

# 亚急性甲状腺炎激素治疗进展

朱昱霖, 徐海波, 宰国田

南通大学附属南京江北人民医院内分泌科, 江苏 南京 210048

**摘要:** 亚急性甲状腺炎是一种继发于病毒感染(如柯萨奇病毒、流感病毒、腺病毒等)后甲状腺发生变态反应所导致的非化脓性、自限性炎症。近年来,亚急性甲状腺炎的发病率呈逐年升高趋势。口服激素治疗(泼尼松、小剂量糖皮质激素等)和局部注射糖皮质激素为治疗本病的主要方式,本文通过对两种治疗方式进行对比,阐述治疗亚急性甲状腺炎的最优方案。

**关键词:** 亚急性甲状腺炎; 泼尼松; 糖皮质激素; 给药方式

**中图分类号:** R 581.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)12-1720-03

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT),又名肉芽肿性甲状腺炎或病毒性甲状腺炎,是一种继发于病毒感染(如柯萨奇病毒、流感病毒、腺病毒等)后甲状腺发生变态反应所导致的非化脓性、自限性炎症,巨细胞和肉芽肿改变是本病的独特的病理表现<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,SAT 发病年龄以 30~50 岁多见,女性患者是男性患者的 3~11 倍,且 SAT 复发风险与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)密切相关,其决定因素是共存的 HLA-B 18:01 和 HLA-B 35<sup>[2]</sup>。近几年来,该病的发病率有所增长,有文献报道其约占甲状腺疾病发病率的 6% 左右<sup>[3]</sup>。由于甲状腺组织中独特的炎症变化,SAT 也可能被认为是甲状腺乳头状癌发展的危险因素<sup>[4]</sup>。

SAT 发病机制尚不明确,多认为与病毒感染、免疫、遗传等因素有关。Brancaletta 等<sup>[5]</sup>报告 1 例新型冠状病毒肺炎(SARS-CoV-2)感染相关的 SAT 病例,该患者新冠肺炎的症状轻微,但是在 SARS-CoV-2 咽拭子阳性 15 d 后出现 SAT 的典型表现:发烧、颈部疼痛、心悸、炎症标志物和白细胞计数升高、颈部超声检查双侧及弥漫性低回声区,在予以泼尼松治疗后症状明显好转,甲状腺功能和炎症指标在 40 d 内恢复正常。王小玲等<sup>[6]</sup>认为,SAT 患者体内存在调节细胞(Treg)和其他免疫细胞和细胞因子的情况下,Treg 的水平会降低,从而参与 SAT 的发生和发展,抗炎和免疫调节可能是治疗 SAT 的基础。Li 等<sup>[7]</sup>发现亚急性甲状腺炎患者血清肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和 miR-155-5p 水平升高,进行动物实验后认为 TNF- $\alpha$  通过调节 IL-6-JAK 2/STAT 3 通路和 miR-155-5p 信号通路,抑制大鼠甲状腺滤泡 FRTL-5 细胞增殖和诱导凋亡,提示 miR-155-5p 可能是亚急性甲状腺炎的一种新型生物标志物。Gül 等<sup>[4]</sup>根据可疑甲状腺恶性的超声检查结果,在开始和/或随访期间对 23 例 SAT 患者进行甲状腺细针穿刺抽吸活检,有 7 例接受了甲状腺切除术,对结节的组织病理学检查证实有 6 例被诊断为乳头状甲状腺癌。由此推测 SAT 时甲状腺组织中独特的炎症变化也可能被认为是甲状腺乳头状癌发展的危险因素。

SAT 多以对症治疗为主,主要从缓解疼痛,减轻炎症反应入手<sup>[8]</sup>。如果患者病情较轻则无需特殊处理,合理饮食,适当

休息,同时给予非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs),如阿司匹林、塞来昔布、吲哚美辛、依托考昔等;如果患者全身症状重,且 NSAIDs 治疗无效者,应给予糖皮质激素治疗,如泼尼松,通常服用泼尼松后在 1~2 d 内可以迅速缓解疼痛、发热的症状<sup>[9]</sup>;SAT 的发病机制当前还不明确,但最终结局都是炎性细胞对滤泡的破坏,大量 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 入血,产生症状;而激素通过调节人体免疫功能和非特异性抗炎作用,能有效抑制局部和全身的炎症反应,治疗效果优于非甾体类抗炎药<sup>[10]</sup>,但会出现副作用,如:消化性溃疡、脂肪肝、失眠、药物性肥胖、骨质疏松等<sup>[11]</sup>。目前,糖皮质激素治疗 SAT 的方法主要有以下几种:口服,常用药物为泼尼松;B 超引导下甲状腺区局部注射,常用药物为地塞米松、倍他米松等。现将其具体治疗方法综述如下。

## 1 口服治疗

口服激素治疗 SAT 为临床常用方法,常选用泼尼松,但是具体剂量如何确定,却没有统一的共识。根据第 9 版《内科学》<sup>[12]</sup>和《内分泌代谢疾病诊疗指南》<sup>[13]</sup>,服药方案如下:起始剂量 30 mg/d,症状明显缓解者每周减量 5 mg,维持至症状完全消失后停药。Fatourech 等<sup>[14]</sup>在一项 160 例亚急性肉芽肿性甲状腺炎患者的研究中,高剂量类固醇迅速而显著地减轻了疼痛和甲状腺肿胀,但 4~6 周的甲状腺中毒自然病程没有改变,故激素治疗应该持续 4~6 周。一项回顾性研究发现,泼尼松减量至 5 mg 的时间与复发率密切相关,在非复发和复发组之间,初始剂量无显著差异[(27.5 ± 5.0) mg vs (24.5 ± 5.3) mg,  $P = 0.302$ ]<sup>[15]</sup>。但是,非复发组与复发组之间在将泼尼松逐渐降低至 5 mg/d 所需的时间上差异有统计学意义[(44.3 ± 15.3) d vs (19.0 ± 11.9) d,  $P = 0.012$ ]。提示激素在使用过程中不应过早减量,过早减量会使 SAT 复发。

但大量应用激素,会出现向心性肥胖、骨质疏松、继发性糖尿病、紫纹等皮质醇增多症的表现,久而久之患者会产生抗拒心理,擅自停药、擅自减药物剂量,这样 SAT 又会复发,复发时再服用激素,进入一个恶性循环;有的患者甚至会出现永久

性甲状腺功能减退, Saklamaz<sup>[16]</sup> 将 81 例 SAT 患者分为类固醇组( $n=29$ )、非甾体抗炎药组( $n=33$ )和类固醇+非甾体抗炎药组( $n=19$ ),对 1 年随访结果进行分析,激素组、NSAID 组和激素+NSAID 组的永久性甲状腺功能减退率分别为 7/29 (24%)、5/33 (15%)、3/19 (16%) ( $P>0.05$ ),并且未能找到治疗永久性甲状腺功能减退的药物。

有鉴于此,有学者提出小剂量糖皮质激素(15 mg/d 起始)口服治疗 SAT。邝建波等<sup>[17]</sup>将 93 例 SAT 患者用小剂量激素治疗:15 mg 每日起始,服药 2 周症状缓解后,开始减小剂量,自第 3 周起每周每日减少 2.5 mg,平均服药时间为 7 周。结果发现少则 7 周,多则 12 周,患者可治愈,而且复发率小,仅有 1 例患者出现甲减。Kubota 等<sup>[18]</sup>报告显示,使用小剂量泼尼松龙(起始剂量 15 mg/d)治疗 SAT 有着较好的临床效果,可使约 80% 患者的症状在两个月内得到改善,而且药物的不良反应很小。Koirala 等<sup>[19]</sup>研究显示,口服泼尼松龙(20 mg/4 周以上)治疗亚急性甲状腺炎,可使 94% 的患者在 2 周内迅速缓解疼痛,4 周时红细胞沉降率降至正常水平的 96%。与其他研究相比,复发率也明显降低。

Li 等<sup>[20]</sup>选用泼尼松龙与夏枯草水煎剂联合治疗 SAT 患者,6 周的疗程结束后,发现联用 1.4 g/d 的夏枯草水煎剂,泼尼松的剂量可减小至 10 mg/d(每 3 周减量 5 mg),且相对于 20 mg/d 的泼尼松组,联合组更有效地缓解发烧、疼痛,甲状腺肿胀,并降低复发率。黎克江等<sup>[21]</sup>将小剂量泼尼松与消炎痛联合口服治疗 70 例 SAT 患者,根据疗程减小泼尼松剂量、增加消炎痛剂量,到最后停用泼尼松,改为消炎痛 75 mg/d 口服,结果相对于单用泼尼松、单用消炎痛组,联合组在减轻甲状腺肿痛症状、降低红细胞沉降率、改善甲状腺功能及不良反应上均优于其余两组。Zhao 等<sup>[22]</sup>对 61 例 SAT 患者进行了 2 年的前瞻性随访研究,结果显示使用泼尼松龙治疗的患者比未治疗或只接受抗炎药物治疗的患者更可能具有正常的甲状腺功能;发生永久甲状腺功能减退的患者,在疾病急性期后甲状腺体积小于健康对照者,这与自限性炎症反应消失有关;早期最大 TSH 值为 7.83 mIU/L 可作为判断 SAT 患者甲状腺功能减退风险的有效指标。

## 2 局部注射治疗

由于口服激素治疗会带来诸多不良反应,降低患者依从性,越来越多的的医师采取 B 超引导下甲状腺区局部注射激素的方法来治疗 SAT。LU 等<sup>[23]</sup>对 9 名 SAT 患者进行了 61 次随访检查。随访时间为 1~5 个月(平均 3.3 个月)。最初的超声检查显示 3 例患者有局灶性低回声性,6 例中有多回声性。超声检查低回声性的消退与急性炎症细胞的消失,卵泡细胞的变性变性和黏性卵泡的出现平行。说明超声检查中 SAT 的改善与细胞学检查中的改善平行,为 B 超引导下局部注射治疗 SAT 提供了理论依据。Ma 等<sup>[24]</sup>使用填充有利多卡因和地塞米松混合物的胰岛素笔进行甲状腺内注射治疗 18 例 SAT 患者,在超声引导下,甲状腺峡部注射 4 mm 针(32G),甲状腺叶部注射 6 mm 针(32G),每次给药时,向一侧疼痛的甲状腺叶区注射 20~80 u(10 u 的组合包含 1.67 mg 利多卡

因和 0.1 mg 地塞米松),直至疼痛减轻;第一周每隔 1 d 注射 1 次,余下的 5 周予以布洛芬口服。同口服激素组相比,注射组中的大多数患者在 1 周内就可缓解颈部疼痛、肿胀的症状,治疗的频率和持续时间明显更少。

刘新亮等<sup>[25]</sup>将 140 例患者随机分为两组,每组 70 例,A 组采取地塞米松+利多卡因 B 超引导下甲状腺区局部注射治疗,B 组仍采取口服泼尼松治疗,3 周疗程过后,局部注射组在甲状腺功能、甲状腺 B 超显像恢复率上明显优于口服组,复发率也低于口服组,且未见声音嘶哑、吞咽困难等不良反应。郑海兰等<sup>[26]</sup>发现,复发型 SAT(激素正规治疗 6~8 周但在 3 个月内复发达 2 次以上)患者若进行彩超引导下地塞米松 5 mg 局部甲状腺炎症区域注射治疗,其有效率明显高于继续口服激素组(85.7% vs 38.1%)。李常恩等<sup>[27]</sup>在选用地塞米松局部注射的同时配合静脉滴注七叶皂苷钠以增强药物疗效,二者联合发挥协同作用,抗炎效果更强。王雷<sup>[28]</sup>将地塞米松 5 mg 与 0.5 ml 复方倍他米松混合于甲状腺内局部注射,4 周疗程后,相较于单用地塞米松局部注射组,混合组在改善临床症状、降低红细胞沉降率、缩短 SAT 病程上均有明显优势。刘彦娥等<sup>[29]</sup>将地塞米松+环磷酰胺双重局部注射于甲状腺内,结果较单用地塞米松注射组,双重组在缩小甲状腺体积、改善发热、疼痛等临床症状,改善甲状腺功能上效果显著。李璟等<sup>[30]</sup>SAT 患者随机分为治疗组和对照组,治疗组选用甲泼尼松龙 40 mg 在超声引导下甲状腺局部注射,对照组选用泼尼松 30 mg/d 口服,疗程结束后,治疗组在降低复发率、改善临床症状、改善实验室指标上均优于对照组。朱珠<sup>[31]</sup>采用 1 mg 的一次性胰岛素精确注射器对 SAT 患者疼痛硬结多点注射地塞米松治疗的方法,疗程结束后发现,多点穿刺较单点穿刺注射治疗法激素的负荷比较小,患者的发热、颈部疼痛、硬结等临床症状改善更快,实验室指标显著好转,降低了患者不良反应的发生率及不良注射情况。董科娜等<sup>[32]</sup>采用地塞米松序贯疗法(10 mg 地塞米松磷酸钠注射液静脉滴注  $\times 7$  d + 5 mg 地塞米松甲状腺内注射  $\times 2 \sim 3$  次/周)治疗 SAT 患者,结果相对于口服泼尼松片组,序贯疗法组在降低复发率、降低病变甲状腺区动脉峰值流速、改善甲状腺功能上均有着明显优势,说明地塞米松使用静脉滴注方式给药时,可快速达到血药浓度峰值发挥药效,缓解临床症状;局部注射给药时,可针对性增高炎症局部药物浓度,抑制甲状腺局部免疫反应,促进肿大腺体缩小。尹晓玲等<sup>[33]</sup>发现,甲状腺内局部注射糖皮质激素治疗 SAT,提升了甲状腺内的局部药物浓度,更有效抑制甲状腺局部的炎症反应,且局部注射糖皮质激素人均总量约 60 mg,相当于泼尼松 400 mg;而口服泼尼松组人均泼尼松 900 mg。

## 3 讨论

有研究表明,SAT 患者体内氧化与抗氧化机制失衡,大量活性氧和活性氮自由基积聚,促进炎症细胞黏附、活化和迁移,造成甲状腺滤泡细胞的损伤,而糖皮质激素能显著恢复患者的抗氧化能力,使体内氧化与抗氧化机制达到平衡状态<sup>[34]</sup>,并抑制局部甲状腺中性粒细胞和巨噬细胞的趋化和聚集,防止巨细胞和肉芽组织的形成。超声引导下局部注射的

优点是局部组织损伤小,病灶内药物浓度高于口服,操作简便,在实时超声引导和监测下完成了穿刺和注药的全过程,可准确选择穿刺路径,识别和完全控制针的角度和深度,针头可穿透靶点针对病变甲状腺区局部用药,能增加局部血药浓度,减轻炎症细胞对甲状腺滤泡细胞的损伤<sup>[35]</sup>,缓解症状,起效快、疗程少,不良反应小,有助于甲状腺功能恢复,患者乐于接受,所以较口服激素,在超声引导下局部注射激素治疗 SAT 具有一定的可行性和操作性。

## 参考文献

- [1] Rouland A, Buffier P, Petit JM, et al. Thyroiditis; what's new in 2019? [J]. *Rev Med Interne*, 2020, 41(6):390-395.
- [2] Stasiak M, Tymoniuk B, Stasiak B, et al. The risk of recurrence of subacute thyroiditis is HLA-dependent [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1089.
- [3] Tabassom A, Edens MA. *De Quervain Thyroiditis* [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [4] Gül N, üzüm AK, Selçukbiricik ÖS, et al. Prevalence of papillary thyroid cancer in subacute thyroiditis patients may be higher than it is presumed; retrospective analysis of 137 patients [J]. *Radiol Oncol*, 2018, 52(3):257-262.
- [5] Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7):276.
- [6] 王小玲,吕合作,甘怀勇,等. Treg 在亚急性甲状腺炎发病免疫机制中的作用 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(2):218-223.
- [7] Li H, Zhang X, Gao L, et al. TNF-alpha is upregulated in subacute thyroiditis and stimulates expression of miR-155-5p in thyroid follicle cells [J]. *Discov Med*, 2018, 26(142):67-77.
- [8] 童南伟,邢小平. *内科学内分泌科分册* [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.
- [9] 许天蕴. 亚急性甲状腺炎诊治 [J]. *上海医药*, 2015, 36(7):23-26.
- [10] 范尧夫,张会峰,胡咏新,等. 糖皮质激素与非甾体类抗炎药治疗亚急性甲状腺炎有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国临床研究*, 2016, 29(4):501-503, 506.
- [11] 王汉萍,周佳鑫,郭潇潇,等. 免疫检查点抑制剂相关毒副作用管理之激素的使用 [J]. *中国肺癌杂志*, 2019, 22(10):615-620.
- [12] 葛均波,徐永健,王辰. *内科学* [M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:692-693.
- [13] 余学锋. *内分泌代谢疾病诊疗指南* [M]. 3 版. 北京:科学出版社, 2020.
- [14] Fatourech V, Aniszewski JP, Fatourech 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.
- [15] Arao T, Okada Y, Torimoto K, et al. Prednisolone dosing regimen for treatment of subacute thyroiditis [J]. *J UOEH*, 2015, 37(2):103.
- [16] Saklamaz A. Is there a drug effect on the development of permanent hypothyroidism in subacute thyroiditis? [J]. *Acta Endocrinol (Bucharest)*, 2017, 13(1):119-123.
- [17] 郎建波,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.
- [18] 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.
- [19] Koirala KP, Sharma V. Treatment of acute painful thyroiditis with low dose prednisolone: a study on patients from western Nepal [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(9):MC01-MC03.
- [20] Li F, Wu Y, Chen L, et al. Initial treatment combined with *Prunella vulgaris* reduced prednisolone consumption for patients with subacute thyroiditis [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(3):45.
- [21] 黎克江,雷永红,刘新华. 小剂量糖皮质激素联合消炎痛用于亚急性甲状腺炎治疗效果的 Meta 分析 [J]. *河北医药*, 2014, 36(1):65.
- [22] Zhao N, Wang S, Cui XJ, et al. Two-years prospective follow-up study of subacute thyroiditis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:47.
- [23] Lu CP, Chang TC, Wang CY, et al. Serial changes in ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in subacute thyroiditis [J]. *Acta Cytol*, 1997, 41(2):238-243.
- [24] 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.
- [25] 刘新亮,杨金芳,张瑜,等. 地塞米松和利多卡因局部注射治疗亚急性甲状腺炎的临床效果 [J]. *江苏医药*, 2015, 41(9):1077.
- [26] 郑海兰,沈明,胡金花,等. 局部免疫治疗对复发性亚急性甲状腺炎的疗效观察 [J]. *安徽医学*, 2014, 35(10):1369-1371.
- [27] 李常恩,李新秋,王玉明. 注射用七叶皂苷钠联合地塞米松磷酸钠注射液治疗亚急性甲状腺炎临床观察 [J]. *河北中医*, 2014, 36(8):1212-1214.
- [28] 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.
- [29] 刘彦娥,张效荣,张计划. 甲状腺内注射激素与环磷酰胺双重免疫调节治疗亚急性甲状腺炎 43 例 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(19):4295-4296.
- [30] 李璟,邹俊杰,张星星,等. 超声引导下经皮甲状腺内注射甲基强的松龙治疗亚急性甲状腺炎的临床分析 [J]. *中南医学科学杂志*, 2019, 47(2):135-138.
- [31] 朱珠. 单点与多点甲状腺肿块内注射地塞米松治疗亚急性甲状腺炎的效果对比 [J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(2):31, 33.
- [32] 董科娜,刘静,骆丽娅. 地塞米松序贯疗法应用于亚急性甲状腺炎的效果观察 [J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(3):31-33.
- [33] 尹晓玲,胡玲,漆莉莹,等. 亚急性甲状腺炎不同治疗方式的 Meta 分析 [J]. *江西医药*, 2019, 54(1):52-55, 63.
- [34] 康健,冯亚敏,唐莹,等. 亚急性甲状腺炎患者氧化应激状态的研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(3):349.
- [35] Li J, Zhang J, Feng L, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided intrathyroidal injection of glucocorticoids versus routine oral administration of glucocorticoids for subacute thyroiditis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(52):e18564.

收稿日期:2020-08-21 修回日期:2020-09-23 编辑:王宇