

· 综 述 ·

亚急性甲状腺炎激素治疗新进展

邢林丽 周嘉强

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT),又被称作 De Quervain 甲状腺炎、巨细胞性甲状腺炎、痛性甲状腺炎、亚急性肉芽肿性甲状腺炎、亚急性非化脓性甲状腺炎。SAT在临床甲状腺疾病中约占5%^[1],是一种较为常见的甲状腺疾病,受累女性多于男性(男女比例为1:4~7),发病高峰年龄为40~50岁,发病率随年龄的增长而下降^[1]。SAT表现为颈部疼痛或不适、弥漫性甲状腺肿伴压痛及可预见的甲状腺功能改变。轻症患者通常给予非甾体类抗炎药治疗,中重度则给予糖皮质激素治疗,可迅速缓解患者发热、疼痛的症状。目前也有学者认为,无论轻重,激素治疗效果要优于非甾体抗炎药治疗效果^[2]。本文简要介绍SAT的病因及发病机制、诊断要点和激素治疗新进展。

1 病因及发病机制

SAT的病因尚不明确,目前的研究认为该病可能是由一种亚临床病毒感染造成的,该病毒感染提供一种抗原(来源于病毒本身或病毒损伤后的宿主组织),该病毒抗原特异性地与巨噬细胞上的HLA-B35/67/15/62分子结合。形成的抗原-HLA-B35/67/15/62分子复合物激活细胞毒性T淋巴细胞,该T淋巴细胞随后会损伤甲状腺滤泡细胞,因为甲状腺滤泡细胞的部分结构与感染相关抗原相似。然而,与自身免疫性甲状腺疾病不同,SAT是一种非特异性的、一过性的免疫反应。这种免疫反应并没有自身延续性,因此该过程具有自限性^[3,4]。

2 诊断要点

2.1 临床表现 患者发病前通常有上呼吸道感染病史,同时可伴发热。超过50%患者在疾病初期表

现出甲状腺毒症样症状,主要包括:烦躁焦虑、心悸、心动过速、出汗、体重下降等^[5,6]。疼痛是96%的患者的主诉症状^[6],68.2%患者表现为单侧甲状腺疼痛,可放射至对侧甲状腺,同侧颌下、耳、枕后或胸部,也可同时出现双侧甲状腺区域疼痛。大约25%患者甲状腺部位可触及肿块。

2.2 辅助检查 在SAT疾病早期,几乎所有患者都存在甲状腺功能亢进的生化证据,随后出现短暂的临床或亚临床甲状腺功能减退期,实验室检查主要表现为促甲状腺激素水平升高,血清游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素降低或处于正常低值或正常范围。同时SAT另一个特征性实验室检查结果是血沉升高,血沉通常>50 mm/h,部分患者甚至>100 mm/h^[1]。在SAT急性期,大部分患者伴C反应蛋白升高,白细胞计数可正常或轻度升高。病毒感染后的免疫反应可破坏甲状腺滤泡结构,致甲状腺球蛋白释放入血,因此血生化表现为甲状腺球蛋白水平升高。甲状腺自身抗体包括甲状腺球蛋白抗体、甲状腺过氧化物酶抗体和促甲状腺激素受体抗体通常阴性,在SAT急性期也可以出现一过性抗体升高。SAT在超声上的典型特点是甲状腺单侧或双侧、局部或弥漫性低回声改变^[1]。SAT在甲状腺功能亢进期行放射性碘或锝检查,可表现为碘或锝摄取率降低,这是和Graves'病相鉴别的关键点。

3 糖皮质激素治疗及新进展

3.1 糖皮质激素治疗 SAT病因尚不明确,目前尚无确切的病因治疗,主要为对症治疗,改善患者发热、颈部疼痛等不适症状。糖皮质激素治疗SAT始于1952年,一方面是因为糖皮质激素可以迅速缓解临床症状,另一方面是通过糖皮质激素治疗观察患者临床症状是否在短时间内改善,借此可以和甲状腺恶性肿瘤相鉴别^[7]。既往泼尼松用于治疗SAT的研究在表1进行了总结。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.03.017

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院(邢林丽);浙江大学医学院附属邵逸夫医院内分泌科(周嘉强)

通讯作者:周嘉强,Email: zjq8866@zju.edu.cn

表1 既往糖皮质激素治疗SAT总结

年份	作者	样本量	药物选择	给药方式	起始剂量/mg	症状开始缓解时间/h	症状完全缓解时间/d	平均治疗时间/d	复发率/%
1952	Crile 等 ^[7]	3	泼尼松	口服	75 ~ 100	6	12	—	—
		1	促肾上腺皮质激素	静脉	320	2	—	—	—
1969	Vlope 等 ^[8]	—	泼尼松	口服	40	24	—	30	20
1987	Yamamoto 等 ^[9]	6	泼尼松	口服	30	—	—	51.1	—
1993	Vlope 等 ^[10]	—	泼尼松	口服	40	24 ~ 48	—	42	20
1996	Yamada 等 ^[11]	5	泼尼松	口服	30	—	—	37	—
1997	Bennedbaek 等 ^[12]	23	泼尼松	口服	25 ~ 50	—	—	56	35
2003	Fatourehchi 等 ^[6]	34	泼尼松	口服	40	—	8	34	10
2011	Bahn Chair 等 ^[13]	—	泼尼松	口服	40	—	8	21 ~ 42	—

注:“—”代表未提及。

这些研究发现糖皮质激素治疗的24~48 h内患者发热、疼痛等临床症状就可以得到缓解,但是它不会改变疾病的病程。目前认为糖皮质激素治疗SAT的机制在于糖皮质激素可以抑制中性粒细胞聚集、巨噬细胞在甲状腺组织的浸润,防止肉芽组织的形成,调节机体免疫功能紊乱,增强甲状腺滤泡膜的稳定性,减少滤泡破坏,促使疾病进入亚临床状态^[10,14]。根据美国甲状腺协会和美国临床内分泌专家协会的管理指南,治疗SAT的起始激素剂量为40 mg/d^[13],我国的诊治指南推荐的剂量为20~40 mg/d^[15]。在激素治疗过程中,起始剂量应该维持1~2周,以后每周或每2周减量5~10 mg,总疗程4~6周,这主要取决于患者临床症状改善情况,大约有20%患者会出现复发,此时则需要重新开始激素的治疗,甚至需要增加起始激素剂量^[10]。

3.2 糖皮质激素治疗SAT新进展

3.2.1 小剂量糖皮质激素治疗 目前尚缺乏糖皮质激素治疗SAT的大样本、高质量的随机对照实验,因此上述推荐的起始剂量都没有强有力的证据支持。同时SAT患者口服激素治疗复发率较高,治疗病程较长,从而导致患者激素相关性副作用,如失眠、胃部不适、体重增加、面部痤疮、高血压、消化道溃疡、骨质疏松、糖代谢异常等发生率增加^[2,16]。如果使用小剂量糖皮质激素即可缓解患者临床症状,并且在短时间内停药,将明显减少糖皮质激素的不良反应。2013年日本的一项前瞻性研究纳入了219名确诊为SAT的患者,给予泼尼松起始剂量15 mg/d,之后每两周减量5 mg的治疗方案,但如果患者在治疗过程中颈部疼痛持续存在或C反应蛋白未见明显下

降,可延长激素减量时间或适当增加激素剂量。研究发现80%的患者在8周内症状得以改善且无病情复发,仅有3.2%患者在治疗过程中需要增加激素剂量。整个研究过程中SAT患者激素相关性不良反应发生率较低。因此该研究认为对于日本的SAT患者来说,起始泼尼松剂量15 mg/d,每两周减量5 mg的治疗方案是安全有效的。按照日本SAT患者平均体重55.27 kg来换算,0.27 mg/kg的泼尼松起始剂量对于其他种族人群来说应该也会有效^[2]。随后我国的一些研究也发现,泼尼松起始剂量为15 mg/d的治疗方案对中国SAT患者同样有效,且无明显不良反应^[17,18]。Sato等^[19]发现小剂量泼尼松(泼尼松平均起始剂量为15 mg/d,其中76%患者每2周减量5 mg,24%患者每周减量5 mg)在治疗SAT时患者临床症状缓解所需平均时间为7 d,而使用布洛芬(180 mg/d,当患者症状完全改善后即停药)组所需时间为21 d。这进一步表明小剂量激素不仅对SAT患者安全有效,且疗效优于非甾体类抗炎药。

3.2.2 糖皮质激素肌肉注射治疗 鉴于口服糖皮质激素患者病情易反复,且糖皮质激素相关性副作用发生率高,因此,长效类糖皮质激素肌肉注射治疗可能是SAT患者另一个可选的替代方案。王菊芳等^[20]研究将56名SAT患者随机分成观察组(复方倍他米松,臀部肌肉注射,1次/周,共治疗8周)和对照组(强的松片30 mg/d,口服,2~4周后减量至维持量5~10 mg,共治疗8周),结果发现倍他米松臀部肌肉注射治疗组患者临床症状改善时间、总疗程均较泼尼松口服治疗组短,且糖皮质激素相关性副作用少。复方倍他米松肌肉注射操作简单、起效

快、疗效长、药物剂量小、糖皮质激素相关性不良反应发生概率低,对于合并糖耐量异常、血压高或肥胖等SAT患者,该方法可能是更好的选择。但因为目前缺少大样本循证医学资料,其适应证、禁忌证尚无明确的指南推荐。

3.2.3 糖皮质激素局部注射治疗 与口服糖皮质激素相比,局部注射疗法用药量少,甲状腺局部药物浓度高,颈部疼痛、发热等症状改善快,而药物相关性副反应少^[21,22]。顾明君等^[21]研究发现甲状腺内注射地塞米松(地塞米松注射液5 mg,甲状腺内注射,每周2次,症状缓解病例2周后每周1次)治疗SAT较口服泼尼松(泼尼松,开始2周30 mg/d,随后2周20 mg/d,以后每周减5 mg)改善症状和体征快、疗程短、受抑制的肾上腺皮质功能恢复快。

长效类糖皮质激素有地塞米松和倍他米松,既往研究大部分是关于地塞米松局部注射治疗SAT疗效的比较,而关于倍他米松的研究较少。王寅安等^[23]研究将42例SAT患者随机分成治疗组(甲状腺肿大及压痛最明显处注射复方倍他米松10 mg,双侧均肿大者则双侧分别注射复方倍他米松10 mg,每2周1次,4次为1个疗程,共1~2个疗程)和对照组(口服泼尼松30 mg/d,4周后改15 mg/d,疗程8周),两组均同时服用阿司匹林0.3 g/次,每天3~4次,甲状腺疼痛减轻或消失后改为0.3g/d。结果发现倍他米松局部注射治疗组症状、体征好转时间、甲状腺功能恢复正常时间均短于口服激素组,且无糖皮质激素相关性副作用。而王雷等^[24]的一项研究进一步发现,将地塞米松、复方倍他米松预混后甲状腺内注射治疗SAT的疗效优于地塞米松单药注射的疗效。地塞米松磷酸钠的半衰期约48 h,注射0.5 h血药达峰浓度。复方倍他米松为可溶性倍他米松磷酸钠和难溶性二丙酸倍他米松的混合注射液,难溶性成分的存在使该制剂成为一个缓慢吸收并持续起效的皮质类固醇激素储存库。复方倍他米松单用在数小时后才能起效,血药浓度高峰在注射后1~2 d出现,其免疫调节作用至少可维持2周时间。因此地塞米松和复方倍他米松联合局部注射治疗SAT显效迅速,疗效持续,注射次数少,病人耐受性强。

甲状腺局部注射糖皮质激素可以增加甲状腺炎症部位的药物浓度,更好地发挥糖皮质激素的免疫抑制以及稳定甲状腺滤泡膜的作用,改善SAT患者发热、疼痛等症状,消除甲状腺肿大,并且可以延长药物的有效治疗时间,减少糖皮质激素的使用剂

量。但是目前这方面仍缺乏高质量、大样本的临床随机对照试验,糖皮质激素局部注射治疗SAT的机制尚不明确,且对于甲状腺局部糖皮质激素注射的量及注射方法、适应证、禁忌证以及远期疗效观察均无统一的标准。后期需要更多的研究来比较这一治疗方案的优劣性。

参考文献

- 1 Engkakul P, Mahachoklertwattana P, Poomthavorn P. Eponym : DeQuervain thyroiditis[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(4):427-431.
- 2 Kubota S, Nishihara E, Kudo T, et al. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan[J]. Thyroid, 2013, 23(3):269-272.
- 3 Ohsako N, Tamai H, Sudo T, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(12):3653-3656.
- 4 Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update[J]. Virol J, 2009, 6:5.
- 5 Nishihara E, Ohye H, Amino N, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment[J]. Internal Medicine, 2008, 47(8):725-729.
- 6 Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi 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.
- 7 Crile G Jr, Schneider RW. Diagnosis and treatment of thyroiditis with special reference to the use of cortisone and ACTH[J]. Cleveland Clinic Quarterly, 1952, 19(4):219-224.
- 8 Volpe R. Treatment of thyroiditis[J]. Mod Treat, 1969, 6(3):474-496.
- 9 Yamamoto M SS, Sakurada T, et al. Effect of prednisolone and salicylate on serum thyroglobulin level in patients with subacute thyroiditis[J]. Clin Endocrinol, 1987, 27(3):339-344.
- 10 Volpe R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis[J]. Thyroid, 1993, 3(3):253-255.
- 11 Yamada T SA, Aizawa T. Dissociation between serum interleukin-6 rise and other parameters of disease activity in subacute thyroiditis during treatment with corticosteroid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(2):577-579.
- 12 Bennedbaek FN, Hegedüs L. The value of ultrasonography in the diagnosis and follow-up of subacute thyroiditis[J]. Thyroid, 1997, 7(1):45-50.

- 13 Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists[J]. Thyroid, 2011, 21(6): 593-646.
- 14 蒋琳, 刘超. 甲状腺疾病局部免疫调节治疗的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(9): 851-853.
- 15 中华医学会内分泌分会《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——甲状腺炎[S]. 中华内科学杂志, 2008, 47(9): 784-788.
- 16 杜建玲. 亚急性甲状腺炎治疗药物的选择[J]. 药物与临床, 2014, 11(3): 18-21.
- 17 丁佳, 吴国富. 小剂量糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎的临床观察[J]. 上海预防医学, 2013, 25(5): 280-281.
- 18 邝建波, 周冬仙, 廖兵飞. 小剂量泼尼松治疗亚急性甲状腺炎的临床观察[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(5): 472-474.
- 19 Sato J, Uchida T, Komiya K, et al. Comparison of the therapeutic effects of prednisolone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with subacute thyroiditis[J]. Endocrine, 2016, 2017(55): 209-214.
- 20 王菊芳, 张广吾, 查彦红. 复方倍他米松针及强的松片治疗亚急性甲状腺炎疗效对比分析[J]. 现代实用医学, 2015, 27(7): 917-918.
- 21 顾明君, 沈玉美, 李翔, 等. 甲状腺内注射地塞米松和口服泼尼松治疗亚急性甲状腺炎[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(3): 321-323.
- 22 Ma SG, Bai F, Cheng L. A novel treatment for subacute thyroiditis: administration of a mixture of lidocaine and dexamethasone using an insulin pen[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(6): 861-862.
- 23 王寅安. 复方倍他米松治疗亚急性甲状腺炎疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(1): 38-39.
- 24 王雷. 地塞米松、复方倍他米松预混局部注射治疗亚急性甲状腺炎32例临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(6): 837-839.

(收稿日期 2018-03-18)

(本文编辑 蔡华波)

· 消 息 ·

《全科医学临床与教育》杂志征稿、征订启事

《全科医学临床与教育》杂志(ISSN:1672-3686 CN:33-1311/R)是由国家教育部主管、浙江大学主办、浙江大学医学院附属邵逸夫医院承办的国家级学术性期刊,列入浙江省卫生厅评审高级卫技职务资格二级医学卫生刊物名录。

稿件范围:各种常见病和多发病的预防和诊治、全科医学领域的基本理论知识和新进展、全科医学临床或教育领域的科研成果或阶段性报告、临床诊治经验、医学教育实践总结、急诊急救、相关药物与药理、社区健康教育、疾病监测和社区卫生管理等,尤其欢迎跨学科的理论与实践、探索与总结。

《全科医学临床与教育杂志》为双月刊,国内外公开发行,大16开,120页,铜版纸印刷,每期订价10.00元,全年60.00元。欢迎广大医务工作者和教学工作者征订本刊和投稿。可向本刊编辑部征订。

地址:浙江省杭州市庆春东路3号邵逸夫医院 《全科医学临床与教育》杂志社编辑部(310016)

电话:0571-86006390 Email:quankeyixue@hotmail.com 投稿唯一官网:www.qkxlcjy.cn

《全科医学临床与教育》杂志编辑部