

## · 会议连线 ·

## 2021 ENDO 年会:甲状腺疾病专题会议纪要

徐书杭

南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中西医结合医院)内分泌科 210028

通信作者:徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

基金项目:2020 年江苏省重点研发计划(BE2020726)

**2021 ENDO annual meeting: summary of thyroid diseases** Xu Shuhang. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China  
Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

Fund program: Key R &amp; D Plan of Jiangsu Province in 2020 (BE2020726)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210506-05007

2021 年 3 月 20 至 23 日,第 103 届美国内分泌学会(ENDO)年会于线上召开。本次年会内容精彩纷呈,涉及内分泌领域多个专题,汇集了来自世界各国专家、学者,分享学术前沿进展、交流临床诊疗经验。受疫情影响,本次会议内容较为集中,但仍然丰富,亮点频现,涉及甲状腺功能异常、甲状腺结节、甲状腺癌、孕妇和老年人等特殊人群的甲状腺疾病、免疫检查点抑制剂(ICI)与甲状腺、甲状腺激素与生长和再生等多个专题。笔者攫取本次会议中有关甲状腺的精彩内容,以飨读者。

### 1 三碘甲状腺原氨酸钠与老年亚临床甲状腺功能减退

亚临床甲状腺功能减退(SCH)是指血清促甲状腺激素(TSH)水平升高( $\geq 4.50 \mu\text{IU/ml}$ ),但游离甲状腺素( $\text{FT}_4$ )水平在正常参考值范围内。老年人 SCH 的治疗与否,一直备受关注。已有不少针对老年 SCH 患者进行左甲状腺素( $\text{LT}_4$ )替代治疗的随机对照研究,纳入 $\geq 65$ 岁的老年持续性 SCH 人群,发现  $\text{LT}_4$  干预后甲状腺功能减退(甲减)症状、生活质量、疲劳、骨密度、骨转换标志物、心功能等方面并未得到明显改善<sup>[1-3]</sup>。但值得注意的是, $\text{LT}_4$  替代疗法并不能在所有组织中达到足够的三碘甲状腺原氨酸( $\text{T}_3$ )水平,但  $\text{LT}_4$  与三碘甲状腺原氨酸钠( $\text{LT}_3$ )联合却可以达到。2011 年, Celi 等<sup>[4]</sup>对 14 例普通成

年甲减患者进行了  $\text{LT}_4$  和  $\text{LT}_3$  对比的随机双盲交叉临床试验,结果发现,用与  $\text{LT}_4$  等效剂量(相对于垂体)的  $\text{LT}_3$  治疗可减轻体重,对脂质代谢作用更强,而未检测到心血管功能或胰岛素敏感性的差异。但该治疗方法在老年 SCH 患者中效果如何,仍未得到很好研究。

2018 年,一项旨在评估  $\text{LT}_4$  或  $\text{LT}_3$  治疗后是否有不同的终末器官功能反应的随机、双盲交叉研究已在线注册登记(NCT02399475)。本次会议中,来自美国宾夕法尼亚的 Meizlik 教授介绍了该研究的部分结果。在该研究中,纳入 14 例年龄 $\geq 70$ 岁、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阴性的持续性 SCH 老年人群, $\text{LT}_3$  或  $\text{LT}_4$  每日给予 3 次,TSH 调控目标为  $0.5 \sim 1.5 \text{ mIU/L}$ 。结果发现, $\text{LT}_4$  和  $\text{LT}_3$  需要接近完全替代剂量才能将 TSH 调控至目标水平, $\text{LT}_4$  和  $\text{LT}_3$  治疗后受试者在生活质量、甲减症状、骨密度、认知力、心率、血压及高密度脂蛋白-胆固醇等方面无明显差异。有意思的是, $\text{LT}_3$  治疗后甘油三酯降低,与  $\text{LT}_4$  治疗相比, $\text{LT}_3$  治疗后体重 [ $\text{LT}_4$ :  $(70.6 \pm 12.5) \text{ kg}$  比  $\text{LT}_3$ :  $(68.5 \pm 11.9) \text{ kg}$ ,  $P=0.009$ ]、总胆固醇 ( $10.9\% \pm 10.0\%$ ,  $P=0.002$ )、低密度脂蛋白-胆固醇 ( $13.3\% \pm 12.1\%$ ,  $P=0.002$ ) 等指标下降更为明显。这表明对于持续性老年 SCH 患者,以同等剂量的  $\text{LT}_3$  替代  $\text{LT}_4$  可减轻体重,改善脂质。

但 Meizlik 教授强调,本研究旨在仅观察  $LT_4$  与  $LT_3$  在使用剂量下存在的生理反应差异,而非比较 SCH 的治疗选择。因此,对老年 SCH 的治疗, $LT_3$  的常规使用与否,仍有较多不清楚之处,值得进一步探讨。

## 2 甲状腺激素与发育和再生

在“甲状腺激素与发育和再生”专题中,分别由 Guo Huang、Frederic Flamant 和 Mary E. Gilbert 3 位教授作了专题报告。

来自美国加州大学旧金山分校心血管研究所的 Huang 教授在“甲状腺激素在获得温血过程中调控心脏再生能力”的报告中,探讨了甲状腺激素、心脏发育和修复以及温血进化之间的关联性。哺乳动物心脏再生潜能的丧失,可能是心脏病发生与加重的重要原因之一,其与出生后的恒温发育有关。他们发现,41 个物种的二倍体心肌细胞丰度符合 Kleiber 定律(代谢与体重的幂律标度),与标准代谢率、体温和血清甲状腺激素水平呈负相关。甲状腺激素信号失活减少小鼠心肌细胞多倍体化,延迟细胞周期停滞,在成年期保留了心脏的再生潜能<sup>[5]</sup>。相反,外源性甲状腺激素抑制斑马鱼心脏再生。因此,他们认为,成年哺乳动物心肌再生能力的丧失可能是由甲状腺激素增加引发的。

法国 Flamant 教授围绕“甲状腺激素在脑发育中的作用”做了专题报告。甲状腺激素对中枢神经系统的正常发育是非常重要的,甲减患者会出现严重的智力迟钝综合征。哺乳动物中存在两种主要的甲状腺激素受体,分别为甲状腺激素受体( $TR$ ) $\alpha 1$ 和  $TR\beta 1$ ,他们是具有相似特性的转录因子。哺乳动物的大脑发育主要依赖于  $TR\alpha 1$  介导的甲状腺激素信号转导。 $T_3$  和  $TR\alpha 1$  同时存在于所有的神经元细胞类型中,他们的主要功能之一就是确保  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经元的成熟。不同 GABA 能神经元的成熟可以被  $TR\alpha 1$  突变所阻断。在纹状体中  $TR\alpha 1$  的靶向基因数量比想象的要少。纹状体的基因表达是激素干扰物引起的神经发育缺陷的一个敏感终点。

美国 Gilbert 教授的报告题为“环境污染物、甲状腺激素和脑发育”。甲状腺干扰物(TDCs)无处不

在,不同程度地干扰甲状腺激素的作用,干扰胎儿、新生儿及儿童的大脑发育,降低母体对胎儿的甲状腺激素供应和(或)直接降低胎儿的甲状腺功能。怀孕早期母亲甲状腺激素水平异常与后代智商下降和大脑结构改变有关。在母体暴露于丙基硫氧嘧啶(PTU)诱导的甲状腺功能减退的啮齿动物模型中存在皮下带状灰质异位症,后者可持续存在于成年后代中,表现为尽管终止暴露后甲状腺功能恢复正常,但这些后代对癫痫发作的敏感性增加。他们发现,在无明显甲减迹象时,低剂量经典干扰物就足以损害大脑发育。同时,在不改变母体血清激素水平的情况下,后代的结构畸形已较为明显,且不局限于药物和饮用水污染物。

## 3 妊娠与甲状腺功能异常

来自伯明翰大学的内分泌学教授 Kristien Boelaert 讨论了妊娠期甲状腺功能的管理。Boelaert 教授认为,SCH 可增加妊娠不良结局风险,如流产、早产等,但对胎儿神经智力发育的影响尚不明确。一项 CATS 研究评估了妊娠早期服用  $LT_4$  治疗对后代 3 岁时认知功能的影响,发现治疗组 and 对照组儿童无显著差异。同时,对部分 TPOAb 阳性的 SCH 孕妇, $LT_4$  治疗可降低早产风险,但 TPOAb 阴性时, $LT_4$  治疗并未降低 TSH 在 2.5 ~ 4 mIU/L 孕妇的早产率,仅当 TSH  $\geq 4.0$  mIU/L 时方有获益。妊娠期甲状腺毒症多由妊娠一过性甲状腺毒症引起,仅约 10% 由 Graves 病引起,若未得到良好控制,可增加 45% 的流产风险。妊娠早期服用抗甲状腺药物(ATD)会增加先天性畸形的风险,特别是对于孕妇接受甲硫咪唑或 2 种 ATD 药物治疗的孕妇。鉴于 PTU 与血浆蛋白结合比例高、胎盘通过率低于甲硫咪唑(MMI,他巴唑),Boelaert 教授建议妊娠前 3 个月服用 PTU,后 6 个月服用卡比马唑,随访期间可根据甲状腺功能尽量降低剂量甚至停药,尽量保持  $FT_4$  在正常范围上限。

## 4 放射性碘治疗甲状腺功能亢进(甲亢)与癌症风险

由科罗拉多大学的 Bryan 教授主持,来自美国国立卫生研究院(NIH)的 Cari 教授和拉什大学医学

中心的 Brian 教授进行了一场关于“甲亢患者接受放射性碘 (RAI) 治疗后是否会引发癌症”的精彩讨论。

Cari 教授所在研究团队进行的一项大型、多中心的合作性甲状腺毒症治疗随访研究 (CTTFUS) 数据显示,RAI 会增加机体甲状腺外器官和组织的癌症风险,包括乳腺癌在内的所有实体癌死亡风险与 RAI 剂量呈正相关。但 Brian 教授对这一结果持审慎态度,在汇总近 40 年的相关文献后,他发现不同研究纳入的人群特征、观察指标和最终的研究结果并不一致。研究之间较强的异质性和诸多的混杂因素使得 RAI 与癌症风险之间的相关性难以真正明确。值得注意的是,目前的研究并没有排除甲亢本身对癌症的影响。他认为,最好将 CTTFUS 结果看作同类型研究的补充说明,而非证据。未来可能需要设计一个高质量的临床随机对照试验,分析出 RAI 治疗与甲亢患者癌症之间的关系。最后,Cari 教授总结认为,RAI 治疗甲亢的有效性毋庸置疑,但安全性受个体差异影响。在决定治疗方式时,应与患者充分沟通相关治疗风险,努力权衡获益与风险。

## 5 甲状腺结节和应对选择

在“甲状腺结节:切除、消除还是听之任之”的专题会议中,由来自加拿大卡尔加里大学的 Ghaznavi 教授陆续列出 4 类情况各异的实性低回声甲状腺结节案例,其他 5 位教授针对结节的诊治各抒己见。这 4 个病例分别为:(1)男性,68 岁,大小为 3.1 cm 的高功能腺瘤。(2)女性,35 岁,大小为 0.7 cm 的低回声结节。(3)女性,56 岁,大小为 3.4 cm 的实性低回声结节,细针穿刺细胞学为 Bethesda III 级,即意义不明的细胞非典型病变或意义不明确的滤泡性病变 (AUS/FLUS)。(4)女性,42 岁,左叶甲状腺下极 3.2 cm 的实性低回声结节,细胞学结果为甲状腺乳头状癌,右叶有 2 个微小结节(大小分别为 2 mm 和 4 mm),超声未见转移性淋巴结。

针对这 4 个病例,基于美国甲状腺学会、美国放射学会甲状腺影像报告和数据系统 (TIRADS)、Bethesda 细胞学报告系统的相关推荐,提出合理的处置。其中,有不少值得注意之处。首先,对于细胞

学不确定的甲状腺结节,可以选择密切观察,也可以选择二代测序芯片在内的多种分子检测辅助诊断,若分子检测结果阴性,提示结节良性的可能性较大,后续可以选择手术或者积极观察。其次,在甲状腺高功能腺瘤治疗选择中,有专家提出射频消融 (RFA) 也可成为选择之一,后者可以显著缩小结节的体积,并恢复甲状腺功能。再次,高危甲状腺微小结节/甲状腺微小乳头状癌接受积极观察时,一方面需要结合超声图像,通过观察结节的包膜是否完整、与气管的位置等判断结节有无其他侵袭性特征,以明确结节是否符合观察指征,另一方面也要结合患者的依从性。最后,RFA 也是低危微小甲状腺癌的治疗选择,现有的临床研究支持其具备良好的有效性和安全性。

## 6 甲状腺癌与术后随访

甲状腺癌应该接受随访,但是否出现了过度随访,这是个新的疑惑。来自美国密歇根大学的 Megan R. Haymart 教授就甲状腺癌的随访频率进行了讨论。

分化型甲状腺癌 (DTC) 患者术后有一定的复发或转移风险,需要长期随访。2015 年美国甲状腺学会发布的指南建议,甲状腺激素治疗期间应每隔 6~12 个月复查血清甲状腺球蛋白 (Tg),对于低危患者可将随访问隔拉长至 12~24 个月;对于行甲状腺全切但未行 RAI 治疗或行甲状腺腺叶切除术的患者,术后建议定期监测 Tg;术后应根据患者的复发风险和 Tg 水平,在 6~12 个月内进行颈部超声检查,评估甲状腺床和颈部中央区、颈侧区的淋巴结状态,而后定期随访。Haymart 教授指出,若 Tg 检测较为敏感,则在低危患者中无须行重组人促甲状腺激素 (rhTSH) 刺激后 Tg 检测或重复 RAI 扫描;避免在无任何复发迹象的低危患者中进行频繁的颈部超声检查;尽管 Tg 对甲状腺全切术后肿瘤复发有一定的预测价值,但对行甲状腺腺叶切除的患者其预测价值尚不明确。未来需要更多的研究确定甲状腺癌患者术后最佳随访监测策略,根据风险等级、治疗方法和患者对治疗的反应进行调整。

## 7 蛋白组学与甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌(MTC)约占所有甲状腺癌的5%,家族性病例经常发生于RET基因突变,可见于多发性内分泌腺瘤病(MEN)2A和MEN 2B的疾病患者。来自美国俄亥俄州大学Wayne Miles教授研究团队对原发性MTC细胞株进行蛋白组学分析,研究发现,与正常C细胞相比,MEN2A患者肿瘤细胞的蛋白质组学差异显著。MTC肿瘤细胞株在RET、CAPN通路中显示出更高水平的表达。CAPN1是一种肽链剪切酶,在控制细胞生长和增殖中起着关键的调节作用,能拮抗并抑制NF1的功能,促进鼠肉瘤病毒基因(RAS)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路,从而促进肿瘤的增殖。该研究结果显示,CAPN1在所有MTC肿瘤细胞样本中均显著上调,CAPN1抑制剂作为高特异性小分子抑制剂,表现出对MTC肿瘤细胞较高的敏感性,同时可以协同增强肿瘤强靶药物Vendetinib、LOXO的作用。Miles教授强调,目前缺乏关于CAPN1抑制剂在MTC治疗中的有效性研究,CAPN1在MTC肿瘤细胞的表达上调是否可作为MTC诊断的标志物尚不得而知。

## 8 ICI治疗与甲状腺免疫相关不良事件

在“甲状腺癌和自身免疫”专题中,来自澳大利亚悉尼大学的Muir教授分享了一项ICI治疗后甲状腺免疫相关不良事件(irAEs)的多中心回顾性队列研究。甲状腺是内分泌腺中最常参与自身免疫且易患癌症的器官,甲状腺功能障碍是最常见的irAEs之一。ICI联合应用时甲状腺功能障碍发生率最高,但其发生率、发生机制及相关因素等尚不清楚。Muir等纳入1 246例接受ICI治疗的晚期和转移性黑色素瘤患者进行观察,中位年龄为65岁,其中男性824例(66%),中位随访时间为11.3个月。结果发现,甲状腺irAEs总发生率为42%,有多种生化表型,大多数为亚临床型(19%, $n=234$ ),其次为显性甲

亢(12%, $n=154$ )。观察相关因素时发现,患者年龄较小、女性、ICI联合应用及抗甲状腺抗体阳性与甲状腺irAEs发生相关。临床甲亢可增加免疫反应,使甲状腺irAEs发生率随时间延长而显著下降,同时与非甲状腺性irAEs发生显著相关。对晚期和转移性黑色素瘤患者生存进行分析,发现临床甲亢与总生存率及无进展生存期增加显著相关。因此,他认为,ICI相关的甲状腺irAEs非单一疾病过程的表现,不同表型显示不同的发生率、发生机制及疾病相关因素,尚需更多的研究进展以进一步深入了解。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26):2534-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1603825.
- [2] Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, et al. Skeletal effects of levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: a TRUST randomized trial nested study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(1):dgz058. DOI:10.1210/clinem/dgz058.
- [3] Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: an ancillary study of a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(2):e2036645. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.
- [4] Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11):3466-3474. DOI:10.1210/jc.2011-1329.
- [5] Hirose K, Payumo AY, Cutie S, et al. Evidence for hormonal control of heart regenerative capacity during endothermy acquisition[J]. Science, 2019, 364(6436):184-188. DOI:10.1126/science.aar2038.

(收稿日期:2021-05-06)

(本文编辑:刘欣)