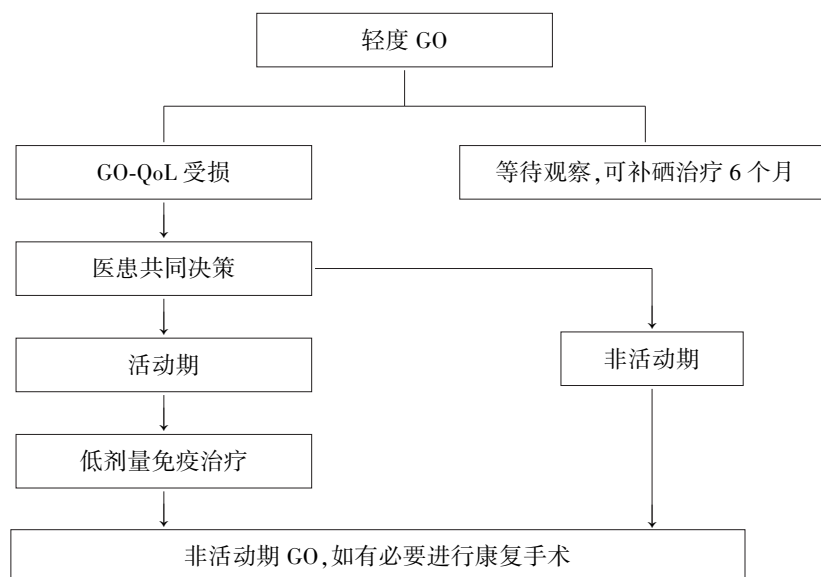


图 2 轻度活动性 GO 患者突眼的治疗流程

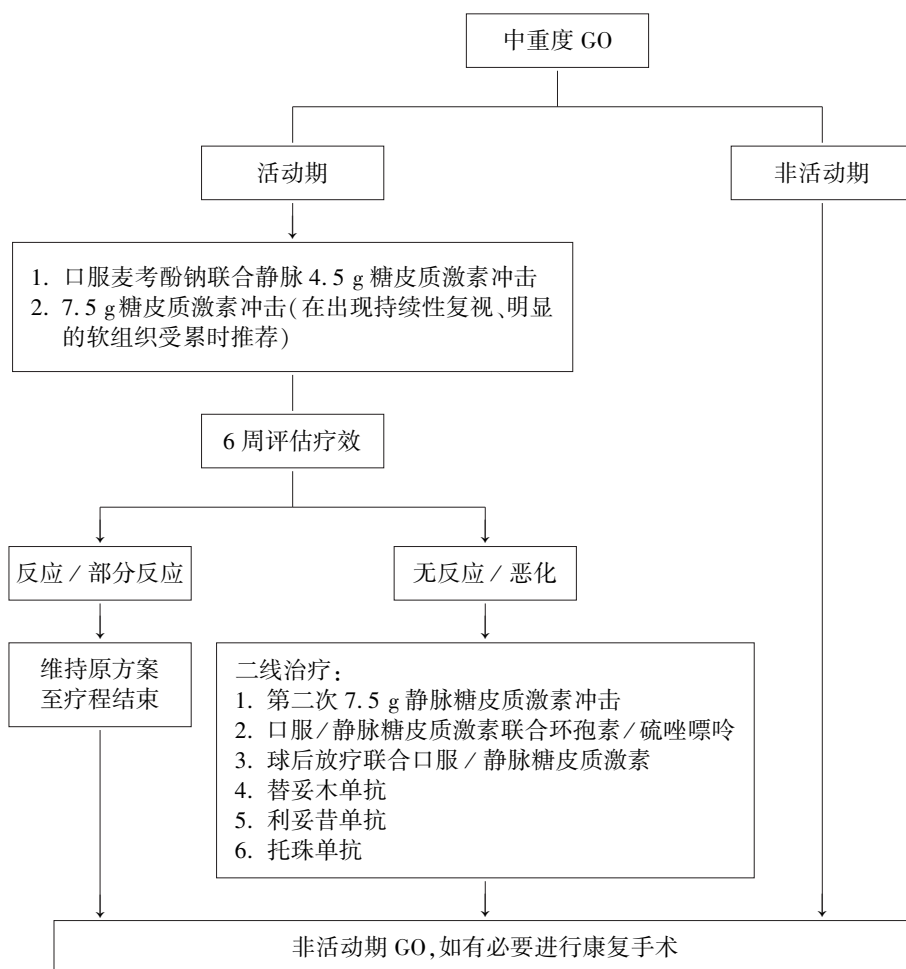


图 3 中重度活动性 GO 患者突眼治疗流程

不良事件。

口服: 固定剂量 100 mg/d 泼尼松, 最好是 1 mg/kg 体重, 并逐渐减少 5~10 mg/周, 直到停药, 总疗程 4~6 个月^[352-354]。

眼球旁注射: 曲安奈德 20 mg/周, 连续 4 周^[355]。

2. 一线治疗方案: 糖皮质激素联合麦考酚钠

静脉注射甲泼尼龙 (0.5 g/周×6 周, 0.25 g/周×6 周, 累积剂量 4.5 g), 同时口服麦考酚钠 0.72 g/d×24 周 (或吗替麦考酚酯 1 g/d×24 周), 与静脉单一输注同一累积剂量糖皮质激素疗法相比, 联合用药可以改善 CAS、眼睑和泪阜肿胀、眼眶疼痛、球结膜水肿、凝视、GO-QoL 及视觉功能评分^[356-358]。如果没有麦考酚钠, 则给予吗替麦考酚酯 (1 g 吗替麦考酚酯相当于 0.72 g 麦考酚钠)^[330]。

推荐 13-11: 中重度活动性 GO 的一线疗法包括单纯甲泼尼龙静脉注射或甲泼尼龙静脉注射联合口服麦考酚钠 (或吗替麦考酚酯)。(强推荐, 中等质量证据)

3. 二线治疗方案: 糖皮质激素二次冲击

第 1 疗程 4.5 g 糖皮质激素方案若未取得理想

疗效, 经眼科和药物不良反应评估, 3~4 周后可进行第 2 个疗程的甲泼尼龙单药静脉注射。第 2 疗程需要给予更高的累积剂量 7.5 g 方案作为有效的二线治疗。

4. 二线治疗方案: 糖皮质激素联合免疫抑制剂

环孢素/硫唑嘌呤/甲氨蝶呤和糖皮质激素的联合应用: 口服糖皮质激素联合环孢素的方案适用于单用激素抵抗以及病变持续活动需要长期干预的患者。环孢素初始剂量为 5~7.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 联合口服泼尼松 50~100 mg/d, 环孢素联合口服激素比单用口服激素有更好的眼科疗效和更低的复发率^[359]。但目前还没有比较环孢素和静脉糖皮质激素联合治疗 GO 的随机对照试验。环孢素的主要不良反应为肝肾功能损害, 不良反应较大。

硫唑嘌呤有协同激素的作用, 能降低单用糖皮质激素的 GO 复发率。硫唑嘌呤耐受性不好, 单用治疗 GO 效果不佳。静脉糖皮质激素和硫唑嘌呤的联合应用是否有效尚不清楚。

甲氨蝶呤 (MTX) 可以减少糖皮质激素的剂量, 显著降低疾病活动度, 适用于中重度活动性 GO。通常方案为 MTX 口服或者皮下注射, 20~25 mg/周

与激素联合应用,同时每天补充 1 mg 叶酸,减少 MTX 造成的疲乏、恶心和脱发等不良反应。

推荐 13-12:如果对初始一线治疗反应较差,GO 仍然是中重度活动性,再次评估后,可以第 2 次激素冲击治疗,选择剂量 7.5 g 方案,每周期最大累积剂量为 8 g;或者选择激素联合免疫抑制剂(环孢素或硫唑嘌呤或甲氨蝶呤)治疗。(强推荐,中等质量证据)

5. 二线治疗方案:眼眶放射治疗

眼眶放疗作为二线疗法,通过杀伤对射线敏感的 T 细胞和成纤维细胞,改善突眼及眼球运动受限。最常使用的方法是放射累计剂量 20 Gy,分成 10 次在 2 周内完成;也可以每周 1 Gy 在 20 周内完成,有效且能够耐受。GO 眼部症状在眼眶放疗过程中可能会出现轻微且短暂的恶化,可通过联合小剂量泼尼松口服来控制^[360-361]。EUGOGO 还推荐眼眶放疗联合静脉注射甲泼尼龙也可作为中重度活动性 GO 的一种二线治疗方案^[330]。虽然传统的眼眶放疗治疗是安全的^[362],但对于患有高血压或糖尿病视网膜病变的患者,以及考虑到远期致癌风险,应避免对 35 岁以下的患者进行眼眶放疗治疗^[363]。近些年出现了精准放疗即容积旋转调强放疗,能提供更好的覆盖,剂量更均匀,利于保护正常组织(晶体、眼球、视网膜、泪腺)。

推荐 13-13:眼眶放疗是治疗中重度活动性 GO 有效的二线疗法。(强推荐,中等质量证据)

6. 二线治疗方案:靶向免疫抑制剂

替妥木单抗(Teprotumumab)是抗 IGF-1 受体单克隆抗体^[364-365]。可减少眼眶成纤维细胞内透明质酸和脂肪的生成、脂肪组织体积的缩小。对 CAS、眼球突出度、GO-QoL 的改善明显,尤其可显著改善眼球突出,适用于对糖皮质激素无效的中重度活动性 GO。有炎症性肠病的患者禁忌使用。每 3 周静脉注射 1 次,共 8 次静脉注射,总疗程 24 周;第 1 次注射 10 mg/kg,以后每次注射 20 mg/kg。最常见的不良反应包括肌肉痉挛、恶心、脱发、腹泻、疲劳、听力障碍和高血糖。

利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种抗 CD20 单克隆抗体^[366]。通过抑制体内 B 淋巴细胞,而发挥免疫抑制作用。利妥昔单抗主要适用于静脉糖皮质激素治疗无效的中重度活动性 GO 患者二线用药,但不适用于有 DON 的突眼,因为会导致细胞因子释放综合征(淋巴细胞在用药或感染后出现活化、溶解,并释放出大量细胞因子所导致的一组临床综合征)。主要采用首次静脉用 1 g RTX,间隔 2 周复用,共使用 2 次,总疗程 2 周。不良反应主要是细菌感染、病毒感染、中性粒细胞减少症、白细胞减少症及血管性水肿等。

托珠单抗(Tocilizumab)是一种抗 IL-6 受体单克隆抗体^[367]。通过靶向 IL-6 受体降低眼眶成纤维细胞中 TSHR 的表达,减少眼眶容积的增大,从而发挥免疫抑制作用。托珠单抗对糖皮质激素抵抗型的 GO 患者的 CAS 及综合眼科评分改善较为明显。对托珠单抗过敏或者感染活动期患者禁忌使用。托珠单抗 0、4、8 和 12 周静脉注射 8 mg/kg,每 4 周注射 1 次,共静脉注射 4 次,总疗程 12 周。托珠单抗会导致感染率和头痛率增高及超敏反应和肝功能损害。

推荐 13-14:如果对糖皮质激素治疗反应较差,GO 仍然是中重度活动性,可考虑应用替妥木单抗、利妥昔单抗或托珠单抗等。(强推荐,中等质量证据)

十、威胁视力的 GO 患者突眼的治疗

威胁视力的 GO 是紧急情况,需要立即治疗。视力受损或丧失可能是由于严重角膜暴露损伤,在极少数情况下,由于视神经牵拉、眼压升高和(或)角膜破裂,眼球半脱位导致急性视神经病变。在 DON 患者中,与静脉注射糖皮质激素作为一线治疗相比,立即减压并不会产生更好的结果。威胁视力 GO 的一线治疗是大剂量(单剂量 500~1 000 mg)静脉注射甲泼尼龙,连续 3 d 或更推荐在第 1 周内每隔 1 d 治疗,第 2 周再重复第 1 周的治疗^[368],若有反应,则进行 0.5 g/周静脉甲泼尼龙,总剂量不应超过 8 g。若无反应或反应差,视力或视野下降时,需要强制进行紧急眼眶减压术。当发生严重的角膜溃疡或角膜破裂时,使用抗生素、手术和移植保护角膜。眼球半脱位采用眼眶减压术治疗。威胁视力的 GO 患者突眼治疗流程见图 4。

推荐 13-15:DON 应立即给予大剂量甲泼尼龙单次静脉输注(每天 0.5~1 g,连续 3 d 或第 1 周内隔天 1 次),1~2 周内如无反应或反应差应紧急行眶内减压术。眼球半脱位应尽早行眶内减压术。(强推荐,中等质量证据)

推荐 13-16:严重的角膜暴露应紧急进行医学治疗或采取逐步增加侵入性手术的方式,以避免进展为角膜破裂;后者应立即手术治疗。(弱推荐,低质量证据)

十一、GO 的疗效评估

GO 治疗效果评估应通过使用主观结果如患者报告结局(PRO)和客观结果如医生报告结局(CRO)进行标准化,在干预治疗后的固定时间间隔进行评估^[330]。

首选的 PRO 是 GO-QoL 视觉功能评分问卷与社会心理评分问卷。视觉功能评分和社会心理评分各 8 个问题,需患者独立完成量表。治疗前后相差 6~8 分以上有意义。

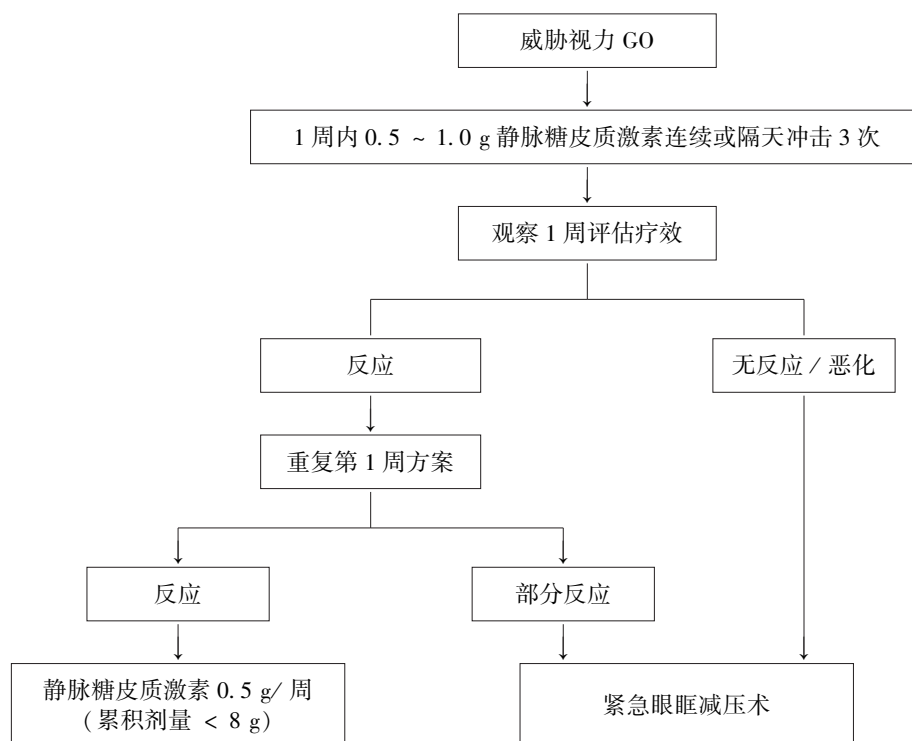


图 4 威胁视力的 GO 患者突眼治疗流程

最佳的 CRO 取决于 GO 治疗的方案。对于中重度活动性 GO, 建议使用下表(表 9)所列的综合要素评估^[1]: 一只眼睛病变症状改善 ≥ 2 个而另一只眼没有恶化被认为是治疗有效^[369]。其他的眼部特征、血清学和影像学特征可作为次要结果, 包括视力、眼压、眼眶容积评估、MRI 和血清 TRAb 的滴度等。治疗效果的最佳评估时间应在最后一次治疗干预后 3 个月。

十二、GO 治疗的眼科处理时机

GO 活动期, 严重暴露性角膜病变的患者需要进行减压手术, 而对于 DON 患者静脉糖皮质激素治疗无效的患者, 减压手术是二线治疗。局部治疗(角膜修补术、角膜贴片或胶合术)可以作为临时措施使用, 以保护角膜表面损伤或纠正角膜极度变薄, 从而降低在随后的减压手术过程中自发性眼球穿孔的风险。GO 患者在病情非活动期, 可进行眼科手术康复治疗^[330], 在炎症后的静止期, 残留的畸形

(眼球突出、眼睑退缩、眼睑和眼眶周围浮肿、斜视以及相关症状如沙眼、眼球后或周围紧张和复视)可以通过减压、眼部整形和斜视手术相结合的方法来治疗^[370]。

推荐 13-17: 严重暴露性角膜病变的 GO 患者、静脉输注糖皮质激素治疗无效的 DON 患者, 需要进行减压手术; GO 患者在病情稳定时, 可进行眼科手术康复治疗。(强推荐, 低质量证据)

第 14 部分 其他原因引起的甲状腺毒症

一、破坏性甲状腺炎引起的甲状腺毒症

自身免疫、感染、化学物质以及机械损伤等因素引起的甲状腺破坏可以使甲状腺所储备的甲状腺激素释放入血导致甲状腺毒症^[1]。创伤性甲状腺炎是一种非特异性、多灶性肉芽肿性甲状腺炎, 多由于手术或外伤所致。破坏性甲状腺炎包括急性、亚急性和慢性。急性甲状腺炎患者的甲状腺功能通常正

表 9 GO 的疗效综合评估

评价标准	有效	无变化	恶化
眼裂宽度	减少 ≥ 2 mm	改变 2 mm 以内	增加 ≥ 2 mm
客观的 5 项 CAS	减少 ≥ 1 分	改变 1 分以内	增加 ≥ 1 分
突眼度	减少 ≥ 2 mm	改变 2 mm 以内	增加 ≥ 2 mm
眼球运动度	增加 $\geq 8^\circ$	改变 8° 以内	减少 $\geq 8^\circ$
眼压	减少 ≥ 2 mmHg	改变 2 mmHg 以内	增加 ≥ 2 mmHg
复视	减少至少 1 个等级	无改变	增加至少 1 个等级
视力	视力表至少提高 1 行	视力表改变 1 行以内	视力表至少降低 1 行

注: 7 项中 2 项有效即治疗有效; 1 mmHg = 0.133 kPa

常,也可能出现破坏性甲状腺炎相关甲状腺毒症期^[371]。超声和 CT 检查可用于急性甲状腺炎的诊断。亚急性甲状腺炎表现为甲状腺中重度疼痛,通常放射至耳部、下颌或咽部。患者可能有发热、咽痛、乏力等前驱症状,甲状腺肿大,触诊质韧硬,有触痛^[372]。在疾病的早期,患者可有甲状腺毒症的临床表现,T₄ 升高幅度往往超过 T₃,血清 TSH 水平受到抑制,血沉或 C 反应蛋白升高,轻度贫血和白细胞计数升高,RAIU 低。甲状腺毒症期通常持续 3~6 周^[373]。之后进入甲减期和恢复期。自身免疫导致的无痛性甲状腺炎可包括与亚急性甲状腺炎类似的三相病程,但无前驱症状,无甲状腺区疼痛,无血沉、白细胞计数或 C 反应蛋白升高^[374]。5%~20% 的患者可出现甲状腺毒症期,通常持续 3~4 个月。产后甲状腺炎特指在产后一年内发生的无痛性甲状腺炎。

甲状腺破坏导致的甲状腺毒症可使用 β -受体阻滞剂对症治疗,不建议应用 ATDs 治疗。急性甲状腺炎引起的甲状腺毒症的治疗包括全身性抗生素、脓肿引流或切除,切除或封闭梨状窦。亚急性甲状腺炎可使用非甾体抗炎药 (NSAIDs) 治疗,对于 NSAIDs 治疗效果不佳的患者,应使用糖皮质激素治疗。泼尼松每天 30~40 mg,持续 1~2 周,根据个体情况,在 2~4 周或更长时间内逐渐减量^[372]。无痛性甲状腺炎引起的甲状腺毒症很少应用糖皮质激素^[375],仅在特殊病例中考虑使用。

推荐 14-1:破坏性甲状腺炎引起的甲状腺毒症可使用 β -受体阻滞剂控制症状,不建议应用 ATDs。(强推荐,高质量证据)

推荐 14-2:亚急性甲状腺炎轻症患者可以使用 NSAIDs 治疗,如治疗效果不佳者,可以使用糖皮质激素。(强推荐,中等质量证据)

二、分泌 TSH 的垂体腺瘤

分泌 TSH 的垂体腺瘤表现为血清 FT₄、FT₃ 水平升高、血清 TSH 水平不被抑制,MRI 或 CT 上常提示垂体瘤征象^[376-377]。诊断分泌 TSH 的垂体腺瘤需

除外抗 T₄ 抗体、嗜异性抗体等对甲状腺功能测定造成的干扰,并需与甲状腺激素抵抗相鉴别(表 10)^[1]。

在诊断不明确的情况下,生长抑素类似物治疗后出现临床改善有助于分泌 TSH 的垂体腺瘤的诊断^[377]。近期有研究者建立了短期生长抑素类似物试验^[59],每 8 h 皮下注射奥曲肽 100 μ g,共 3 次,在首次注射后第 0、2、4、6、8 和 24 h 测量血清 TSH 水平,第 24 h 血清 TSH 较第 2 h 血清 TSH 的抑制率为最佳判断指标,可协助 TSH 腺瘤的诊断。

手术是分泌 TSH 的垂体腺瘤一线治疗方法。约 80% 的患者可通过手术治疗得到改善。放射治疗适用于存在手术或药物禁忌证,或手术未治愈的病例。药物治疗可用于存在手术禁忌证或术后肿瘤残余或复发的患者,也可用于术前辅助治疗。主要包括生长抑素类似物和多巴胺受体激动剂。生长抑素类似物如奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽可与分泌 TSH 的垂体腺瘤细胞表面生长抑素受体 (SSTR) 结合,从而减少 TSH 分泌,还可通过与 SSTR5 相互作用抑制细胞增殖。多巴胺受体激动剂如溴隐亭、卡麦角林,可抑制分泌 TSH 的垂体腺瘤患者的 TSH 分泌,尤其是同时合并高催乳素血症的患者。ATDs 和普萘洛尔也可用于 TSH 腺瘤术前甲亢的控制,以避免围手术期甲亢危象。但不建议单独长期使用,仅可术前短期应用^[377]。不建议¹³¹I 治疗、甲状腺切除等其他针对甲状腺的治疗,以免促进肿瘤生长的可能^[1]。

推荐 14-3:分泌 TSH 的垂体腺瘤应与甲状腺激素抵抗鉴别。(强推荐,中等质量证据)

推荐 14-4:手术是分泌 TSH 的垂体腺瘤一线治疗,应由经验丰富的外科医生进行。术前准备以及术后未缓解患者的药物治疗均首选生长抑素类似物。(强推荐,低质量证据)

三、卵巢甲状腺肿

卵巢甲状腺肿 (struma ovarii) 是一种罕见的卵巢畸胎瘤,在全部卵巢肿瘤中占比不足 1%,成熟甲状腺组织必须占全部组织的 50% 以上才可归为卵

表 10 分泌 TSH 的垂体腺瘤与甲状腺激素抵抗鉴别

指标	分泌 TSH 的垂体腺瘤	甲状腺激素抵抗
TH	FT ₃ 、FT ₄ 升高、TSH 不被抑制	FT ₃ 、FT ₄ 升高、TSH 不被抑制
TSH α 亚型	70% 血清糖蛋白激素 α 亚型 (α -GSU) 升高,尤其在大腺瘤;80% 患者 α -GSU/TSH 比值升高	正常
MRI	垂体大腺瘤 (80%),垂体微腺瘤,咽部异位瘤,也有 MRI 无瘤而临床表现及生化指标均支持诊断的报道	无
TRH 试验	90% 患者 TSH 不被兴奋	TSH 被兴奋
T ₃ 抑制试验	不被抑制	可被抑制
生化指标	I 型胶原羧基端前肽和性激素结合球蛋白 (SHBG) 升高 血总胆固醇、LDL-C 和心肌酶降低	I 型胶原羧基端前肽和 SHBG 降低 血总胆固醇、LDL-C 和心肌酶升高
奥曲肽抑制试验	TSH 被抑制	一部分 RTH 时也可被抑制
家族史	MEN1 患者常有家族史	通常有家族史
基因检测	对 MEN1 患者可检测到 <i>menin</i> 基因突变	可检测到甲状腺激素受体基因突变

巢甲状腺肿^[378]。卵巢甲状腺肿中的甲状腺组织在生物学表现上与正常甲状腺组织相同^[379]。根据组织学特征,卵巢甲状腺肿可分为良性或恶性,恶性卵巢甲状腺肿十分罕见,占 0.3%~5%^[378]。

卵巢甲状腺肿患者可无明显症状,或出现腹痛、可触及的下腹包块、腹水、胸水、假性 Megis 综合征、异常阴道出血等,部分患者 CA-125 升高^[378,380]。5%~10%的卵巢甲状腺肿患者出现甲状腺毒症^[1]。甲状腺 RAIU 低或无摄取,但盆腔内有¹³¹I 摄取^[1]。¹³¹I 全身显像有助于诊断^[380]。通常在术后组织学检查发现切除的卵巢中有甲状腺滤泡而诊断为卵巢甲状腺肿。如出现细胞异型性增加、“毛玻璃”核、有丝分裂活动、血管和(或)包膜浸润提示具有恶性肿瘤的特征。远处转移罕见,常见转移部位是网膜、肠系膜和经腹膜的淋巴结,以及肝、脑、骨、肺和对侧卵巢^[381]。

卵巢甲状腺肿首选手术治疗。对于希望保留生育能力的女性,如果无任何包膜浸润或转移扩散证据可行单侧卵巢切除术^[379]。术前需应用 β -受体阻滞剂和 ATDs 治疗使甲状腺功能恢复正常,避免发生甲状腺危象。当怀疑存在转移性恶性卵巢甲状腺肿时,需在手术切除卵巢肿瘤和甲状腺后给予¹³¹I 治疗^[1]。

推荐 14-5:卵巢甲状腺肿患者在甲状腺功能正常后首选手术治疗。(强推荐,低质量证据)

四、hCG 相关甲状腺毒症

hCG 是胎盘合成的一种糖蛋白激素,其 α 亚基与 TSH 相似,hCG 能够与 TSHR 发生交叉反应,具有刺激甲状腺的作用,但 hCG 对 TSHR 的效能相对较低,因此,通常需要极高水平的 hCG 才能观察到其对甲状腺功能的影响^[382-383]。

除生理情况下 GTT 外,hCG 诱发甲状腺毒症相关的其他疾病还包括葡萄胎、绒毛膜癌、TSHR 突变所致对 hCG 超敏反应等。葡萄胎、绒毛膜癌属于妊娠滋养细胞疾病(GTD),因为分泌大量 hCG 引起甲亢。

患者的临床表现和甲状腺功能可从甲状腺功能正常、亚临床甲亢到临床甲亢,严重程度与 hCG 的水平相关,当 hCG 水平超过 200 U/mL 可能会出现甲亢^[382]。GTD 甲亢患者通常无 GD 的典型特征如 GO 及胫前黏液性水肿,但与 GTD 甲亢相关的严重并发症已有报道,包括甲状腺危象等^[65]。在葡萄胎和绒毛膜癌患者中,通过 hCG 浓度的测定和甲状腺功能检测可确诊。

大多数临床甲亢患者对 ATDs 及 β -受体阻滞剂治疗有反应,碘剂可减少甲状腺激素释放并阻止外周 T_4 向 T_3 转化^[382]。清宫术去除葡萄胎或对绒毛膜癌进行有效的化疗是最终的治疗选择,通过降低

hCG 水平迅速逆转甲亢的临床和生化特征^[382]。而血浆置换可以作为药物治疗复发或需要紧急手术患者的替代治疗选择^[65]。

五、人为甲状腺毒症

由于各种原因摄入甲状腺素过多而引起的甲状腺毒症。其原因主要包括个人有意或无意、或通过医源性途径摄入过量甲状腺素。人为甲状腺毒症患者通常查体未见甲状腺肿大,甲状腺球蛋白水平较低,甲状腺 RAIU 减低。

若循环中存在 TgAb 可能导致人为甲状腺毒症与桥本甲状腺炎难以鉴别,此时可以通过甲状腺超声协助诊断:人为甲状腺毒症超声下通常回声结构正常,甲状腺体积较小,而甲状腺炎通常表现为回声异常,甲状腺体积减小、正常或稍增大;此外,粪便中检测 T_3 浓度也可以协助鉴别^[384]。

停用甲状腺素即可好转。也有严重甲状腺毒症和甲状腺危象的病例报道,除对症支持外,可采用血液净化治疗,有病例报道可口服消胆胺治疗^[385]。

六、功能性甲状腺癌转移

功能性甲状腺癌转移引起的甲状腺毒症罕见。目前已经报道的病理类型以滤泡型甲状腺癌(FTC)相对常见^[386]。肿瘤为巨块型或者伴多部位转移者较多。常见转移部位为肺^[387]和骨^[388],罕见转移部位有肝脏^[389]。机制可能包括脱碘酶活性增高、肿瘤表达 TSHR 激活 TRAb 刺激正常甲状腺组织分泌甲状腺激素^[390]、TSHR 激活性突变^[391]、肿瘤本身分泌较多的甲状腺激素。

对于功能亢进的甲状腺癌,单纯 ATDs 治疗很难长期控制甲状腺毒症,通常使用 ATDs 或快速术前准备将甲状腺毒症控制后进行手术,尽可能切除甲状腺癌原发灶及可切除的转移病灶是首选的治疗方案。如转移病灶无法切除,序贯辅助¹³¹I 治疗也可使多数患者达到满意效果。为避免¹³¹I 治疗后甲状腺激素一过性释放造成甲状腺危象的风险,¹³¹I 治疗前应尽量切除甲状腺组织和大转移灶,可考虑应用糖皮质激素、ATDs 预防一过性甲状腺毒症加重。伴有心悸、血压高的患者可应用普萘洛尔控制症状,不建议应用 rhTSH^[1]。分子靶向治疗在部分疗效不佳的病例中也可试用,以达到控制甲状腺毒症、延长生存期的目的^[386-387]。

第 15 部分 药源性甲状腺毒症

一、碘源性甲状腺毒症

碘源性甲状腺毒症(又称碘甲亢)是指甲状腺自主调节功能紊乱的患者碘暴露增多(如使用含碘药物、碘造影剂或缺碘地区补碘)后,自主合成过量的甲状腺激素(Jod-Basedow 效应)。其多发生在碘暴露后 6~12 个月内(高峰在 3~10 周)^[392],病情常

呈自限性。高危人群包括老年人(≥ 65 岁)、结节性甲状腺肿、隐匿性 GD、亚临床甲亢及长期缺碘者。以上人群建议在碘暴露后 3~4 周测定甲状腺功能以评估有无碘甲亢^[1,36]。甲状腺 RAIU 降低及尿碘水平升高有助于与其他原因的甲状腺毒症鉴别。

治疗包括避免继续碘暴露、 β -受体阻滞剂单用或联合 ATDs,根据患者症状严重程度决定个体化处理方案。MMI 20~40 mg/d 或等效剂量 PTU,4 周后根据血清 TSH、FT₄ 和 FT₃ 水平逐步调整。部分患者经 ATDs 治疗 2~3 个月后效果不佳,同时给予高氯酸盐可促使甲状腺内蓄积的碘排出、有利于症状控制^[393-394]。尿碘含量可作为评估碘负荷清除情况的指标。除非确定碘负荷已被清除,否则碘甲亢患者不推荐¹³¹I 治疗。

推荐 15-1:对于高危人群,建议在碘暴露后 3~4 周测定甲状腺功能以评估有无碘源性甲状腺毒症,可单用 β -受体阻滞剂或联合应用 ATDs 治疗。(强推荐,低质量证据)

二、碘造影剂相关甲状腺毒症

碘造影剂在临床疾病诊治中应用广泛。甲状腺正常的人群碘造影剂相关甲状腺毒症的发生率为 0.1%~0.6%^[395-396],且通常为亚临床型,但高危人群(如结节性甲状腺肿)的发生风险升高 5.77 倍^[397]。小样本研究发现等渗非离子型碘造影剂的发生率较高,为 6.2%~10%,而高渗及低渗碘造影剂的发生率稍低^[395],但尚缺乏不同碘造影剂间头对头的研究证据。

高危人群行碘造影剂前进行基线甲状腺功能测定;甲亢者不推荐使用碘造影剂进行影像学检查;亚临床甲亢、亚临床甲减及临床甲减者均不是碘造影剂的禁忌证,但造影后 3~4 周需监测甲状腺功能^[36]。

行碘造影剂前是否需要预防性 ATDs 治疗目前存在争议。尽管早期有研究提示在行造影剂前预防性使用 ATDs 可能获益,但后续的前瞻性研究未能获得一致的结果^[398-399],且目前尚缺乏大样本的随机对照研究证明使用 ATDs 预防可获益,故不推荐

行碘造影剂前常规 ATDs 预防。对于高危人群或基础心脏情况较差的患者,需要由内分泌医师进行个体化的风险及获益评估。

推荐 15-2:高危人群在行碘造影剂前检测基线甲状腺功能。(弱推荐,低质量证据)

推荐 15-3:不推荐行碘造影剂前常规预防性 ATDs 治疗。(强推荐,低质量证据)

三、胺碘酮导致的甲状腺毒症

胺碘酮诱发甲状腺毒症在碘充足地区发生率约 6%,在缺碘地区高达 10%^[400-401]。发生机制包括 2 种^[402]:因胺碘酮的碘含量高(37%分子量)导致的碘甲亢(1 型);胺碘酮对滤泡细胞的直接毒性导致的破坏性甲状腺炎(2 型;表 11)。1 型好发于结节性甲状腺肿或隐匿性 GD 患者;2 型常见于无基础甲状腺疾病者;部分患者为混合型。胺碘酮诱发甲状腺毒症临床表现常不典型,往往以新发或复发房性心律失常、缺血性心脏病或心力衰竭加重为首发症状。因胺碘酮诱发甲状腺毒症的发生率较高,建议在胺碘酮治疗前及治疗后的 3 个月内监测甲状腺功能,此后每隔 3~6 个月监测;停药后监测应至少持续至 1 年^[403]。

1 型治疗首选 ATDs,如 MMI 40 mg/d 起始,ATDs 效果不佳可加用高氯酸盐, ≤ 1 g/d,疗程 4~6 周。2 型首选口服糖皮质激素,初始剂量为泼尼松 30~40 mg/d(或其他相当剂量糖皮质激素),持续 2~4 周,之后逐渐减量^[1,392]。2 型可能发生永久性甲减,应密切监测、必要时替代治疗。混合型推荐 ATDs 与糖皮质激素的联合治疗^[392]。胺碘酮诱发甲状腺毒症可能导致死亡或并发症,在任何时候都可能需要紧急治疗,特别是老年人和(或)左心室功能障碍者。对出现心功能恶化或合并严重心脏疾病及对药物治疗无效的患者,可行甲状腺全切除术。

胺碘酮是否需要停用,应由心血管医师和内分泌医师个体化决策,考虑因素应包括患者心血管疾病状况及是否有有效的替代治疗。

推荐 15-4:胺碘酮所致甲状腺毒症 1 型可应用 ATDs 治疗;2 型应用糖皮质激素治疗;联合治疗用

表 11 胺碘酮导致的甲状腺毒症的分型特点^[402]

临床特征	1 型	2 型
潜在甲状腺异常	是	通常没有
彩色血流多普勒超声检查	血流增强	没有血流增强
甲状腺 RAIU	低/正常/增加	低
甲状腺自身抗体	由 GD 所致者为阳性	一般为阴性
起始胺碘酮后发病时间	短期内(平均 3 个月)	时间长(平均 30 个月)
自发缓解	不会	有可能
伴有 AIH	不伴有	有可能
一线用药	ATD	口服糖皮质激素
是否需要持续 ATD 治疗	通常需要	不需要

注:AIH:胺碘酮诱发甲状腺功能减退

于分型未明确或单一药物治疗效果不佳的患者。
(强推荐,低质量证据)

四、免疫检查点抑制剂相关甲状腺毒症

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 广泛用于抗肿瘤治疗,其导致的免疫相关不良反应 (irAEs) 日益引起临床重视^[404-405],甲状腺毒症为较常见的 irAEs,发生率约为 2.9%~10.4%,PD-1 抑制剂发生率高于 PD-L1、CTLA-4 抑制剂,联合用药发生率高于单药治疗^[406-407]。该病一般在 ICIs 单药治疗后 8~12 周内发生^[408],联合用药发病时间可能更早^[409]。目前发病机制尚不明确,可能与患者基础甲状腺疾病、甲状腺自身抗体滴度、TSH 基线水平、肿瘤微环境、肿瘤抗原与甲状腺组织抗原的同源性等因素有关,也可能与药物剂量及体重指数等相关^[410-411]。ICIs 相关甲状腺毒症通常是破坏性甲状腺炎导致,为轻度、自限性,多数于数周(2~12 周)内恢复正常或转为甲减。建议应用 ICIs 者一旦出现无法解释的心悸、出汗、进食和排便次数增加、体重减轻等症状,应行血清 TSH、FT₄、FT₃ 检测明确诊断。TRAb、甲状腺核素显像或摄碘率、甲状腺超声等有助于与其他甲状腺毒症鉴别^[412-413]。

ICIs 相关甲状腺毒症的治疗应结合症状的严重程度、病因及 irAEs 等级制定个体化治疗方案,包括是否需要停用 ICIs 及甲状腺毒症的处理(表 12)。无症状者无须治疗、无须停用 ICIs,但需每 4~6 周进行甲状腺功能监测;有症状者需暂停 ICIs,必要时使用 β -受体阻滞剂改善症状;严重症状者可短期口服大剂量糖皮质激素(泼尼松 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 起始)。由于甲状腺毒症缓解后可发生甲减,因此即使停药后仍需密切监测临床症状及甲状腺功能,必要时替代治疗^[414]。如存在 GD 则进行 ATDs 治疗。

推荐 15-5:ICIs 首次治疗前及每个治疗周期开始前(2~3 周)监测甲状腺功能变化,至少持续 5~6 个治疗周期。有基础甲状腺疾病者根据需要增加监测频率。(强推荐,低质量证据)

推荐 15-6:ICIs 相关甲状腺毒症的治疗应结合症状的严重程度、病因及 irAEs 等级,以决定能否继续使用 ICIs 以及是否给予干预药物。(强推荐,低质量证据)

五、酪氨酸激酶抑制剂导致的甲状腺毒症

酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 是小分子激酶抑制剂,用于多种肿瘤的靶向治疗。此类药物主要通过破坏性甲状腺炎引起一过性甲状腺毒症,发生率约为 16%,一般在 TKI 治疗后 6 周发生^[415]。发生风险与年龄和性别(老年人、女性高发)、基础甲状腺疾病、药物类型、给药剂量和治疗持续时间等相关。有关酪氨酸激酶引起甲状腺毒症的治疗目前尚无统一的方案。建议在 TKI 治疗开始之前及治疗后的 6 个月内每月监测 1 次甲状腺功能,之后每 2~3 个月监测 1 次^[416]。当甲状腺毒症症状明显时可使用 β -受体阻滞剂改善症状;严重者可使用糖皮质激素处理;如出现甲减,需及时启用 LT₄ 替代治疗。

六、干扰素- α 和白细胞介素 2 导致的甲状腺毒症

使用干扰素- α 和白细胞介素 2 的患者有发生甲状腺毒症的风险,在甲状腺自身免疫疾病患者中风险更高,发生率分别为 6.4% 和 19.1%,发病中位时间分别为启动治疗后的第 17 周(4~23 周)和第 7 周(3~12 周)^[417-418]。其机制可能与该类药物引起的自身免疫紊乱或对甲状腺滤泡细胞的直接毒性作用有关。女性、治疗前甲状腺自身抗体阳性者、尤其抗体滴度较高者高发。

建议应用该类药物治疗的患者在治疗前应进行甲状腺功能及抗体检查。抗体阴性者用药后每 3 个月监测 1 次;抗体阳性者用药后至少每 2 个月监测 1 次^[419]。当出现甲状腺毒症时需明确病因。破坏性甲状腺炎的甲状腺毒症期可予 β -受体阻滞剂对症治疗;严重者可使用糖皮质激素处理,但需注意病毒性肝炎患者使用糖皮质激素有加重病情的风险。如出现甲减,需及时启用 LT₄ 替代治疗。存在 GD 者可予 ATDs 治疗。

表 12 ICIs 致甲状腺毒症的临床管理^[414]

等级	CTCAE 的描述	甲状腺功能异常用药	对症用药	应用糖皮质激素	是否停用 ICIs	监测甲状腺功能
1	无症状;仅临床或诊断性观察	—	—	—	—	通常 4~6 周;即将出现甲减时,每 2~3 周监测
2	有症状;日常活动不受限	GD 患者应用 ATD	β -受体阻滞剂	—	暂停 ICIs 至症状消失后继续使用	4~6 周
3	严重症状;日常活动受限;需住院治疗	GD 患者应用 ATD	β -受体阻滞剂	根据病情需要	暂停 ICIs 至症状消失后继续使用	4~6 周
4	危及生命,需紧急干预	甲状腺危象处理原则	β -受体阻滞剂	泼尼松 1~2 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 起始,永久停用 ICIs 根据病情每 1~2 周减量	—	4~6 周

注:CTCAE:不良事件常用术语标准

七、锂制剂导致的甲状腺毒症

锂制剂引起的甲状腺异常主要是甲状腺肿和甲减,也有报道长期使用可导致甲状腺毒症,发生率为 0.6%~3.0%,发病中位时间为 6 年(0.6~25 年)^[420-422]。女性、老年人、治疗前甲状腺自身抗体阳性者高发。发生机制尚不明确,可能与患者自身免疫状态或锂制剂对甲状腺滤泡细胞的直接毒性有关^[423]。

建议应用锂制剂治疗的患者在治疗前应进行甲状腺功能及抗体检测,治疗后应每隔 6 个月监测甲状腺功能^[392]。当出现甲状腺毒症时需明确病因。破坏性甲状腺炎的甲状腺毒症期可予 β -受体阻滞剂对症治疗,严重者可使用糖皮质激素处理。如出现甲减,需及时启用 LT_4 替代治疗。存在 GD 者可予 ATDs 治疗。

推荐 15-7: 使用 TKI、干扰素- α 、白细胞介素 2 和锂制剂治疗前后应从临床和生化的角度监测是否出现甲状腺功能障碍。出现甲状腺毒症的患者应明确病因、根据病因进行针对性治疗。(强推荐,低质量证据)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

《中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》编委会

主 编:单忠艳 中国医科大学附属第一医院
周智广 中南大学湘雅二医院
李思进 山西医科大学第一医院
田 文 中国人民解放军总医院第一医学中心
刘金钢 中国医科大学附属第四医院
顾 问:滕卫平 中国医科大学内分泌研究所
宁 光 上海交通大学医学院附属瑞金医院
赵家军 山东第一医科大学山东省立医院
刘永峰 中国医科大学附属第一医院
李亚明 中国医科大学附属第一医院

撰写专家(按姓氏笔画排序):

王 曙 上海交通大学医学院附属瑞金医院
冯晓云 上海交通大学第一人民医院
吕朝晖 中国人民解放军总医院第一医学中心
刘 超 江苏省中医药研究院江苏省中西医结合医院
严 励 中山大学孙逸仙纪念医院
李乃适 中国医学科学院北京协和医院
李 静 中国医科大学附属第一医院
肖 扬 中南大学湘雅二医院
张 浩 中国医科大学附属第一医院
张海清 山东第一医科大学山东省立医院
单忠艳 中国医科大学附属第一医院
施秉银 西安交通大学第一附属医院
洪天配 北京大学第三医院
费 阳 中国人民解放军总医院第四医学中心
高再荣 华中科技大学同济医学院附属协和医院
高 莹 北京大学第一医院
彭永德 上海交通大学医学院第一人民医院
童南伟 四川大学华西医院

内分泌学审阅专家(按姓氏笔画排序):

王 广 首都医科大学附属北京朝阳医院
王卫庆 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王颜刚 青岛大学附属医院
邝 建 广东省人民医院
母义明 中国人民解放军总医院第一医学中心
朱大龙 南京大学医学院附属鼓楼医院
纪立农 北京大学人民医院
全会标 海南省人民医院
刘建英 南昌大学第一附属医院
汤旭磊 兰州大学第一医院
孙子林 东南大学附属中大医院
苏本利 大连医科大学附属第二医院
苏 恒 云南省第一人民医院
李小英 复旦大学附属中山医院
李 红 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
李启富 重庆医科大学附属第一医院
肖海鹏 中山大学附属第一医院
杨刚毅 重庆医科大学附属第二医院
杨 涛 南京医科大学第一附属医院
杨 静 山西医科大学第一医院
时立新 贵州医科大学附属医院
宋光耀 河北省人民医院
张力辉 河北医科大学第二医院
张 波 中日友好医院
张俊清 北京大学第一医院
陆志强 复旦大学附属中山医院
陈 兵 陆军军医大学第一附属医院
陈 宏 南方医科大学珠江医院
周迎生 首都医科大学附属北京安贞医院
郭立新 卫生部北京医院
侯建明 福建省立医院
侯新国 山东大学齐鲁医院
秦贵军 郑州大学第一附属医院
徐玉善 昆明医科大学第一附属医院
翁建平 安徽省立医院
夏维波 中国医学科学院北京协和医院
曾天舒 华中科技大学同济医学院附属协和医院
管庆波 山东第一医科大学山东省立医院

核医学审阅专家(按姓氏笔画排序):

马庆杰 吉林大学中日联谊医院
李 林 四川大学华西医院
汪 静 空军军医大学第一附属医院
林岩松 中国医学科学院北京协和医院
张 青 南昌大学第一附属医院

外科学审阅专家(按姓氏笔画排序):

卢秀波 郑州大学第一附属医院
朱精强 四川大学华西医院
吴 毅 复旦大学附属肿瘤医院

秘 书:李 静 中国医科大学附属第一医院

参 考 文 献

- [1] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10):1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.

- [2] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation; the Swedish Atrial Fibrillation cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (12): 1500-1510. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr488.
- [3] Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation[J]. *Circulation*, 2017, 136 (22): 2100-2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753.
- [4] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism[J]. *Lancet* (London), 2016, 388: 906-918. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- [5] Biondi B, Cooper DS. Subclinical Hyperthyroidism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (25): 2411-2419. DOI: 10.1056/NEJMcip1709318.
- [6] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35 (8): 636-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.08.003.
- [7] 《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识》编委会. 中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021). *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (5): 399-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210502-00273.
- [8] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Universal Salt Iodization on Thyroid Disorders: Epidemiological Evidence from 31 Provinces of Mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30 (4): 568-579. DOI: 10.1089/thy.2019.0067.
- [9] Nyström HF, Jansson S, Berg G. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003-2005[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78 (5): 768-776. DOI: 10.1111/cen.12060.
- [10] Gólkowski F, Buziak-Bereza M, Trófimiuk M, et al. Increased prevalence of hyperthyroidism as an early and transient side-effect of implementing iodine prophylaxis[J]. *Public Health Nutr*, 2007, 10 (8): 799-802. DOI: 10.1017/S1368980007585939.
- [11] Amouzegar A, Gharibzadeh S, Kazemian E, et al. The Prevalence, Incidence and Natural Course of Positive Antithyroperoxidase Antibodies in a Population-Based Study: Tehran Thyroid Study[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0169283. DOI: 10.1371/journal.pone.0169283.
- [12] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (26): 2783-2793. DOI: 10.1056/NEJMoa054022.
- [13] Sharif K, Watad A, Coplan L, et al. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17 (10): 967-983. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.005.
- [14] 中华医学会内分泌学会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46 (10): 876-882. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.10.035.
- [15] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7 (4): 167-186. DOI: 10.1159/000490384.
- [16] Halsall DJ, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) [J]. *Ann Clin Biochem*, 2021, 58 (1): 29-37. DOI: 10.1177/0004563220969150.
- [17] 滕卫平, 单忠艳. 甲状腺学[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2021.
- [18] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13 (1): 3-126. DOI: 10.1089/105072503321086962.
- [19] 马瑞婷, 黄慧, 严悦溶, 等. 正常人甲状腺激素水平影响因素探讨[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46 (4): 611-614.
- [20] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 甲状腺疾病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35 (6): 484-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2012.06.002.
- [21] Zouwail SA, O'Toole AM, Clark PM, et al. Influence of thyroid hormone autoantibodies on 7 thyroid hormone assays [J]. *Clin Chem*, 2008, 54 (5): 927-928. DOI: 10.1373/clinchem.2007.099770.
- [22] Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39 (5): 830-850. DOI: 10.1210/er.2018-00119.
- [23] Norden AG, Jackson RA, Norden LE, et al. Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor[J]. *Clin Chem*, 1997, 43 (6 Pt 1): 957-962.
- [24] Kummer S, Hermesen D, Distelmaier F. Biotin Treatment Mimicking Graves' Disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (7): 704-706. DOI: 10.1056/NEJMc1602096.
- [25] Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility[J]. *Ann Lab Med*, 2019, 39 (1): 3-14. DOI: 10.3343/alm.2019.39.1.3.
- [26] Kratzsch J, Baumann NA, Ceriotti F, et al. Global FT4 immunoassay standardization: an expert opinion review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 59 (6): 1013-1023. DOI: 10.1515/cclm-2020-1696.
- [27] Yu S, Zhou W, Cheng X, et al. Comparison of Six Automated Immunoassays With Isotope-Diluted Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for Total Thyroxine Measurement[J]. *Ann Lab Med*, 2019, 39 (4): 381-387. DOI: 10.3343/alm.2019.39.4.381.
- [28] de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients[J]. *Arch Intern Med*, 1989, 149 (3): 526-532. DOI: 10.1001/archinte.149.3.526.
- [29] National Guideline Centre. National Institute for Health and Care Excellence[M]. *Thyroid disease: assessment and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2019.
- [30] Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46 (3): 631-648. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.04.002.
- [31] Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism[J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4 (3): 149-163. DOI: 10.1159/000438750.
- [32] Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26 (3): 281-289. DOI: 10.1016/j.beem.2011.10.003.
- [33] Melmed S, Polonsky K S, Larsen P R, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*[M]. Philadelphia: Elsevier, 2015.
- [34] Kim JJ, Jeong SH, Kim B, et al. Analytical and clinical performance of newly developed immunoassay for detecting thyroid-stimulating immunoglobulin, the Immulite TSI assay[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79 (6): 443-448. DOI: 10.1080/00365513.2019.1658216.
- [35] Allelein S, Ehlers M, Goretzki S, et al. Clinical Evaluation of the

- First Automated Assay for the Detection of Stimulating TSH Receptor Autoantibodies[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(12):795-801. DOI: 10.1055/s-0042-121012.
- [36] Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, et al. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction[J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10(4):269-284. DOI: 10.1159/000517175.
- [37] 陈立立, 俞一飞, 曾芳芳, 等. 第 3 代促甲状腺素受体抗体测定法(Elecsys)对甲状腺毒症血症的鉴别诊断价值[J]. *中国临床医学*, 2021, 28(1):80-84. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201871.
- [38] Vos XG, Smit N, Enderit E, et al. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(2):311-317. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03192.x.
- [39] Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9):3464-3470. DOI: 10.1210/jc.2005-2813.
- [40] Zimmer KP, Schmid KW, Böcker W, et al. Transcytosis of IgG from the basolateral to the apical membrane of human thyrocytes in autoimmune thyroid disease[J]. *Curr Top Pathol*, 1997, 91:117-128. DOI: 10.1007/978-3-642-60531-4_9.
- [41] La'ulu SL, Slev PR, Roberts WL. Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 376(1-2):88-95. DOI: 10.1016/j.cca.2006.07.018.
- [42] 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会临床实用技术分会. 甲状腺功能亢进症外科治疗中国专家共识(2020 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(11):1229-1233. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.11.01.
- [43] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(12):1118-1128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.12.002.
- [44] Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction[J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 9(6):281-295. DOI: 10.1159/000512790.
- [45] Schenke SA, Görges R, Seifert P, et al. Update on diagnosis and treatment of hyperthyroidism: ultrasonography and functional imaging[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 65(2):102-112. DOI: 10.23736/S1824-4785.21.03333-1.
- [46] Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, et al. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism[J]. *Thyroid*, 2007, 17(3):223-228. DOI: 10.1089/thy.2006.0104.
- [47] Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(2):70-71. DOI: 10.1038/ncpendmet0692.
- [48] Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, et al. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55(3):381-390. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01347.x.
- [49] Kim TK, Lee EJ. The value of the mean peak systolic velocity of the superior thyroidal artery in the differential diagnosis of thyrotoxicosis[J]. *Ultrasonography*, 2015, 34(4):292-296. DOI: 10.14366/usg.14059.
- [50] Kurita S, Sakurai M, Kita Y, et al. Measurement of thyroid blood flow area is useful for diagnosing the cause of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2005, 15(11):1249-1252. DOI: 10.1089/thy.2005.15.1249.
- [51] Ota H, Amino N, Morita S, et al. Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 67(1):41-45. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02832.x.
- [52] Uchida T, Takeno K, Goto M, et al. Superior thyroid artery mean peak systolic velocity for the diagnosis of thyrotoxicosis in Japanese patients[J]. *Endocr J*, 2010, 57(5):439-443. DOI: 10.1507/endocrj.k09e-263.
- [53] Peng X, Wu S, Bie C, et al. Mean peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a diagnostic meta-analysis[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1):56. DOI: 10.1186/s12902-019-0388-x.
- [54] 薛萌, 石秋玲, 谭坤能, 等. 彩色多普勒超声、甲状腺功能及甲状腺自身抗体检查在鉴别妊娠甲状腺功能亢进和 Graves 病中的价值[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(6):470-473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.06.014.
- [55] Chung J, Lee YJ, Choi YJ, et al. Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology[J]. *Ultrasonography*, 2020, 39(4):315-330. DOI: 10.14366/usg.20072.
- [56] Alzahrani AS, Ceresini G, Aldasouqi SA. Role of ultrasonography in the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a noninvasive, cost-effective, and widely available but underutilized diagnostic tool [J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(4):567-578. DOI: 10.4158/EP11170.RA.
- [57] 姜晓华, 方微园, 叶蕾, 等. 甲状腺激素抵抗综合征的临床应对[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(2):165-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.02.018.
- [58] Campi I, Covelli D, Moran C, et al. The Differential Diagnosis of Discrepant Thyroid Function Tests: Insistent Pitfalls and Updated Flow-Chart Based on a Long-Standing Experience[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:432. DOI: 10.3389/fendo.2020.00432.
- [59] Han R, Shen L, Zhang J, et al. Diagnosing Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by Short-Term Somatostatin Analogue Test [J]. *Thyroid*, 2020, 30(9):1236-1244. DOI: 10.1089/thy.2019.0470.
- [60] Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys[J]. *Thyroid*, 2012, 22(7):661-679. DOI: 10.1089/thy.2011.0334.
- [61] Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, et al. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2):451-459. DOI: 10.1210/jc.2014-2850.
- [62] Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2016, 41(2):65-92. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002.
- [63] Swee du S, Chng CL, Lim A. Clinical characteristics and outcome of thyroid storm: a case series and review of neuropsychiatric derangements in thyrotoxicosis[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(2):182-189. DOI: 10.4158/EP14023.OR.
- [64] Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, 35(4):663-686, vii. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.09.008.
- [65] Pereira JV, Lim T. Hyperthyroidism in gestational trophoblastic disease - a literature review[J]. *Thyroid Res*, 2021, 14(1):1.

- DOI: 10.1186/s13044-021-00092-3.
- [66] Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993,22(2):263-277.
 - [67] Abuid J, Larsen PR. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents[J]. *J Clin Invest*, 1974,54(1):201-208. DOI: 10.1172/JCI107744.
 - [68] Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, et al. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982,54(1):101-107. DOI: 10.1210/jcem-54-1-101.
 - [69] Tyler NM, Kim TY, Martinez DS. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism[J]. *Endocr Pract*, 2014,20(10):1084-1092. DOI: 10.4158/EP14024.RA.
 - [70] Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, et al. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (T3)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975,41(5):911-920. DOI: 10.1210/jcem-41-5-911.
 - [71] Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, et al. Hyperthyroxinemia in patients treated with high-dose propranolol[J]. *Am J Med*, 1982,73(6):867-871. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90778-1.
 - [72] Muller C, Perrin P, Faller B, et al. Role of plasma exchange in the thyroid storm[J]. *Ther Apher Dial*, 2011,15(6):522-531. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.01003.x.
 - [73] Scholz GH, Hagemann E, Arkenau C, et al. Is there a place for thyroidectomy in older patients with thyrotoxic storm and cardiorespiratory failure? [J]. *Thyroid*, 2003,13(10):933-940. DOI: 10.1089/105072503322511337.
 - [74] Turner P. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in hyperthyroidism[J]. *Drugs*, 1974,7(1):48-54. DOI: 10.2165/00003495-197407010-00004.
 - [75] Clozel JP, Danchin N, Genton P, et al. Effects of propranolol and of verapamil on heart rate and blood pressure in hyperthyroidism [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1984,36(1):64-69. DOI: 10.1038/clpt.1984.140.
 - [76] Roti E, Montermini M, Roti S, et al. The effect of diltiazem, a calcium channel-blocking drug, on cardiac rate and rhythm in hyperthyroid patients[J]. *Arch Intern Med*, 1988,148(9):1919-1921.
 - [77] Keleştimur F, Aksu A. The effect of diltiazem on the manifestations of hyperthyroidism and thyroid function tests[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1996,104(1):38-42. DOI: 10.1055/s-0029-1211420.
 - [78] Nordin H, Galløe AM, Ladefoged SD, et al. The effects of propranolol and verapamil on hyperthyroid heart symptoms and function, assessed by systolic time intervals[J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1993,128(4):297-300. DOI: 10.1530/acta.0.1280297.
 - [79] Cooper DS. Antithyroid drugs[J]. *N Engl J Med*, 2005,352(9):905-917. DOI: 10.1056/NEJMr042972.
 - [80] Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,(1):CD003420. DOI: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.
 - [81] Liu X, Qiang W, Liu X, et al. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015,172(3):321-326. DOI: 10.1530/EJE-14-0704.
 - [82] Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period[J]. *Thyroid*, 2006,16(3):295-302. DOI: 10.1089/thy.2006.16.295.
 - [83] Li J, Bai L, Wei F, et al. Effect of Addition of Thyroxine in the Treatment of Graves' Disease: A Systematic Review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:560157. DOI: 10.3389/fendo.2020.560157.
 - [84] Ikeda S, Schweiss JF. Excessive blood loss during operation in the patient treated with propylthiouracil[J]. *Can Anaesth Soc J*, 1982,29(5):477-480. DOI: 10.1007/BF03009412.
 - [85] Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012,77(2):310-315. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04365.x.
 - [86] Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, et al. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016,85(6):949-953. DOI: 10.1111/cen.13133.
 - [87] Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012,77(2):310-315. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04365.x.
 - [88] Scappaticcio L, Longo M, Maiorino MI, et al. Abnormal Liver Blood Tests in Patients with Hyperthyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Thyroid*, 2021,31(6):884-894. DOI: 10.1089/thy.2020.0715.
 - [89] He Y, Li J, Zheng J, et al. Emphasis on the early diagnosis of antithyroid drug-induced agranulocytosis: retrospective analysis over 16 years at one Chinese center[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017,40(7):733-740. DOI: 10.1007/s40618-017-0626-x.
 - [90] Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016,101(4):1606-1614. DOI: 10.1210/jc.2015-4274.
 - [91] Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(1):E49-53. DOI: 10.1210/jc.2011-2221.
 - [92] Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013,98(12):4776-4783. DOI: 10.1210/jc.2013-2569.
 - [93] Azizi F, Malboosbaf R. Safety of long-term antithyroid drug treatment? A systematic review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019,42(11):1273-1283. DOI: 10.1007/s40618-019-01054-1.
 - [94] Chen PL, Shih SR, Wang PW, et al. Genetic determinants of antithyroid drug-induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome-wide association study[J]. *Nat Commun*, 2015,6:7633. DOI: 10.1038/ncomms8633.
 - [95] Chen WT, Chi CC. Associations of HLA genotypes with antithyroid drug-induced agranulocytosis: A systematic review and meta-analysis of pharmacogenomics studies[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019,85(9):1878-1887. DOI: 10.1111/bcp.13989.
 - [96] He Y, Zheng J, Zhang Q, et al. Association of HLA-B and HLA-DRB1 polymorphisms with antithyroid drug-induced agranulocytosis in a Han population from northern China[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):11950. DOI: 10.1038/s41598-017-12350-2.
 - [97] Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. Methimazole-induced a-

- granulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily [J]. *Thyroid*, 2009, 19 (6): 559-563. DOI: 10.1089/thy.2008.0364.
- [98] Andr s E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis [J]. *QJM*, 2001, 94(8): 423-428. DOI: 10.1093/qjmed/94.8.423.
- [99] Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146 (9): 657-665. DOI: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009.
- [100] Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature [J]. *J Endocrinol Invest*, 1994, 17 (1): 29-36. DOI: 10.1007/BF03344959.
- [101] Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, et al. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. The usefulness of routine white blood cell count monitoring [J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150 (3): 621-624. DOI: 10.1001/archinte.150.3.621.
- [102] Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with graves disease: cross-reaction between propylthiouracil and methimazole [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(3): 449-451. DOI: 10.4158/EP09304.CR.
- [103] 柴晓峰, 连小兰. 粒细胞集落刺激因子治疗抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症 36 例疗效分析 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(10): 917-919. DOI: 10.19538/j.cnk2017100113.
- [104] Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review [J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2544-2554. DOI: 10.1001/jama.2015.16535.
- [105] Woerber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity [J]. *Endocr Pract*, 2002, 8(3): 222-224. DOI: 10.4158/EP.8.3.222.
- [106] Kim HJ, Kim BH, Han YS, et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 (1): 165-169. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03469.x.
- [107] Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78 (3): 619-629. DOI: 10.1111/bcp.12336.
- [108] Yang J, Li LF, Xu Q, et al. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China [J]. *Thyroid*, 2015, 25 (3): 278-283. DOI: 10.1089/thy.2014.0350.
- [109] Li X, Yang J, Jin S, et al. Mechanistic examination of methimazole-induced hepatotoxicity in patients with Grave's disease: a metabolomic approach [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94 (1): 231-244. DOI: 10.1007/s00204-019-02618-z.
- [110] Suzuki N, Noh JY, Hiruma M, et al. Analysis of Antithyroid Drug-Induced Severe Liver Injury in 18,558 Newly Diagnosed Patients with Graves' Disease in Japan [J]. *Thyroid*, 2019, 29 (10): 1390-1398. DOI: 10.1089/thy.2019.0045.
- [111] 段然, 李静. 甲状腺功能亢进症合并肝损害的鉴别诊断和处理 [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (10): 971-973. DOI: 10.19538/j.cnk2018100122.
- [112] Noh JY, Yasuda S, Sato S, et al. Clinical characteristics of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis caused by antithyroid drugs [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2806-2811. DOI: 10.1210/jc.2008-2700.
- [113] Aloush V, Litinsky I, Caspi D, et al. Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2006, 36(1): 4-9. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.03.003.
- [114] Balavoine AS, Glinier D, Dubucquoi S, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Positive Small-Vessel Vasculitis Associated with Antithyroid Drug Therapy: How Significant Is the Clinical Problem? [J]. *Thyroid*, 2015, 25(12): 1273-1281. DOI: 10.1089/thy.2014.0603.
- [115] Chen M, Gao Y, Guo XH, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012, 8 (8): 476-483. DOI: 10.1038/nrneph.2012.108.
- [116] Gao Y, Zhao MH, Guo XH, et al. The prevalence and target antigens of antithyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism [J]. *Endocr Res*, 2004, 30 (2): 205-213. DOI: 10.1081/erc-120037729.
- [117] Slot MC, Links TP, Stegeman CA, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: A long-term followup study [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53 (1): 108-113. DOI: 10.1002/art.20927.
- [118] Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, et al. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142 (6): 587. DOI: 10.1530/eje.0.1420587.
- [119] Gao Y, Chen M, Ye H, et al. The target antigens of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) induced by propylthiouracil [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7 (1): 55-60. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.07.033.
- [120] Yang J, Yao LP, Dong MJ, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Propylthiouracil-Induced Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in Patients with Graves' Disease: A Median 38-Month Retrospective Cohort Study from a Single Institution in China [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (12): 1469-1474. DOI: 10.1089/thy.2017.0468.
- [121] Gao Y, Chen M, Ye H, et al. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47 (10): 1515-1520. DOI: 10.1093/rheumatology/ken321.
- [122] Gao Y, Chen M, Ye H, et al. Follow-up of avidity and titre of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with propylthiouracil-induced vasculitis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(4): 543-547. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02770.x.
- [123] Yazisiz V, Ong t G, Terzio lu E, et al. Clinical importance of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity during propylthiouracil treatment [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64 (1): 19-24. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01485.x.
- [124] 中华医学会核医学分会. 131I 治疗格雷夫斯甲亢指南 (2021 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41 (4): 242-253. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201109-00405.
- [125] 柴锦燕, 谭建, 张桂芝, 等. 复方碘溶液对格雷夫斯病患者摄¹³¹I 功能及¹³¹I 疗效的影响 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 2019 (1): 24-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.007.
- [126] Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis

- sis caused by Graves' disease[J]. Intern Med, 2012, 51(17): 2285-2290. DOI: 10.2169/internalmedicine. 51.7302.
- [127] Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome[J]. Endocr Rev, 2012, 33(6): 920-980. DOI: 10.1210/er.2012-1030.
- [128] 杨吉生, 王强, 胡明造, 等. Graves 病再次 ^{131}I 治疗的剂量计算和病例选择[J]. 中华核医学杂志, 2001, 21(1): 16. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2001.01.022.
- [129] Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks[J]. Ann Intern Med, 1986, 105(6): 900-905. DOI: 10.7326/0003-4819-105-6-900.
- [130] 刘丽娜, 刘斌, 黄蕤, 等. 核医学诊疗的辐射防护与安全[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(12): 1888-1892. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201707009.
- [131] Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any)[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(10): 1105-1114. DOI: 10.1007/s40618-016-0505-x.
- [132] Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group[J]. JAMA, 1998, 280(4): 347-355. DOI: 10.1001/jama.280.4.347.
- [133] Shim SR, Kitahara CM, Cha ES, et al. Cancer Risk After Radioactive Iodine Treatment for Hyperthyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(9): e2125072. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25072.
- [134] American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association[J]. Thyroid, 2011, 21(4): 335-346. DOI: 10.1089/thy.2010.0403.
- [135] Liu B, Tian R, Peng W, et al. Radiation Safety Precautions in (^{131}I) Therapy of Graves' Disease Based on Actual Biokinetic Measurements[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 2934-2941. DOI: 10.1210/jc.2015-1682.
- [136] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 临床核医学患者防护要求[M]. 中华人民共和国卫生行业标准(WS 533-2017), 2017-11-01.
- [137] Hamilton L, Lim AE, Clark LJ. Total thyroidectomy for Graves' disease-what do our patients think? A qualitative cohort study to evaluate the surgical management of Graves' disease[J]. Surgeon, 2020, 18(4): 193-196. DOI: 10.1016/j.surge.2019.09.005.
- [138] Minuto MN, Reina S, Monti E, et al. Morbidity following thyroid surgery: acceptable rates and how to manage complicated patients[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(11): 1291-1297. DOI: 10.1007/s40618-019-01064-z.
- [139] Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective[J]. Thyroid, 2018, 28(1): 32-40. DOI: 10.1089/thy.2017.0243.
- [140] Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, et al. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(6): 2182-2189. DOI: 10.1210/jc.2007-0229.
- [141] 付言涛, 孙辉. 甲状腺功能亢进病人围手术期碘准备临床进展[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(6): 630-634. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.06.11.
- [142] Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, et al. Treatment of adult Graves' disease[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2018, 79(6): 618-635. DOI: 10.1016/j.ando.2018.08.003.
- [143] Yabuta T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Preoperative administration of excess iodide increases thyroid volume of patients with Graves' disease[J]. Endocr J, 2009, 56(3): 371-375. DOI: 10.1507/endocrj.k08e-240.
- [144] 朱精强, 李志辉, 魏涛, 等. 甲状腺功能衰竭法在甲状腺功能亢进手术前准备的前瞻性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(5): 866-870. DOI: 10.3969/j.issn.1672-173X.2007.05.031.
- [145] 朱精强, 刘枫. 甲状腺功能亢进的外科治疗之我见[J]. 医学与哲学, 2013, 34(18): 22-24, 30.
- [146] 梁青壮, 易辛, 李朋, 等. 甲状腺功能亢进患者围手术期不服碘剂的探讨[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(9): 810-811. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.09.019.
- [147] Ali A, Debono M, Balasubramanian SP. Outcomes After Urgent Thyroidectomy Following Rapid Control of Thyrotoxicosis in Graves' Disease are Similar to Those After Elective Surgery in Well-Controlled Disease[J]. World J Surg, 2019, 43(12): 3051-3058. DOI: 10.1007/s00268-019-05125-5.
- [148] 卢秀波, 王庆兆, 张静, 等. 地塞米松在原发性甲状腺功能亢进症围手术期的应用[J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37(4): 417-419. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6825.2002.04.007.
- [149] Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia[J]. Br J Surg, 2014, 101(4): 307-320. DOI: 10.1002/bjs.9384.
- [150] Oltmann SC, Brekke AV, Schneider DF, et al. Preventing postoperative hypocalcemia in patients with Graves disease: a prospective study[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(3): 952-958. DOI: 10.1245/s10434-014-4077-8.
- [151] Kim WW, Chung SH, Ban EJ, et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? [J]. Thyroid, 2015, 25(8): 911-918. DOI: 10.1089/thy.2014.0522.
- [152] Genser L, Trésallet C, Godiris-Petit G, et al. Randomized controlled trial of alfacalcidol supplementation for the reduction of hypocalcemia after total thyroidectomy[J]. Am J Surg, 2014, 207(1): 39-45. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.05.007.
- [153] Testa A, Fant V, De Rosa A, et al. Calcitriol plus hydrochlorothiazide prevents transient post-thyroidectomy hypocalcemia[J]. Horm Metab Res, 2006, 38(12): 821-826. DOI: 10.1055/s-2006-956504.
- [154] Antakia R, Edafe O, Uttley L, et al. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Thyroid, 2015, 25(1): 95-106. DOI: 10.1089/thy.2014.0101.
- [155] Bobanga ID, McHenry CR. Treatment of patients with Graves' disease and the appropriate extent of thyroidectomy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(4): 101319. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101319.
- [156] Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Change of surgical strategy for Graves' disease from subtotal thyroidectomy to total thyroidectomy: a single institutional experience[J]. Endocr J, 2019, 66(2): 181-186. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0324.
- [157] Sung TY, Lee YM, Yoon JH, et al. Long-Term Effect of Surgery

- in Graves' Disease; 20 Years Experience in a Single Institution [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 542641. DOI: 10.1155/2015/542641.
- [158] Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, et al. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans; at what cost? [J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(6): 1097-1105. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.023.
- [159] Ylli D, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2019, 129(7-8): 526-534. DOI: 10.20452/pamw.14876.
- [160] Julián MT, Balibrea JM, Granada ML, et al. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term [J]. *Am J Surg*, 2013, 206(5): 783-789. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.038.
- [161] Cote V, Sands N, Hier MP, et al. Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 138(2): 204-208. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.11.021.
- [162] Kaplan EL, Angelos P, Applewhite M, Mercier F, Grogan R, 2015 Chapter 21. Surgery of the thyroid. *Thyroid Disease Manager* [N/OL]. Available at: www.thyroidmanager.org/chapter/chapter-21surgery-of-the-thyroid/ (accessed December 5, 2015).
- [163] Tsai CH, Yang PS, Lee JJ, et al. Effects of Preoperative Iodine Administration on Thyroidectomy for Hyperthyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 160(6): 993-1002. DOI: 10.1177/0194599819829052.
- [164] Fan C, Zhou X, Su G, et al. Risk factors for neck hematoma requiring surgical re-intervention after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Surg*, 2019, 19(1): 98. DOI: 10.1186/s12893-019-0559-8.
- [165] Mattsson P, Frostell A, Björck G, et al. Recovery of Voice After Reconstruction of the Recurrent Laryngeal Nerve and Adjuvant Nimodipine [J]. *World J Surg*, 2018, 42(3): 632-638. DOI: 10.1007/s00268-017-4235-9.
- [166] Rosen CA, Smith L, Young V, et al. Prospective investigation of nimodipine for acute vocal fold paralysis [J]. *Muscle Nerve*, 2014, 50(1): 114-118. DOI: 10.1002/mus.24111.
- [167] Sridharan SS, Rosen CA, Smith LJ, et al. Timing of nimodipine therapy for the treatment of vocal fold paralysis [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(1): 186-190. DOI: 10.1002/lary.24903.
- [168] Kandil E, Mohamed SE, Deniwar A, et al. Electrophysiologic identification and monitoring of the external branch of superior laryngeal nerve during thyroidectomy [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(8): 1996-2000. DOI: 10.1002/lary.25139.
- [169] Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, et al. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 50(2): 197-202. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00635.x.
- [170] Mariani G, Tonacchera M, Grosso M, et al. The Role of Nuclear Medicine in the Clinical Management of Benign Thyroid Disorders, Part 1: Hyperthyroidism [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 304-312. DOI: 10.2967/jnumed.120.243170.
- [171] Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(3): 331-335. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02218.x.
- [172] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 542-550. DOI: 10.1056/NEJMe1007101.
- [173] Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism [J]. *Gland Surg*, 2020, 9(1): 124-135. DOI: 10.21037/gs.2019.11.01.
- [174] Varadharajan K, Choudhury N. A systematic review of the incidence of thyroid carcinoma in patients undergoing thyroidectomy for thyrotoxicosis [J]. *Clin Otolaryngol*, 2020, 45(4): 538-544. DOI: 10.1111/coa.13527.
- [175] Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, et al. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goitre in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (8): CD010370. DOI: 10.1002/14651858.CD010370.pub2.
- [176] Mishra A, Agarwal A, Agarwal G, et al. Total thyroidectomy for benign thyroid disorders in an endemic region [J]. *World J Surg*, 2001, 25(3): 307-310. DOI: 10.1007/s002680020100.
- [177] Hisham AN, Azlina AF, Aina EN, et al. Total thyroidectomy: the procedure of choice for multinodular goitre [J]. *Eur J Surg*, 2001, 167(6): 403-405. DOI: 10.1080/110241501750243725.
- [178] al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, et al. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome [J]. *Eur J Surg*, 1997, 163(1): 13-20.
- [179] Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany [J]. *World J Surg*, 2000, 24(11): 1335-1341. DOI: 10.1007/s002680010221.
- [180] Barczyński M. Current approach to surgical management of hyperthyroidism [J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 65(2): 124-131. DOI: 10.23736/S1824-4785.21.03330-6.
- [181] van Soestbergen MJ, van der Vijver JC, Graafland AD. Recurrence of hyperthyroidism in multinodular goiter after long-term drug therapy: a comparison with Graves' disease [J]. *J Endocrinol Invest*, 1992, 15(11): 797-800. DOI: 10.1007/BF03348807.
- [182] Laurberg P, Buchholtz Hansen PE, Iversen E, et al. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease [J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1986, 111(1): 39-43. DOI: 10.1530/acta.0.1110039.
- [183] Azizi F, Takyar M, Madreseh E, et al. Treatment of Toxic Multinodular Goiter: Comparison of Radioiodine and Long-Term Methimazole Treatment [J]. *Thyroid*, 2019, 29(5): 625-630. DOI: 10.1089/thy.2018.0397.
- [184] Takáts KI, Szabolcs I, Földes J, et al. The efficacy of long term thyrostatic treatment in elderly patients with toxic nodular goitre compared to radioiodine therapy with different doses [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, 107(1): 70-74. DOI: 10.1055/s-0029-1212076.
- [185] Evron JM, Papaleontiou M. Decision Making in Subclinical Thyroid Disease [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(6): 1033-1045. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.05.014.
- [186] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease [J]. *Lancet*, 2012, 379(9821): 1142-1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- [187] Bel Lassen P, Kyrilli A, Lytrivi M, et al. Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2019, 80(4): 240-249. DOI: 10.1016/j.ando.2018.09.004.

- [188] Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(10): 799-809. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.402.
- [189] Boekholdt SM, Tigan SM, Wiersinga WM, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(3): 404-410. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03640.x.
- [190] Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts[J]. Circulation, 2012, 126(9): 1040-1049. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024.
- [191] Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2014, 29(11): 791-800. DOI: 10.1007/s10654-014-9946-8.
- [192] Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a large population study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7): 2372-2382. DOI: 10.1210/jc.2013-4184.
- [193] Gencer B, Cappola AR, Rodondi N, et al. Challenges in the Management of Atrial Fibrillation With Subclinical Hyperthyroidism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 795492. DOI: 10.3389/fendo.2021.795492.
- [194] Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study[J]. BMJ, 2012, 345: e7895. DOI: 10.1136/bmj.e7895.
- [195] Vadeloo T, Donnan PT, Cochrane L, et al. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1344-1351. DOI: 10.1210/jc.2010-2693.
- [196] Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, et al. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4): 1672-1677. DOI: 10.1210/jc.2002-021046.
- [197] Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, et al. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(4): 501-507. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03957.x.
- [198] Faber J, Wiinberg N, Schifter S, et al. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism[J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(4): 391-396. DOI: 10.1530/eje.0.1450391.
- [199] Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, et al. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures-the OPENTHYRO register cohort[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(9): 2040-2050. DOI: 10.1002/jbmr.2244.
- [200] Xu N, Wang Y, Xu Y, et al. Effect of subclinical hyperthyroidism on osteoporosis: A meta-analysis of cohort studies[J]. Endocrine, 2020, 69(1): 39-48. DOI: 10.1007/s12020-020-02259-8.
- [201] Lee JS, Buzková P, Fink HA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(21): 1876-1883. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.424.
- [202] Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis[J]. JAMA, 2015, 313(20): 2055-2065. DOI: 10.1001/jama.2015.5161.
- [203] Yang R, Yao L, Fang Y, et al. The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. J Bone Miner Metab, 2018, 36(2): 209-220. DOI: 10.1007/s00774-017-0828-5.
- [204] Garin MC, Arnold AM, Lee JS, et al. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): 2657-2664. DOI: 10.1210/jc.2014-1051.
- [205] Svare A, Nilsen TI, Asvold BO, et al. Does thyroid function influence fracture risk? Prospective data from the HUNT2 study, Norway[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(6): 845-852. DOI: 10.1530/EJE-13-0546.
- [206] Waring AC, Harrison S, Fink HA, et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: The MrOS study[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(3): 472-479. DOI: 10.1002/jbmr.1774.
- [207] van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68(2): 175-181. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03016.x.
- [208] Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1994, 41(4): 421-424. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02571.x.
- [209] Faber J, Jensen IW, Petersen L, et al. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 48(3): 285-290. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00427.x.
- [210] Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD. Changes in body composition in women following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism[J]. Endocr Pract, 2008, 14(8): 973-978. DOI: 10.4158/EP.14.8.973.
- [211] Rosario PW. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to non-voluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57(2): 144-147. DOI: 10.1590/s0004-27302013000200008.
- [212] Donangelo I, Suh SY. Subclinical Hyperthyroidism: When to Consider Treatment[J]. Am Fam Physician, 2017, 95(11): 710-716.
- [213] Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 53(6): 733-737. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.01146.x.
- [214] Formiga F, Ferrer A, Padros G, et al. Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OCTABAIX study[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(1): 69-75. DOI: 10.1530/EJE-13-0722.

- [215] Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9285): 861-865. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06067-6.
- [216] Rieben C, Segna D, da Costa BR, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Cognitive Decline: a Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4945-4954. DOI: 10.1210/je.2016-2129.
- [217] de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. Endogenous sub-clinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(4): 545-554. DOI: 10.1530/EJE-11-0430.
- [218] Ceresini G, Ceda GP, Lauretani F, et al. Mild thyroid hormone excess is associated with a decreased physical function in elderly men[J]. *Aging Male*, 2011, 14(4): 213-219. DOI: 10.3109/13685538.2011.606514.
- [219] Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 208-214. DOI: 10.1089/thy.2013.0071.
- [220] Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, et al. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle[J]. *Thyroid*, 2006, 16(4): 375-380. DOI: 10.1089/thy.2006.16.375.
- [221] Abdul Shakoor SA, Hawkins R, Kua SY, et al. Natural history and comorbidities of subjects with subclinical hyperthyroidism: a analysis at a tertiary hospital setting[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2014, 43(10): 506-510.
- [222] Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, et al. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(1): 146-151. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04345.x.
- [223] Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, et al. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population - predictors of outcome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(2): 257-261. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03908.x.
- [224] Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/L: a prospective study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(5): 685-688. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03696.x.
- [225] Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(6): 899-905. DOI: 10.1530/EJE-11-0548.
- [226] Simon M, Rigou A, Le Moal J, et al. Epidemiology of Childhood Hyperthyroidism in France: A Nationwide Population-Based Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(8): 2980-2987. DOI: 10.1210/je.2018-00273.
- [227] Léger J, Gelwane G, Kagueidou F, et al. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 110-119. DOI: 10.1210/je.2011-1944.
- [228] Ohye H, Minagawa A, Noh JY, et al. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 200-207. DOI: 10.1089/thy.2012.0612.
- [229] Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, et al. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism[J]. *South Med J*, 1995, 88(9): 973-976. DOI: 10.1097/00007611-199509000-00018.
- [230] Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, et al. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy[J]. *Ann Surg*, 1998, 228(3): 320-330. DOI: 10.1097/0000658-199809000-00005.
- [231] Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose[J]. *Ann Intern Med*, 1983, 98(1): 26-29. DOI: 10.7326/0003-4819-98-1-26.
- [232] Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(1), DOI: 10.1530/ETJ-21-0073.
- [233] Rivkees SA. 63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 2010, DOI: 10.1155/2010/658267.
- [234] Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: how has granulocyte colony-stimulating factor changed therapy? [J]. *Thyroid*, 2005, 15(3): 292-297. DOI: 10.1089/thy.2005.15.292.
- [235] Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3): CD006294. DOI: 10.1002/14651858.CD006294.pub2.
- [236] Weetman AP. Graves' hyperthyroidism: how long should antithyroid drug therapy be continued to achieve remission? [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2006, 2(1): 2-3. DOI: 10.1038/npendmet0068.
- [237] Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60(5): 1019-1024. DOI: 10.1210/jeem-60-5-1019.
- [238] Glaser NS, Styne DM, Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3): e481-488. DOI: 10.1542/peds.2007-1535.
- [239] Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy[J]. *Thyroid*, 1997, 7(5): 755-760. DOI: 10.1089/thy.1997.7.755.
- [240] Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, and the Pediatric Thyroid Disease Committee JTA (ftRotGftToCGD, Minamitani K, et al. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2017, 26(2): 29-62. DOI: 10.1297/cpe.26.29.
- [241] Bergman P, Auld AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents[J]. *J Paediatr Child Health*, 2001, 37(2): 176-182. DOI: 10.1046/j.1440-1754.2001.00641.x.
- [242] Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Surgical management of Graves' disease -10-year prospective trial at a single institution[J]. *Endocr J*, 2008, 55(1): 161-167. DOI: 10.1507/endocrj.k07e-013.
- [243] Miccoli P, Vitti P, Rago T, et al. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? [J]. *Surgery*, 1996, 120(6): 1020-1024; discussion 1024-1025. DOI: 10.1016/

- s0039-6060(96)80049-3.
- [244] Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(8):3058-3065. DOI: 10.1210/jc.2008-0660.
- [245] Breuer CK, Solomon D, Donovan P, et al. Effect of patient Age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2013, 2013(1):1. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-1.
- [246] Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. Surgical treatment of Graves' disease in children[J]. Thyroid, 2004, 14(6):447-452. DOI: 10.1089/105072504323150769.
- [247] Lee JA, Grumbach MM, Clark OH. The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(3):801-803. DOI: 10.1210/jc.2006-1238.
- [248] Tuggle CT, Roman SA, Wang TS, et al. Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children? [J]. Surgery, 2008, 144(6):869-877; discussion 877. DOI: 10.1016/j.surg.2008.08.033.
- [249] Sherman J, Thompson GB, Lteif A, et al. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience[J]. Surgery, 2006, 140(6):1056-1061; discussion 1061-1062. DOI: 10.1016/j.surg.2006.07.040.
- [250] Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3):238-249. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70086-X.
- [251] Andersen SL, Olsen J, Carlé A, et al. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3):1164-1171. DOI: 10.1210/jc.2014-3588.
- [252] Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(3):533-545. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.05.002.
- [253] Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(3):883-892. DOI: 10.1210/clinem/dgaa945.
- [254] Hou Y, Liu A, Li J, et al. Different Thyroidal Responses to Human Chorionic Gonadotropin Under Different Thyroid Peroxidase Antibody and/or Thyroglobulin Antibody Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy[J]. Thyroid, 2019, 29(4):577-585. DOI: 10.1089/thy.2018.0097.
- [255] Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology[J]. Endocr Rev, 1997, 18(3):404-433. DOI: 10.1210/edrv.18.3.0300.
- [256] Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy [M]. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S (eds). The Thyroid and Reproduction. Georg Thieme Verlag, New York, 2009, 84-95.
- [257] Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1):73-79. DOI: 10.1210/jc.2013-1674.
- [258] Gao X, Li Y, Li J, et al. Gestational TSH and FT4 Reference Intervals in Chinese Women: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9:432. DOI: 10.3389/fendo.2018.00432.
- [259] Visser WE, Peeters RP. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(4):101431. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101431.
- [260] Turunen S, Väärämäki M, Lahesmaa-Korpinen AM, et al. Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 93(6):721-728. DOI: 10.1111/cen.14282.
- [261] Pearce EN. Management of thyrotoxicosis: Preconception, pregnancy, and the postpartum period[J]. Endocr Pract, 2019, 25(1):62-68. DOI: 10.4158/EP-2018-0356.
- [262] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(1):35-43. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.
- [263] Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(6):751-758. DOI: 10.1111/cen.12744.
- [264] Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(4):101414. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101414.
- [265] Tan JY, Loh KC, Yeo GS, et al. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum[J]. BJOG, 2002, 109(6):683-688. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01223.x.
- [266] Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7):2396-2403. DOI: 10.1210/jc.2011-2860.
- [267] Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(6):405-413. DOI: 10.7326/M17-1398.
- [268] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11):4373-4381. DOI: 10.1210/jc.2013-2831.
- [269] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy[J]. Thyroid, 2014, 24(10):1533-1540. DOI: 10.1089/thy.2014.0150.
- [270] Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J, et al. Maternal Thyroid Function, Use of Antithyroid Drugs in Early Pregnancy, and Birth Defects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12):6040-6048. DOI: 10.1210/jc.2019-01343.
- [271] Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(1):R13-R20. DOI: 10.1530/EJE-14-0135.
- [272] Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration[J]. Thyroid, 2009, 19(7):673-674. DOI: 10.1089/thy.2009.0169.
- [273] Francis T, Francis N, Lazarus JH, et al. Safety of antithyroid drugs in pregnancy: update and therapy implications[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(5):565-576. DOI: 10.1080/14740338.2020.1748007.
- [274] Kuy S, Roman SA, Desai R, et al. Outcomes following thyroid

- and parathyroid surgery in pregnant women [J]. Arch Surg, 2009, 144(5): 399-406; discussion 406. DOI: 10.1001/archsurg.2009.48.
- [275] Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, et al. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(11): 3633-3636. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4347.
- [276] Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, et al. Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(7): 396-406. DOI: 10.1038/nrendo.2011.34.
- [277] Bliddal S, Rasmussen ÅK, Sundberg K, et al. Careful assessment of maternal thyroid function can prevent cases of fetal goitrous hypothyroidism[J]. Fetal Diagn Ther, 2013, 34(1): 66-67. DOI: 10.1159/000350179.
- [278] Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status[J]. N Engl J Med, 1986, 315(1): 24-28. DOI: 10.1056/NEJM198607033150104.
- [279] Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update[J]. Endocr Pract, 2010, 16(1): 118-129. DOI: 10.4158/EP09233.RA.
- [280] Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T. Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves' disease: an effect of maternally derived thyrotrophin receptor antibodies? [J]. Thyroid, 2009, 19(6): 661-662. DOI: 10.1089/thy.2008.0348.
- [281] Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, et al. Fetal/ Neonatal Thyrotoxicosis in a Newborn From a Hypothyroid Woman With Hashimoto Thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(1): 6-9. DOI: 10.1210/jc.2016-2999.
- [282] Decallonne B, Martens PJ, Van den Bruel A, et al. Graves Disease With Thyroid-Stimulating Hormone Receptor-Blocking Autoantibodies During Pregnancy[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(11): 767-769. DOI: 10.7326/L19-0818.
- [283] van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, et al. Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: A Systematic Review[J]. Thyroid, 2018, 28(2): 257-264. DOI: 10.1089/thy.2017.0413.
- [284] Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, et al. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association[J]. Eur J Endocrinol, 1998, 139(6): 584-586. DOI: 10.1530/eje.0.1390584.
- [285] Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(4): 451-460. DOI: 10.1530/EJE-14-0254.
- [286] Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(6): 855-862. DOI: 10.1530/EJE-13-0994.
- [287] Luz IR, Martins JR, Jerónimo M, et al. Neonates Born to Mothers with Graves' Disease: 15 Year Experience of a Pediatric Endocrinology Department[J]. Acta Med Port, 2020, 33(7-8): 483-490. DOI: 10.20344/amp.12279.
- [288] Epp R, Malcolm J, Jolin-Dahel K, et al. Postpartum thyroiditis [J]. BMJ, 2021, 372:n495. DOI: 10.1136/bmj.n495.
- [289] Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2): 334-342. DOI: 10.1210/jc.2011-2576.
- [290] Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, et al. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease[J]. Thyroid, 2007, 17(8): 767-772. DOI: 10.1089/thy.2007.0003.
- [291] Caixàs A, Albareda M, García-Patterson A, et al. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(11): 4000-4005. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6144.
- [292] Nguyen CT, Mestman JH. Postpartum Thyroiditis[J]. Clin Obstet Gynecol, 2019, 62(2): 359-364. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000430.
- [293] Ide A, Amino N, Kang S, et al. Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow [J]. Thyroid, 2014, 24(6): 1027-1031. DOI: 10.1089/thy.2013.0585.
- [294] Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis [J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(3): 367-371. DOI: 10.1530/eje.1.01976.
- [295] Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, et al. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 652-657. DOI: 10.1210/jc.2010-1980.
- [296] Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease [J]. Thyroid, 1999, 9(7): 685-689. DOI: 10.1089/thy.1999.9.685.
- [297] Davanzo R, Rubert L, Oretti C. Meta-variability of advice on drugs in the breastfeeding mother: the example of beta-blockers [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008, 93(3): F249-250. DOI: 10.1136/adc.2007.135764.
- [298] Strich D, Karavani G, Edri S, et al. TSH enhancement of FT4 to FT3 conversion is age dependent[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(1): 49-54. DOI: 10.1530/EJE-16-0007.
- [299] Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, et al. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(12): 4768-4775. DOI: 10.1210/jc.2009-0808.
- [300] Sheng Y, Ma D, Zhou Q, et al. Association of thyroid function with sarcopenia in elderly Chinese euthyroid subjects[J]. Aging Clin Exp Res, 2019, 31(8): 1113-1120. DOI: 10.1007/s40520-018-1057-z.
- [301] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 489-499. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
- [302] Zhao L, Teng D, Shi X, et al. The Effect of Increased Iodine Intake on Serum Thyrotropin: A Cross-Sectional, Chinese Nationwide Study[J]. Thyroid, 2020, 30(12): 1810-1819. DOI: 10.1089/thy.2019.0842.
- [303] Zhai X, Zhang L, Chen L, et al. An Age-Specific Serum Thyrotropin Reference Range for the Diagnosis of Thyroid Diseases in Older Adults: A Cross-Sectional Survey in China[J]. Thyroid, 2018, 28(12): 1571-1579. DOI: 10.1089/thy.2017.0715.
- [304] Chaker L, Bianco A C, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism[J].

- Lancet, 2017,390(10101):1550-1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
- [305] Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(1):13-27. DOI: 10.1016/j.beem.2009.08.013.
- [306] Duntas LH. Thyroid Function in Aging: A Discerning Approach[J]. Rejuvenation Res, 2018,21(1):22-28. DOI: 10.1089/rej.2017.1991.
- [307] Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(1):34-41. DOI: 10.1038/nrendo.2009.225.
- [308] Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, et al. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6):2715-2726. DOI: 10.1210/jc.2009-2495.
- [309] Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients[J]. J Am Geriatr Soc, 1996, 44(1):50-53. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb05637.x.
- [310] Nordsyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings[J]. Arch Intern Med, 1988,148(3):626-631. DOI: 10.1001/archinte.148.3.626.
- [311] Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, et al. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms[J]. Am J Med, 1989, 87(5):558-561. DOI: 10.1016/s0002-9343(89)80614-x.
- [312] Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, et al. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012,97(7):2325-2332. DOI: 10.1210/jc.2012-1275.
- [313] Meng Z, Liu M, Zhang Q, et al. Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(50):e2193. DOI: 10.1097/MD.0000000000002193.
- [314] Zhu Y, Xu F, Shen J, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes-A multicenter cross-sectional observational study across China[J]. PLoS One, 2019, 14(5):e0216151. DOI: 10.1371/journal.pone.0216151.
- [315] 陈峥. 老年综合征管理指南[M]. 北京:北京协和医科大学出版社, 2010.
- [316] Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age[J]. JAMA, 2004, 292(21):2591-2599. DOI: 10.1001/jama.292.21.2591.
- [317] E Silva SO, Chan IT, Lobo Santos MA, et al. Impact of thyroid status and age on comprehensive geriatric assessment[J]. Endocrine, 2014,47(1):255-265. DOI: 10.1007/s12020-013-0077-x.
- [318] Virgini VS, Rodondi N, Cawthon PM, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Frailty Among Older Men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12):4524-4532. DOI: 10.1210/jc.2015-3191.
- [319] Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. Physical Frailty: ICFIR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management[J]. J Nutr Health Aging, 2019,23(9):771-787. DOI: 10.1007/s12603-019-1273-z.
- [320] Bano A, Chaker L, Schoufour J, et al. High Circulating Free Thyroxine Levels May Increase the Risk of Frailty: The Rotterdam Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(1):328-335. DOI: 10.1210/jc.2017-01854.
- [321] Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, et al. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3):1038-1042. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6430.
- [322] Kim YA, Cho SW, Choi HS, et al. The Second Antithyroid Drug Treatment Is Effective in Relapsed Graves' Disease Patients: A Median 11-Year Follow-Up Study[J]. Thyroid, 2017,27(4):491-496. DOI: 10.1089/thy.2016.0056.
- [323] Raffaelli M, Bellantone R, Princi P, et al. Surgical treatment of thyroid diseases in elderly patients[J]. Am J Surg, 2010, 200(4):467-472. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.12.020.
- [324] Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(4):194-204. DOI: 10.1038/nrendo.2013.30.
- [325] Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition)[J]. Endocr J, 2016, 63(12):1025-1064. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0336.
- [326] Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): DOI: 10.1210/clinem/dgaa646.
- [327] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:615993. DOI: 10.3389/fendo.2020.615993.
- [328] Perros P, Žarković M, Azzolini C, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(11):1531-1535. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306733.
- [329] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 119(6):792-795. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72787-4.
- [330] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4):G43-G67. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.
- [331] Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(2):107-118. DOI: 10.1530/eje.0.1450107.
- [332] Müller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26(3):259-271. DOI: 10.1016/j.beem.2011.11.009.
- [333] Jain AP, Gellada N, Ugradar S, et al. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease[J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106(2):165-171. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317806.
- [334] Cascini GL, Cuccurullo V, Rambaldi PF, et al. Immunological imaging using tagged octreotide[J]. Minerva Endocrinol, 2001, 26(3):129-133.
- [335] Diana T, Ungerer M, Wüster C, et al. A cyclic peptide significantly improves thyroid function, thyrotropin-receptor antibodies and orbital mucine/collagen content in a long-term Graves' disease mouse model[J]. J Autoimmun, 2021, 122:102666. DOI:

- 10.1016/j.jaut.2021.102666.
- [336] Hai YP, Lee A, Frommer L, et al. Immunohistochemical analysis of human orbital tissue in Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020,43(2):123-137. DOI: 10.1007/s40618-019-01116-4.
- [337] Kahaly GJ, Diana T, Glang J, et al. Thyroid Stimulating Antibodies Are Highly Prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and Associated Orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5):1998-2004. DOI: 10.1210/jc.2016-1220.
- [338] George A, Diana T, Langericht J, et al. Stimulatory Thyrotropin Receptor Antibodies Are a Biomarker for Graves' Orbitopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:629925. DOI: 10.3389/fendo.2020.629925.
- [339] Kahaly GJ, Diana T, Kanitz M, et al. Prospective Trial of Functional Thyrotropin Receptor Antibodies in Graves Disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020,105(4), DOI: 10.1210/clinem/dgz292.
- [340] Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016,101(7):2711-2720. DOI: 10.1210/jc.2015-4294.
- [341] Matheis N, Lantz M, Grus FH, et al. Proteomics of Orbital Tissue in Thyroid-Associated Orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12):E1523-E1530. DOI: 10.1210/jc.2015-2976.
- [342] Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism[J]. *N Engl J Med*, 1989,321(20):1349-1352. DOI: 10.1056/NEJM198911163212001.
- [343] Tallstedt L, Lundell G, Torring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(26):1733-1738. DOI: 10.1056/NEJM199206253262603.
- [344] Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 1998,338(2):73-78. DOI: 10.1056/NEJM199801083380201.
- [345] Vannucchi G, Covelli D, Campi I, et al. Prevention of Orbitopathy by Oral or Intravenous Steroid Prophylaxis in Short Duration Graves' Disease Patients Undergoing Radioiodine Ablation: A Prospective Randomized Control Trial Study[J]. *Thyroid*, 2019, 29(12):1828-1833. DOI: 10.1089/thy.2019.0150.
- [346] Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, et al. Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:933. DOI: 10.3389/fendo.2019.00933.
- [347] Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021,44(4):703-712. DOI: 10.1007/s40618-020-01380-9.
- [348] Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection[J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(6):1183-1187. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01041-2.
- [349] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. *N Engl J Med*, 2011,364(20):1920-1931. DOI: 10.1056/NEJMoa1012985.
- [350] Kahaly GJ. Management of moderate-to-severe-GO [M]. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' Orbitopathy*. Basel, Switzerland: Karger, 2017,140-171.
- [351] Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(6):1999-2007. DOI: 10.1210/jc.2013-3919.
- [352] Zang S, Kahaly GJ. Steroids and the immune response in Graves' orbitopathy[J]. *Immune Endoc Metab Agents Med Chem*, 2011, 11(2):90-98.
- [353] Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86(8):3562-3567. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7737.
- [354] Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9):5234-5240. DOI: 10.1210/jc.2005-0148.
- [355] Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004,88(11):1380-1386. DOI: 10.1136/bjo.2004.046193.
- [356] Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017,86(2):247-255. DOI: 10.1111/cen.13170.
- [357] Kahaly GJ, Riedl M, Konig J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018,6(4):287-298. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30020-2.
- [358] Lee A, Riedl M, Frommer L, et al. Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020,43(6):767-777. DOI: 10.1007/s40618-019-01161-z.
- [359] Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(20):1353-1359. DOI: 10.1056/NEJM198911163212002.
- [360] Kim JW, Han SH, Son BJ, et al. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(5):991-998. DOI: 10.1007/s00417-016-3280-7.
- [361] Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, et al. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy[J]. *Horm Metab Res*, 2017,49(10):739-747. DOI: 10.1055/s-0043-116945.
- [362] Godfrey KJ, Kazim M. Radiotherapy for Active Thyroid Eye Disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018,34(4S Suppl 1):S98-S104. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001074.
- [363] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy[J]. *Eur Thyroid J*, 2016,5(1):9-26. DOI: 10.1159/000443828.
- [364] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2017,376(18):1748-1761. DOI: 10.1056/NEJMoa1614949.

- [365] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(4):341-352. DOI: 10.1056/NEJMoa1910434.
- [366] Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2):422-431. DOI: 10.1210/jc.2014-3014.
- [367] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195:181-190. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
- [368] Miśkiewicz P, Jankowska A, Brodzińska K, et al. Influence of Methylprednisolone Pulse Therapy on Liver Function in Patients with Graves' Orbitopathy [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018:1978590. DOI: 10.1155/2018/1978590.
- [369] Bartalena L, Wiersinga WM. Proposal for Standardization of Primary and Secondary Outcomes in Patients with Active, Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9(Suppl 1):3-16. DOI: 10.1159/000510700.
- [370] Baldeschi L. Rehabilitative surgery [M]. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' Orbitopathy A Multidisciplinary Approach-Questions and Answers*. 3rd ed. Basel, Switzerland: Karger, 2017.
- [371] Sicilia V, Mezitis S. A case of acute suppurative thyroiditis complicated by thyrotoxicosis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(11):997-1000. DOI: 10.1007/BF03349213.
- [372] Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(5):2100-2105. DOI: 10.1210/jc.2002-021799.
- [373] Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, et al. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005 [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(8):631-635. DOI: 10.1007/BF03347442.
- [374] Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(26):2646-2655. DOI: 10.1056/NEJMr021194.
- [375] Nikolai TF, Coombs GJ, McKenzie AK, et al. Treatment of lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis) [J]. *Arch Intern Med*, 1982, 142(13):2281-2283. DOI: 10.1001/archinte.142.13.2281.
- [376] Luo P, Zhang L, Yang L, et al. Progress in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of TSH-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumor [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:580264. DOI: 10.3389/fendo.2020.580264.
- [377] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体促甲状腺激素腺瘤诊治专家共识(2017) [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(15):1128-1131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.15.004.
- [378] Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, et al. Clinical characteristics of struma ovarii [J]. *J Gynecol Oncol*, 2008, 19(2):135-138. DOI: 10.3802/jgo.2008.19.2.135.
- [379] Dunzendorfer T, deLas Morenas A, Kalir T, et al. Struma ovarii and hyperthyroidism [J]. *Thyroid*, 1999, 9(5):499-502. DOI: 10.1089/thy.1999.9.499.
- [380] Podfigurna A, Szeliga A, Horwat P, et al. Hyperthyroidism associated with struma ovarii - a case report and review of literature [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(12):1143-1150. DOI: 10.1080/09513590.2021.1963953.
- [381] Kraemer B, Grischke EM, Staebler A, et al. Laparoscopic excision of malignant struma ovarii and 1 year follow-up without further treatment [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6):2124. e9-e12. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.047.
- [382] Hershman JM. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors [J]. *Thyroid*, 1999, 9(7):653-657. DOI: 10.1089/thy.1999.9.653.
- [383] Walkington L, Webster J, Hancock BW, et al. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(11):1665-1669. DOI: 10.1038/bjc.2011.139.
- [384] Bouillon R, Verresen L, Staels F, et al. The measurement of fecal thyroxine in the diagnosis of thyrotoxicosis factitia [J]. *Thyroid*, 1993, 3(2):101-103. DOI: 10.1089/thy.1993.3.101.
- [385] Shakir KM, Michaels RD, Hays JH, et al. The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism [J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(2):112-113. DOI: 10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00006.
- [386] Fu H, Cheng L, Jin Y, et al. Thyrotoxicosis with concomitant thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(7):R395-R395R413. DOI: 10.1530/ERC-19-0129.
- [387] Danilovic DL, de Camargo RY, Castro G Jr, et al. Rapid Control of T3 Thyrotoxicosis in Patients with Metastatic Follicular Thyroid Cancer Treated with Lenvatinib [J]. *Thyroid*, 2015, 25(11):1262-1264. DOI: 10.1089/thy.2015.0167.
- [388] Biyi A, Zaïmi S, Doudouh A. Functioning Metastases from Thyroid Papillary Carcinoma in Bone [J]. *J Nucl Med Technol*, 2016, 44(4):253-254. DOI: 10.2967/jnmt.116.174573.
- [389] Kunawudhi A, Promteangtrong C, Chotipanich C. A case report of hyperfunctioning metastatic thyroid cancer and rare I-131 avid liver metastasis [J]. *Indian J Nucl Med*, 2016, 31(3):210-214. DOI: 10.4103/0972-3919.183616.
- [390] Yoshimura Noh J, Mimura T, Kawano M, et al. Appearance of TSH receptor antibody and hyperthyroidism associated with metastatic thyroid cancer after total thyroidectomy [J]. *Endocr J*, 1997, 44(6):855-859. DOI: 10.1507/endocrj.44.855.
- [391] Russo D, Tumino S, Arturi F, et al. Detection of an activating mutation of the thyrotropin receptor in a case of an autonomously hyperfunctioning thyroid insular carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(3):735-738. DOI: 10.1210/jcem.82.3.3838.
- [392] Bonelli N, Rossetto R, Castagno D, et al. Hyperthyroidism in patients with ischaemic heart disease after iodine load induced by coronary angiography: Long-term follow-up and influence of baseline thyroid functional status [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(2):272-278. DOI: 10.1111/cen.13494.
- [393] Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6):735-751. DOI: 10.1016/j.beem.2009.07.001.
- [394] Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction [J]. *South Med J*, 2010, 103(9):922-930. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181e90500.
- [395] Bervini S, Trelle S, Kopp P, et al. Prevalence of Iodine-Induced Hyperthyroidism After Administration of Iodinated Contrast Dur-

- ing Radiographic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature[J]. *Thyroid*, 2021, 31(7):1020-1029. DOI: 10.1089/thy.2020.0459.
- [396] Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, et al. Iodinated Contrast Media Increased the Risk of Thyroid Dysfunction: A 6-Year Retrospective Cohort Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9):3372-3379. DOI: 10.1210/JC.2015-2329.
- [397] Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, et al. Iodinated Contrast Media-Induced Dysfunction in Euthyroid Nodular Goiter Patients[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8):1030-1038. DOI: 10.1089/thy.2016.0051.
- [398] Fricke E, Fricke H, Esdorn E, et al. Scintigraphy for risk stratification of iodine-induced thyrotoxicosis in patients receiving contrast agent for coronary angiography: a prospective study of patients with low thyrotropin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12):6092-6096. DOI: 10.1210/jc.2004-0728.
- [399] Schaffhauser K, Hänscheid H, Rendl J, et al. [Intrathyroidal iodine concentration after application of non-ionic contrast media with and without prophylactic application of perchlorate] [J]. *Nuklearmedizin*, 2005, 44(4):143-148. DOI: 10.1267/nukl05040143.
- [400] Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(3):340-348. DOI: 10.3275/8298.
- [401] Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy[J]. *Ann Intern Med*, 1984, 101(1):28-34. DOI: 10.7326/0003-4819-101-1-28.
- [402] Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(2):55-66. DOI: 10.1159/000486957.
- [403] Yagishita A, Hachiya H, Kawabata M, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis late after amiodarone withdrawal[J]. *Circ J*, 2013, 77(12):2898-2903. DOI: 10.1253/circj.13-0220.
- [404] Kennedy LB, Salama A. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2):86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
- [405] Agrawal L, Bacal A, Jain S, et al. Immune checkpoint inhibitors and endocrine side effects, a narrative review [J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(2):206-214. DOI: 10.1080/00325481.2019.1709344.
- [406] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2):173-182. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- [407] de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3):145-156. DOI: 10.1055/a-0843-3366.
- [408] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1):17-65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
- [409] Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of Thyroid Disorders in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibition Therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(12):1133-1140. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0208.
- [410] Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, et al. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(3):337-345. DOI: 10.1007/s40618-019-01112-8.
- [411] Pollack RM, Kagan M, Lotem M, et al. Baseline tsh level is associated with risk of anti-pd-1-induced thyroid dysfunction[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(8):824-829. DOI: 10.4158/EP-2018-0472.
- [412] Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschelegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8):2770-2780. DOI: 10.1210/jc.2017-00448.
- [413] O'Malley G, Lee HJ, Parekh S, et al. Rapid evolution of thyroid dysfunction in patients treated with nivolumab [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(10):1223-1231. DOI: 10.4158/EP171832.OR.
- [414] 中华医学会内分泌学会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(1):1-16. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200627-00475.
- [415] Basolo A, Matrone A, Elisei R, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitors on thyroid function and thyroid hormone metabolism [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 79:197-202. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.008.
- [416] Drui D, Illouz F, Do Cao C, et al. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies: Tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2018, 79(5):569-573. DOI: 10.1016/j.ando.2018.07.003.
- [417] Burch HB. Drug Effects on the Thyroid [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(8):749-761. DOI: 10.1056/NEJMra1901214.
- [418] Mammen JS, Ghazarian SR, Pulkstenis E, et al. Phenotypes of interferon- α -induced thyroid dysfunction among patients treated for hepatitis C are associated with pretreatment serum TSH and female sex [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):3270-3276. DOI: 10.1210/jc.2012-1026.
- [419] 程琳, 徐明彤, 任萌, 等. 干扰素治疗先后发生不同类型甲状腺疾病一例报告并文献复习[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(12):1027-1029. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.010.
- [420] Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, et al. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(5):363-366. DOI: 10.1007/BF03346311.
- [421] Kirov G, Tredget J, John R, et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients[J]. *J Affect Disord*, 2005, 87(2-3):313-317. DOI: 10.1016/j.jad.2005.03.010.
- [422] Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(5):801-809. DOI: 10.1530/EJE-10-1155.
- [423] Brownlie BE, Turner JG. Lithium associated thyrotoxicosis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(3):402-403. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04048.x.