

· 甲状腺疾病专栏 ·

甲状腺炎的诊断和治疗

田 慧

(解放军总医院南楼临床部内分泌科, 北京 100853)

【摘要】甲状腺炎主要分为急性化脓性甲状腺炎(罕见病)、亚急性甲状腺炎(涉及因甲状腺疾病就诊约5%的患者)和慢性淋巴细胞性甲状腺炎(人群患病率10%~12%);有随龄多发和女性高发的临床特点;细菌、病毒感染和自身免疫功能紊乱是主要的致病因素,食物碘含量过多会增加发病率。生活方式改变、适量食物碘摄取、免疫调节治疗抑制炎症过程为主要治疗措施。急性炎症过程均可控制,但存在复发和发生甲状腺功能低下的倾向。

【关键词】甲状腺炎;诊断;治疗;预后

【中图分类号】 R581.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00027

Diagnoses and treatment for thyroiditis

TIAN Hui

(Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Thyroiditis includes acute suppurative thyroiditis (a rare disease), subacute thyroiditis (5% of patients with thyroid disease) and chronic lymphocytic thyroiditis (prevalence of 10%–12%), the incidence of which increased with aging and in female gender. Major pathogeneses of thyroiditis include infection with bacteria or virus and autoimmune dysfunction. Excessive iodine intake could increase thyroiditis incidence. The major treatments for thyroiditis include lifestyle changes, appropriate iodine intake from food, and immunoregulation for inflammation suppression. Acute inflammation process could be controlled; however, it is prone to recurrence and occurrence of hypothyroidism after treatment.

【Key words】 thyroiditis; diagnoses; treatment; prognosis

甲状腺是内分泌腺中发生炎症最多的器官,以自身免疫性甲状腺炎最常见。受多种因素影响,近30年总体患病率有增长趋势,人们的关注度明显增强,相关病因学研究有一定进展。

按病因学分类,甲状腺炎可分为:(1)自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid disease, AITD),包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)、无痛性甲状腺炎、产后甲状腺炎、慢性纤维性甲状腺炎(Riedel 甲状腺炎)、药物诱发的甲状腺炎(胺碘酮,干扰素 α)等,以桥本甲状腺炎最常见;(2)病毒性甲状腺炎,主要是亚急性甲状腺炎(de Quervain 甲状腺炎),较少见艾滋病病毒感染所致甲状腺炎;(3)细菌性甲状腺炎,可见急性化脓性甲状腺炎、结核性甲状腺炎;(4)放射性甲状腺炎,见于颈部放射治疗后、放射性碘治疗后。后两类甲状腺炎很少见,细菌性甲状腺炎罕见。亚急性甲状腺炎约占

因甲状腺疾病就诊的5%;桥本甲状腺炎最常见,人群普查资料显示,该病特征性甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体阳性的检出率在10%~12%^[1],其发病高峰在中青年,累积患病率高峰在中老年,也是老年人的常见病。本文主要对桥本甲状腺炎和亚急性甲状腺炎的诊治作介绍。

1 亚急性甲状腺炎(亚甲炎)

1.1 病因和病理改变

亚甲炎,又称肉芽肿性甲状腺炎,源于病变时甲状腺内有中性粒细胞浸润致滤泡破坏、滤泡上皮细胞和多核巨细胞构成肉芽肿样的特征性病理改变。

亚甲炎通常在流感或普通感冒后1~2周发病,为病毒感染相关的甲状腺非化脓性、炎性肉芽肿性病变,已知有多种细胞因子参与炎症过程。病变多为局限性累及一侧或双侧甲状腺组织;除肉芽肿样病变外,

周边可见淋巴细胞、浆细胞、嗜酸细胞等浸润,无干酪样坏死。治疗后数月,病变均可消失,滤泡结构恢复,留有纤维化结构^[2]。已知柯萨奇病毒、EB病毒、流感病毒^[3]、腺病毒等与亚甲炎发病有关,但从病变组织中很少能检测到病毒体,故更多考虑为病毒感染诱发的甲状腺局部变态反应性炎症。

少数患者亚甲炎可在桥本甲状腺炎的基础上伴发,组织病理具有两种炎症的典型改变^[4]。

1.2 临床表现和体征

亚甲炎约占就诊甲状腺疾病的5%,女性多发(男女比例为1:3~1:6)^[2],90%的患者发病前数天至1个月内有或不确定的上呼吸道感染前驱症状,后出现轻至中度发热,以38℃左右为常见,少数为高热达40℃,伴心悸、多汗、咽痛、肌肉酸痛、疲劳等症状,并有甲状腺区域疼痛,程度不等,可向病变侧颈部、耳后放散痛。体检可见甲状腺不对称性肿大,以单叶病变为多见,病程反复者可见到交替游走于两叶的团片状肿块,周边不很规整。炎症局部甲状腺质地硬,不均等,有明显触痛,少数患者(18.5%)可伴有周边淋巴结肿大^[4]。炎症过程有自愈倾向,病情轻者可在数周内自行缓解,多数需给予药物治疗。

根据病变发展,可分为急性期、缓解期和恢复期3个临床阶段。患者表现轻重不一,各期经历时间不等,总病程1个月到1年为多。急性期以甲状腺区疼痛、发热、心悸出汗等甲亢症状为特征性表现;缓解期发热消退、甲状腺功能亢进(甲亢)症状改善,甲状腺疼痛明显减轻;恢复期甲状腺疼痛和局部硬性肿大均消失,部分患者有一过性畏寒、食欲减退、怠惰等甲状腺功能减退(甲减)症状。

1.3 实验室和辅助检查

急性期红细胞沉降率($>50\text{mm/h}$)、C反应蛋白明显升高为特征性指标;白细胞计数正常或略高,与临床细菌感染症状不相符。甲状腺激素测定多呈现甲亢的变化特征,促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)降低、总的和游离的甲状腺素(TT_4 , FT_4)和三碘甲腺原氨酸(TT_3 , FT_3)均升高,但甲状腺放射性碘摄取率(radioactive iodine uptake, RAIU)明显降低($<10\%$,甚至 $<1\%$),呈现血清激素水平高与腺体摄碘功能低的分离现象。B超显示甲状腺炎症区域的结构和血流信号异常。缓解期红细胞沉降率和C反应蛋白降至正常,甲状腺激素水平也恢复正常,RAIU有改善。恢复期可有阶段性甲减,待甲

状腺激素水平恢复正常时RAIU也恢复正常。约5%~10%的患者会发展为永久性甲减,此部分患者RAIU不会恢复正常。甲状腺细针穿刺和细胞学检查可见甲状腺炎症区域肉芽肿样改变。

1.4 诊断和鉴别诊断

亚甲炎的诊断主要依据以上典型的临床表现、特征性的实验室和辅助检查结果,查体可见甲状腺典型的甲状腺痛性包块,临床判断困难可行甲状腺穿刺活检。轻症患者临床表现和甲状腺体征均不典型,甲状腺激素水平也可正常,但红细胞沉降率增快(多 $>30\text{mm/h}$)是重要依据,需除外其他原因引起的红细胞沉降率增快。

亚甲炎要与其他甲状腺炎进行鉴别诊断:(1)急性化脓性甲状腺炎,全身炎症反应更明显,甲状腺局部可有红肿,血中白细胞和中性粒细胞明显升高,红细胞沉降率一般正常或略升高,B超可见甲状腺局部化脓性改变。(2)毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病),有甲亢症状,多有甲状腺自身抗体检测阳性[促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin-receptor antibody, TRAb);抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TG-Ab);抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)],无发热和甲状腺局部疼痛症状,RAUI升高。(3)桥本甲状腺炎,慢性病程,血清TG-Ab和(或)TPO-Ab阳性,合并急性炎症过程时会有一过性甲状腺激素水平升高、RAUI降低、红细胞沉降率轻度升高,但不伴有发热、甲状腺疼痛。如为在桥本甲状腺炎基础上合并亚甲炎,可见有两病症状和实验室检查特征,甲状腺可看到单病或是两病共同存在的病理特征^[5]。(4)甲状腺腺瘤伴出血,可表现为甲状腺局部突然肿大伴疼痛,无发热、红细胞沉降率升高或甲状腺激素水平异常,B超可见甲状腺肿大区域呈腺瘤内容量不等的液性暗区。

1.5 治疗和预后

亚甲炎是一个良性自限性疾病,炎症过程或长或短、病变程度或轻或重个体差异较大,终能结束,总体预后良好。但甲状腺组织的受损程度会影响到病变结束后甲状腺功能的维持能力,与最终甲减发生有关。

尽快终止炎症过程,缓解症状,减少甲状腺组织受损程度是药物治疗的目的。对症状轻、体温不高、红细胞沉降率 $<30\text{mm/h}$ 、甲状腺疼痛和局部硬结不明显、病程不到2周就有自行缓解趋势的患者,仅用一般解热镇痛药短期治疗即可痊愈。对就

诊时症状、体征明显,发热持续、红细胞沉降率 > 50mm/h,病程长于2周者,应尽早给予糖皮质激素治疗终止炎症过程。

糖皮质激素治疗:首选泼尼松20~40mg/d,分2~3次服用,减量至15mg/d后可顿服。服药当日体温和甲状腺疼痛即可减轻,2~5d症状完全缓解,甲状腺硬结变软,疼痛明显减轻,1周左右可将泼尼松减至20mg/d。10d左右复查红细胞沉降率降至正常(最好 < 15mm/h)后,再减泼尼松为15mg/d,以后逐渐减量,总疗程2~3个月。合并糖尿病的患者应用泼尼松时需加强血糖监测,适当增加降血糖药物,理想的辅助治疗是短期加用胰岛素,有助于控制血糖并保护B细胞功能。对有骨质疏松症或有该症倾向的患者应同时增加维生素D和钙剂的补充。合并其他器官慢性感染性疾病、有消化道潜在出血倾向者需注意密切观察,或加强相应治疗药物。

解热镇痛药:适用于轻症患者;可选用(1)阿司匹林 0.5~1.0g,每日1~2次;(2)芬必得0.3g 每日2~3次;(3)吲哚美辛25~50mg,每日2~3次;(4)双氯芬酸钠25mg,每日3次,或双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊75mg,每晚1次,后者服药简便药效稳定。该类药一般疗程为1周左右,如服药后病情改善不明显,应尽快换用糖皮质激素治疗。

对症治疗:(1)急性期一过性甲亢,有心率增快时加用β受体阻滞剂,可选用普萘洛尔10mg,每日3~4次,合并高血压者选用美托洛尔25mg,每日2~3次,或比索洛尔5~10mg,每日1次,待脉率降至70次/min以下后逐渐减量至停用,不宜用抗甲状腺药物。(2)恢复期甲减,TSH > 10mU/L时加用左甲状腺素片25μg,每日1次,可逐渐加量,控制TSH < 5mU/L为宜。病情稳定1~2个月后可试着逐渐停用,如停用后TSH再次升高,提示需要长期服用甲状腺激素替代治疗。

2 桥本甲状腺炎

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是AITD中最常见的类型,也是人群中次于甲状腺结节患病率最高的甲状腺疾病。近年来对该病的认识虽有所增加,与亚甲炎比较,存在的未知数还很多,临床诊断和治疗的意见也不统一;有待于进行大人群、长期随访的观察研究。

2.1 病理和病变特征

(1)已知自身免疫异常通过细胞免疫(甲状腺内大量淋巴细胞浸润,以T淋巴细胞为主,生成大量

细胞因子破坏甲状腺细胞)和体液免疫(B淋巴细胞生成多种甲状腺细胞相关抗体杀伤甲状腺细胞)导致甲状腺组织结构异常改变、腺细胞功能逐渐衰减是HT的病理特征。(2)HT存在的自身免疫异常仅伤及甲状腺组织,病变过程迁延,属于慢性、器官特异性自身免疫性疾病。(3)患者携带自身抗体的不均一性、临床表现和甲状腺体征的多样性及病变结局的异质性均提示HT是一个多基因变异的复杂性疾病。(4)患者群中明显的家庭聚集现象、环境中促发病的相同因素呈显了HT患者的遗传易感性。(5)常合并人体其他自身免疫性疾病(1型糖尿病,肾小球肾炎,类风湿病^[6]等)。

2.2 流行病学资料

HT是各国均常见的甲状腺疾病,由于发病初期缺乏症状,常因为甲状腺肿大、甲状腺肿物或甲状腺功能异常才就诊。TPO-Ab和TG-Ab作为HT的特异性检测指标,检出阳性者多不是在初发病时。我国人群横断面调查资料显示TPO-Ab阳性者检出率城市11.6%、农村9.8%,TG-Ab阳性者检出率城市12.6%、农村9.1%^[1]。碘超量地区和碘足量地区TPO-Ab和TG-Ab检出率分别为10.64%和8.4%、10.27%和7.9%($P < 0.01$)^[7],但碘摄取略少、足量和超量地区自身免疫性甲状腺炎的发病率(1999至2004)分别为0.2%、1.0%和1.3%,提示碘超量增加自身免疫性甲状腺炎的发病率。HT患病有明显的性别差异,女性高于男性2~8倍。发病年龄范围宽泛,最小仅数月龄^[8],发病高峰在30~50岁,老年后新发患者减少,但累积患病率仍高^[9]。

2.3 临床表现

起病隐袭,病变发展缓慢,女性多发,有明显的家族遗传倾向;多数患者逐渐出现甲状腺弥漫性肿大,可伴有单个或多个甲状腺结节;甲状腺的变化个体差异较大,也有甲状腺萎缩、纤维化,在老年人相对多见。在病程中,约1/4患者可有甲亢和甲减交替发生,原因之一是甲状腺刺激抗体和抑制抗体活性强度变化有关,甲亢时RAIU可轻度增高,无TRAb阳性和内分泌眼病,也可与Graves病并存(多有TRAb阳性),病程历时(数月至年余)较长。原因之二是一过性急性炎症改变,出现甲亢症状时RAIU低下,为甲状腺细胞破坏所致,短期(数周至月余)转为甲减-恢复过程。HT是发生临床甲减的主要原因,约50%左右的患者最终发展为甲减。甲状腺癌的发生率高于无HT者1.5~4.6倍^[10],以甲状腺乳头状癌为多(约占90%)。

2.4 实验室和辅助检查

血清TPO-Ab和TG-Ab阳性是HT诊断的特异性指标,抗体滴度高、低更多反映甲状腺自身免疫性反应程度重、轻,与甲状腺病理损害程度不完全一致。二维及彩色多普勒超声检查对于不同时期HT甲状腺组织(早期特征性网格样改变,合并甲状腺结节、癌的特征性改变,组织血流信号等)变化能有较好判断,对临床HT的诊断有重要意义^[11]。甲状腺病理检查得到淋巴细胞浸润是HT诊断的有力证据,甲状腺细针穿刺和细胞学检查是传统的检查方法,但有局限性。一个荟萃分析收集了8个用甲状腺细针穿刺和细胞学检查取病理的研究和8个手术后病理的研究,与手术后病理诊断比较,甲状腺细针穿刺和细胞学检查证实甲状腺乳头状癌合并HT的仅有1.2%,手术后病理则是27.56%^[10]。近年来超声引导下活检枪的组织学检查有可能提高对HT的诊断能力。

2.5 诊断

甲状腺肿大(大多数患者)、血清TPO-Ab和(或)TG-Ab阳性(2次以上结果)、B超甲状腺弥漫性损害伴网格样改变是HT的临床诊断依据。三者同存可确诊;甲状腺不大或缩小(老年人较多见),血清TPO-Ab和TG-Ab阳性也支持HT诊断。TPO-Ab和TG-Ab阳性的滴度常有波动,TPO-Ab阳性的诊断特异性更高,无其他两项,单有TPO-Ab阳性(2次以上,滴度无定值)也应该可以诊断HT^[8]。反之,存在甲状腺肿大,B超可见多结节改变,血清TPO-Ab和(或)TG-Ab阳性不确定,也不能确诊,需要进一步的病理检查。目前国内将TPO-Ab和TG-Ab阳性者混在非AITD组做相关分析的研究还不少,需要进一步澄清。

2.6 鉴别诊断

(1)亚甲炎,临床鉴别详见前述。已有研究报道HT发病也与病毒(流感病毒、人T细胞白血病病毒-1等)感染有关^[12,13],此为HT的患病原因提供信息,但如何出现同因异果(不同免疫异常)、或是能否解释两病共存的病理结果还有待进一步研究。(2)慢性纤维性甲状腺炎,以缓慢发生的甲状腺广泛纤维化病变为特征,腺体固缩呈块状,严重者压迫气管需行手术松解,血清TPO-Ab和TG-Ab阴性。可合并其他脏器的纤维化病变。(3)Graves甲亢,主要区别是TRAb阳性和Graves眼病。(4)结节性甲状腺肿,中老年更多见,甲状腺多发结节,病程长、甲状腺肿大明显者可有气管移位,甲状腺自身抗体阴性,少数人发展为甲减。(5)甲状腺癌,

HT是发生甲状腺癌的主要危险因素,以分化型甲状腺癌(乳头状癌)为多见,一般通过超声检查即可做出大致判断。甲状腺未分化癌或淋巴瘤增长速度较快,有时伴有局部不适,合并HT时可有血清甲状腺抗体阳性,易误诊为HT,应行甲状腺细针穿刺和细胞学检查和(或)超声引导下活检枪的组织学检查,两者联合诊断敏感性和特异性能接近100%^[14]。

2.7 治疗和预后

作为器官特异性AITD,主要解决甲状腺本身发生的病变即可,针对自身免疫发生的原因去治疗还缺乏特别有效和必需的方法。近年来对补充硒在甲状腺疾病中的作用多有研究,看到补充硒对降低HT患者的甲状腺抗体滴度、改善Graves甲亢患者的甲状腺功能、减少妊娠妇女产后甲状腺炎发生等方面的益处^[15]。治疗HT是否有效还缺乏大人群长时间的观察和研究。国内已上市的硒制剂为:硒酵母片100 μ g每日2次。鉴于高碘摄入可以增加HT的发病率,对HT患者和一级亲属应该控制食物中碘盐的摄入(以尿碘排出100~200 μ g/L为标准)。

HT的甲状腺激素替代治疗主要适用于合并甲减(包括亚临床甲减TSH>10mU/L)、女性妊娠前和妊娠期、青春期儿童伴甲状腺肿、伴存心血管风险因素者(缺血性心脏病、糖尿病、脂代谢紊乱、吸烟), ≥ 65 岁老年人仅用于合并甲减时^[16]。左甲状腺素片是常用制剂,宜从小剂量(12.5 μ g/d,空腹服用)开始,2~4周逐渐增加剂量。有心律不齐病史者可从6.25 μ g/d开始。少数老年患者外周组织转换T₄为T₃的能力减退,单给予左甲状腺素片血清T₃过低,需改用或合用甲状腺片替代治疗。

HT的手术治疗主要针对甲状腺癌和甲状腺结节。合并甲状腺癌或甲状腺细针穿刺和细胞学检查提示或怀疑甲状腺癌,需手术治疗,乳头状癌切除后用甲状腺素抑制治疗,TSH<0.1mU/L是用量适合的指标。其他肿瘤参考相关文章。合并甲状腺结节存在以下情况时考虑手术治疗:(1)甲状腺结节生长迅速,有声音嘶哑、声带麻痹及同侧颈部淋巴结肿大、固定;(2)超声提示甲状腺结节有微小钙化灶、低回声、血管丰富等特点;(3)甲状腺体积过大,影响周边器官(气管移位、塌陷,声带麻痹等),影响美容;(4)甲状腺大结节,直径>3cm的结节可考虑手术切除。不提倡对甲状腺II度肿大、无上述情况的HT患者行手术治疗,增加手术并发症和甲减的发生率。

HT发展缓慢,约半数左右的患者甲状腺病变不

严重, 甚至终身无察觉, 也无需治疗。合并上述情况时及时治疗均能得到良好预后, 甲状腺恶性肿瘤死亡率也很低 < 1%。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 刘超, 张忠邦. 临床内分泌学[M]. 上海: 科学技术出版社, 2011: 392-396.
- [3] Dimos G, Pappas G, Akritidis N. Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection[J]. *Endocrine*, 2010, 37(3): 440-441.
- [4] 陈林, 陈悦, 詹维伟, 等. 超声诊断亚急性甲状腺炎[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(9): 1678-1681.
- [5] 王菁楠. 桥本甲状腺炎合并不典型亚急性甲状腺炎1例报道[J]. *复旦学报(医学版)*, 2009, 36(4): 503-504.
- [6] Tagoe CE, Zazon A, Khattri S, *et al.* Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients[J]. *Rheumatol Int*, 2013, Jan 5. [Epub ahead of print]
- [7] Teng X, Shan Z, Chen Y, *et al.* More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(6): 943-950.
- [8] Urbano F, Acquafredda A, Aceto G, *et al.* Unusual pediatric co-morbidity: autoimmune thyroiditis and cortico-resistant nephrotic syndrome in a 6-month-old Italian patient[J]. *Ital J Pediatr*, 2012, 38:57.
- [9] 滕卫平, 李静. 临床内分泌学[M]. 上海: 科学技术出版社, 2011: 388-392.
- [10] Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's Thyroiditis and Papillary Thyroid Carcinoma: Is There a Correlation[J]? *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, Jan 4. [Epub ahead of print]
- [11] 杜岚, 王萍. 二维及彩色多普勒超声对桥本甲状腺炎的诊断价值[J]. *首都医科大学学报*, 2012, 33(5): 676-681.
- [12] Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, *et al.* Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(10): e1002951.
- [13] Matsuda T, Tomita M, Uchihara JN, *et al.* Human T cell leukemia virus type I-infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves'disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5704-5710.
- [14] Sung JY, Na DG, Kim KS, *et al.* Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration versus core-needle biopsy for the diagnosis of thyroid malignancy in a clinical cohort[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(7): 1564-1572.
- [15] Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(2): 155-164.
- [16] Orqiazzi J. Thyroid autoimmunity[J]. *Presse Med*, 2012, 41(12 P 2): e611-e625.

(编辑: 周宇红)