

2016 版美国甲状腺协会《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》 解读:外科部分

雷尚通 葛军娜

510515 广州,南方医科大学南方医院普通外科

通信作者:雷尚通, Email: leishangtong@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.003

【摘要】 2016 年美国甲状腺协会(ATA)发表的《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》,对 2011 版指南进行了补充和改进。新版更加强调甲状腺毒症的病因鉴别,对抗甲状腺药物(ATD)、 ^{131}I 和手术这 3 种治疗方法的适应证都作了修改,并且对需行紧急甲状腺手术术前准备的甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患者也提出了新的治疗策略。新版指南还吸纳了更多亚洲地区的研究结果,为中国未来的指南修订提供了一定的参考价值。该文主要就新版指南中的甲亢外科诊治建议进行解读。

【关键词】 甲状腺毒症;甲状腺功能亢进症;实践指南;外科手术;美国

Interpretation for surgical section of 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis Lei Shangtong, Ge Junna
General Surgery Department, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
Corresponding author: Lei Shangtong, Email: leishangtong@163.com

【Abstract】 The guidelines for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis published by the American Thyroid Association (ATA) in 2016, complement and improve the 2011 edition guidelines. The new guidelines put more emphases on the differential diagnosis of thyrotoxicosis; indications of treatment methods including antithyroid drugs (ATD), ^{131}I and surgery were revised; a new therapeutic strategy was also put forward for the hyperthyroidism patients being to undergo emergency thyroid surgery. More researches in Asia were included, which provided a certain value for the revision of Chinese guidelines. This article mainly interprets the suggestions for the surgical diagnosis and treatment of hyperthyroidism in 2016 ATA guidelines.

【Key words】 Thyrotoxicosis; Hyperthyroidism; Practice guidelines; Surgical procedures, operative; United States

美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)于 2016 年发表了《甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》^[1](简称 2016 版指南),更新了 2011 版指南^[2]的部分内容。为更好地理解指南和将其应用于临床实践指导,笔者结合我国国情及国内甲状腺功能亢进症(简称甲亢)治疗现状,综合 2016 版指南和《中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症》^[3](简称中国指南),从外科角度对甲亢的手术适应证及禁忌证、甲亢的术前准备、手术方式的选择、新的手术入路以及围手术期用药等常见外科问题作解读。

一、基于病因学诊断的甲亢分类

不同病因引起的甲亢治疗方法不同,注重甲亢病因分类是规范化、个体化治疗甲亢的前提,外科医

师尤其要注重甲亢的诊断分类,避免采用不恰当的外科治疗。可以说基于病因学诊断的甲亢分类是外科治疗的基石。

2016 版指南^[1]明确指出临床医师需要对甲亢病因进行明确的分类。其强烈推荐对甲状腺毒症患者行以下诊断性试验:(1)促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)检测;(2)摄 ^{131}I 率检查;(3)超声评价甲状腺血流情况,若怀疑毒性甲状腺腺瘤(toxic adenoma, TA)和毒性结节性甲状腺肿(toxic multinodular goiter, TMNG),需加做甲状腺显像。由于格雷夫斯病(Graves disease, GD)是甲状腺毒症最常见的病因,该指南强调了将 TRAb 作为首选诊断手段的建议。研究^[4]结果示 TRAb 升高对 GD 诊断的特异性和灵敏度分别为 99% 和

95%。2016 版指南^[1]中除常用的病因分类,更贴近外科治疗的是按摄¹³¹I 率进行分类(表 1)。由表 1 知,只有颈部摄¹³¹I 率正常或者升高的 GD、TA 或 TMNG 需要外科手术干预,其余类别的甲状腺毒症均不采用外科治疗,因此推荐外科医师在术前进行颈部摄¹³¹I 率检查,尤其是在 GD 与桥本甲状腺炎鉴别诊断不明确时。此外,由于甲亢患者中合并甲状腺癌的比例占 2%^[5],故对甲亢患者不仅要用超声检查甲状腺血流信号,更需要术前明确甲状腺是否有占位性病变,而中国指南^[3]没有对甲状腺超声检查作要求。

表 1 不同摄¹³¹I 率对应的甲状腺毒症病因分类

颈部摄 ¹³¹ I 率	疾病种类
正常或升高	1.原发性甲状腺功能亢进症(即格雷夫斯病, GD) 2.毒性甲状腺腺瘤(TA)或毒性结节性甲状腺肿(TMNG) 3.滋养层细胞疾病 4.分泌促甲状腺激素(TSH)的垂体疾病 5.甲状腺激素抵抗[三碘甲状腺原氨酸(T ₃)受体 β 突变,甲状腺激素受体 β(THRβ)突变]
降低	1.无痛性甲状腺炎 2.胺碘酮导致的甲状腺炎 3.亚急性甲状腺炎(肉芽肿, de Quervain 甲状腺炎) 4.触摸性甲状腺炎 5.医源性甲状腺毒症 6.甲状腺激素的人为摄入 7.卵巢甲状腺瘤 8.急性甲状腺炎 9.滤泡型甲状腺癌广泛转移

二、甲亢多学科协作治疗模式

近年抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)和¹³¹I 治疗不断发展和普及,而手术存在暂时性或永久性甲状腺功能减退症(简称甲减)、甲亢复发、术后出血等风险,因此外科治疗甲亢的比例降低,但手术仍具有不可替代的地位。甲亢的 3 种治疗方法各具独特优势又互为补充,核医学、内分泌、外科之间也应互相沟通交流。2016 版指南^[1]推荐第 32 项明确指出跨学科团队的不同成员间沟通是必要的(强烈推荐,低级别证据)。指南制定本身就是多学科协作的典范,在临床工作中我们更应该用多学科综合治疗的模式,甚至患者也可以参与到临床决策中。多学科综合治疗的模式也会推动甲亢治疗的规范化、合理化、个体化。

三、甲亢手术方式选择

中国指南^[3]推荐的甲亢手术方式有 2 种:一种是单侧全切除、对侧次全切除(即 Dunhill 术式,保留

4~6 g 甲状腺组织);另一种是双侧甲状腺次全切除(每侧保留 2~3 g 甲状腺组织)。2011 版和 2016 版指南^[1-2]推荐的甲亢术式为甲状腺全切除和(或)近全切除,近全切除术保留的甲状腺组织≤2 g。2016 年日本相关推荐为保留<3 g 的甲状腺组织^[6]。文献^[7]报道甲状腺全切除或近全切除的复发率是 0.8%,次全切除的复发率是 5.5%,Dunhill 术式的复发率是 2.6%,三者术后出血、喉返神经损伤及低钙血症的发生率方面无明显差异。结合我国国情,对 GD 患者,笔者推荐的手术方式为 Dunhill 术式,即一侧腺叶全切除、对侧腺叶次全切除,保留多少甲状腺组织目前仍存在争议,推测随着精准医学的发展,将来可通过术前检查精确计算并保留个体需要的正常甲状腺组织,以在最大限度降低复发率的同时,减少永久性甲减的发生。

2016 版指南^[1]建议 TMNG 的外科术式为甲状腺全切除和(或)近全切除,该方法与甲状腺次全切除术的并发症发生率无明显差异,但可有效避免 TMNG 的复发。国内部分医院仍存在双侧次全切除或部分切除的术式。文献^[8]报道复发甲状腺肿再次手术会使永久声带麻痹或甲状旁腺功能减退症的风险增加 3~10 倍。另外甲状腺肿是弥漫性病变,比原发性甲亢更容易出现结节复发。因此,根据指南的推荐,笔者建议对 TMNG 的外科治疗采取甲状腺全切除或近全切除术。

因为腺体血供丰富、术中容易出血、手术操作空间小,甲亢手术难度比普通甲状腺手术增大。缺乏有经验的外科医师是 2016 版指南^[1]中外科手术禁忌证之一,指南强烈推荐经验丰富的外科医师操作手术。有研究^[9]表明,年手术量少于 25 例的医师的手术并发症发生率是有经验手术医师的 2 倍。随着甲状腺外科手术学的发展,微创化、精细化、无血化已是现代甲状腺手术的特征。

四、手术入路

2016 版指南^[1]强烈推荐手术方式为甲状腺全切除和(或)近全切除,但没有对手术入路作推荐。国内有学者在 2010 年就报道了甲亢的腔镜手术^[10],国外许多外科医师在腔镜甲亢(GD、TA、TMNG)手术不同入路以及机器人手术方面有所探索^[11]。对比传统的甲状腺开放手术,腔镜手术将手术入路转移至隐蔽部位。也有不少研究者将改良 Miccoli 术应用于甲亢的手术治疗^[12]。上述手术入路可以兼顾美容和更好地保护颈部的功能,提高患者手术满意度,为甲亢外科治疗提供了新的选择。

但腔镜甲状腺手术仍然处于探索阶段,目前没有界定严格的手术适应证。研究^[13]提示对甲状腺体积在 130 ml 以下的甲亢患者进行充分的术前准备后采取分次切除,腔镜手术安全可行。需注意:腔镜甲状腺手术操作空间有限、切口较小,要分多次切开腺体,增加了甲状腺组织种植和术中大量出血的风险,其安全性、有效性需更多数据证实。

五、围手术期用药

1. ATD。2016 版指南^[1]强烈推荐甲亢术前 ATD 治疗,此为外科医师必须遵循的原则,因为术前甲亢控制不佳是甲亢危象的高危因素。

2. β 受体阻滞剂。2016 版指南^[1]强调 β 受体阻滞剂是 GD 起始治疗中的重要药物。 β 受体阻滞剂需要使用至甲状腺激素水平正常。研究^[14]对比了单独用甲巯咪唑(methimazole, MMI)和联合用 MMI 与 β 受体阻滞剂的效果,结果显示使用 β 受体阻滞剂的患者心率低、气短乏力的症状少。但 β 受体阻滞剂并不能减少甲状腺素的合成,更不能减少释放,因此不能作为单独的术前准备用药。2016 版指南^[1]推荐在 ATD 过敏或者患者需要紧急甲状腺手术时,可以用 β 受体阻滞剂、碘溶液、糖皮质激素和消胆胺进行术前准备。

3. 复方碘溶液。(1) 术前准备用碘推荐。2011 版、2016 版指南^[1-2]指出 GD 患者术前甲状腺功能应达到正常水平,推荐用碘溶液进行术前准备。1 项回顾性研究^[15]分析了 165 例因 GD 行全甲状腺切除患者的资料,其中 95.0% 的患者在术前使用 ATD,但 165 例中有 42.0% 的患者在手术时仍有甲亢,仅 3 例(2.0%)使用了碘溶液准备;全部患者术中平均出血量 55 ml,术后没有甲亢危象发生,永久性低钙血症和喉返神经损伤发生率分别为 1.2% 和 0.6%;研究质疑了 2011 版指南^[2]关于术前碘溶液的准备,认为该项推荐证据力不足。最近 1 篇综述^[16]分析了 4 篇关于不用碘溶液术前准备的 GD 研究,得出的结论是 GD 术前碘溶液的推荐依据力不足,但 4 篇文献均为回顾性研究,因此需要进行大规模前瞻随机对照研究来明确该推荐的级别。

(2) GD 术前准备的碘剂量及碘准备时间。2016 版指南^[1]推荐用 5~7 滴(0.25~0.35 ml)复方碘溶液(8 mg 碘/滴)或 1~2 滴(0.05~0.1 ml)的饱和碘化钾溶液(50 mg 碘/滴),3 次/d,在手术前 10 d 混合在水或果汁中。中国指南^[3]指出:控制甲状腺毒症的碘剂量约为 6 mg/d,相当于饱和碘化钾溶液的 1/8 滴、复方碘溶液的 0.8 滴的剂量。但目前临床仍

然是按照外科学教材^[17]中甲亢术前准备中要求操作:16 滴复方碘溶液,3 次/d,准备 2 周。大剂量、长时间的碘准备不仅增加了碘脱溢的风险,而且甲状腺腺体质地逐渐变硬,给手术操作带来不便,质地硬的甲状腺受到术中更大的外力挤压可能会造成甲状腺素大量释放入血,增加术后甲亢危象的风险。因此建议临床遵照 2016 版指南^[1]推荐进行碘溶液术前准备。

4. 钙剂及维生素 D。2016 版指南^[1]推荐术前应该评估是否需要预防性地使用钙剂及维生素 D。甲亢手术治疗后除喉返神经损伤,最常见的并发症是低钙血症。儿童甲亢患者术后发生低钙血症的风险更高。有研究^[18]证实术前 3 d 开始补充骨化三醇可以减少术后低钙血症的发生、减少术后补钙、减少住院天数。进一步的研究^[19]指出患者在进入手术室前血 25-羟维生素 D 水平 >20 $\mu\text{g/L}$ 可明显减少术后低钙血症的发生。

六、特殊情况的甲亢手术治疗

1. 合并甲状腺癌的甲亢。甲亢合并甲状腺癌患者需要手术治疗,治疗的目标不限于治疗甲状腺癌,同时应兼顾甲亢外科治疗。ATA 甲状腺结节指南^[20]推荐对低复发风险的甲状腺微小癌患者行甲状腺单侧切除,但对这种情况下的合并甲亢的患者要兼顾到甲亢治疗,推荐行甲状腺全切除或近全切除和患侧中央区淋巴结清扫,以减少手术后甲亢的复发风险。

2. 儿童期甲亢。2016 版指南^[1]对儿童期甲亢进行了相关的推荐,主要外科手术指征是 5 岁以下的儿童期甲亢、甲状腺质量 >80 g、对放射性碘治疗反应不良和 MMI 治疗 2 年未见好转的甲亢,推荐术式为甲状腺全切除和(或)近全切除术。2016 年日本指南^[6]指出儿童期甲亢术后复发率更高,推荐保留 <3 g 的甲状腺组织或尽量少保留。术前准备碘化钾(50 mg 碘/滴)1~2 滴,3 次/d,手术前用药 10 d。

3. 妊娠期甲亢的手术治疗。妊娠期甲亢主要以 ATD 治疗为主,推荐手术在孕中期进行,减少流产的风险及麻醉药品致畸的可能。详细内容请参考 2017 版妊娠甲状腺疾病指南^[21]。

七、结语

2016 版指南^[1]根据新的循证医学证据,对前一版中的诊治建议进行补充和修正,更强调甲状腺毒症的病因鉴别,尤其推荐进行 TRAb 检测;并且对 TRAb 较高者更推荐进行甲状腺手术治疗。2016 版

指南^[1]参考了更多的亚洲地区研究结果,为中国未来的指南修订提供了一定的参考价值。虽然该指南能为不同地理区域提供参考,但每个地域采纳指南推荐意见的同时应该结合本地域的文化 and 人口特征,更好地进行临床实践。

利益冲突 无

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] 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. DOI:10.1089/thy.2010.0417.
- [3] 中华医学会内分泌学分会《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. Chinese Medical Association Department of Endocrinology Task Force on guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid diseases in China. Guidelines to the diagnosis and treatment of thyroid diseases in China-hyperthyroidism[J]. *Chin J Intern Med*, 2007, 46(10): 876-882. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.2007.10.035.
- [4] 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.
- [5] Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease[J]. *Minerva Endocrinol*, 2003, 28(3): 205-212.
- [6] Committee on Pharmaceutical Affairs, Japanese Society for Pediatric Endocrinology, the Pediatric Thyroid Disease Committee, 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.
- [7] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism[J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 906-918. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- [8] 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.
- [9] Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, et al. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(12): 3844-3852. DOI:10.1245/s10434-014-3846-8.
- [10] Li ZY, Wang P, Wang Y, et al. Endoscopic thyroidectomy via breast approach for patients with Graves' disease[J]. *World J Surg*, 2010, 34(9): 2228-2232. DOI:10.1007/s00268-010-0662-6.
- [11] Kwon H, Koo do H, Choi JY, et al. Bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy for Graves' disease: an initial experience in a single institute[J]. *World J Surg*, 2013, 37(7): 1576-1581. DOI:10.1007/s00268-013-2027-4.
- [12] 杨涛,张宇,侯东旭,等.改良 Miccoli 术式行双侧甲状腺次全切除术治疗 Graves 病的探讨[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2013, 7(4): 336-337. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2013.04.026. Yang T, Zhang Y, Hou DX, et al. The discussion on modified Miccoli operation bilateral subtotal thyroidectomy for treatment of Graves' disease[J]. *Chin J Endocr Surg*, 2013, 7(4): 336-337. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2013.04.026.
- [13] 王平.胸前入路完全腔镜甲状腺癌手术经验与技巧[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2013, 18(4): 246-248. Wang P. The experience and skill of endoscopic thyroidectomy by prethoracic approach for thyroid carcinoma[J]. *J Laparos Surg*, 2013, 18(4): 246-248.
- [14] Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease[J]. *Intern Med*, 2012, 51(17): 2285-2290.
- [15] Shinall MC Jr, Broome JT, Baker A, et al. Is potassium iodide solution necessary before total thyroidectomy for Graves disease? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(9): 2964-2967. DOI:10.1245/s10434-013-3126-z.
- [16] Hope N, Kelly A. Pre-operative Lugol's iodine treatment in the management of patients undergoing thyroidectomy for Graves' disease: a review of the literature[J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(1): 20-25. DOI:10.1159/000450976.
- [17] 陈孝平,汪建平.外科学[M]. 8版.北京:人民卫生出版社, 2013: 241. Chen XP, Wang JP. *Surgery*[M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 241.
- [18] 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(1): 1. DOI:10.1186/1687-9856-2013-1.
- [19] 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.
- [20] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [21] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389. DOI:10.1089/thy.2016.0457.

(收稿日期:2017-12-14)