

(收稿日期:2014-05-19)

· 综述 ·

老年亚临床甲状腺功能减退症的诊治特点

孙敏纳 段宇

【摘要】 亚临床甲状腺功能减退症(甲减)是老年人群常见的疾病。诊断标准为血清促甲状腺激素(TSH)水平升高伴游离甲状腺素(FT_4)水平正常。TSH 正常值上限随年龄增长而升高,但临床上尚缺乏根据年龄调整的 TSH 正常值范围。老年亚临床甲减与老龄化症状极为相似,易于被忽视。持续性亚临床甲减可对老年人心血管、认知、肌肉骨骼等方面带来负面影响,而 TSH 小于 10 mIU/L 的轻度亚临床甲减可能与 75 岁以上老人长寿相关。老年亚临床甲减的治疗应该强调个体化,TSH 大于 10 mIU/L 或存在其他危险因素时,应给予左旋甲状腺素($L-T_4$)治疗。初始剂量推荐 25~75 $\mu\text{g}/\text{d}$,每 4~6 周根据 TSH 水平和临床表现调整剂量,至维持剂量后每 6~12 个月监测甲状腺功能。

【关键词】 亚临床甲状腺功能减退症;诊断;治疗;老年人群

Diagnosis and therapeutic characteristics of subclinical hypothyroidism in elderly people Sun Minne, Duan Yu. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Duan Yu, Email: duanyu@medmail.com.cn

【Abstract】 Subclinical hypothyroidism is a common disease among the elderly people. The diagnostic criteria is the abnormally high thyroid stimulating hormone (TSH) level accompanied by normal free T_4 (FT_4) level. It has been proved that the upper limit of normal TSH rises with age, therefore age-adjusted normal range of TSH values are needed which so far are not set up yet. The symptom of subclinical hypothyroidism is extremely similar to that of the aging and easily to be neglected. Persistent subclinical hypothyroidism could affect multiple systems such as cardiovascular system, cognitive function, bone and muscle mass in elder individuals, but mildly elevated TSH ($< 10 \text{ mIU/L}$) is associated with longevity for whose age were above 75 years old. Individualized treatment should be stressed for aged patients. Thyroxine replacement therapy is generally recommended when TSH is more than 10 mIU/L or there exists other risk factors. The recommended initial dose is 25-75 $\mu\text{g}/\text{d}$ and should be modified every 4 to 6 weeks according to TSH level and clinical manifestations. Thyroid function should be monitored every 6-12 months after maintenance dose is reached.

【Key words】 Subclinical hypothyroidism; Diagnosis; Treatment; Elderly population

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34; 411-414)

亚临床甲状腺功能减退症(亚甲减)是老年人群常见的内分泌代谢性疾病,在甲状腺功能(甲功)稳定、下丘脑-垂体-甲状腺轴正常且无新发或进展性危重躯体疾病情况下,以血清促甲状腺激素(TSH)水平升高伴游离甲状腺素(FT_4)正常为基本特征。研究发现,伴随年龄增长,甲状腺结构和功能出现一系列年龄相关性改变,包括甲状腺激素的合成/分泌、作用活性以及激素的代谢/清除均与其他人群有所不同,其原因与衰老息息相关^[1-6]。长期

以来,老年人群甲功问题备受争议,其中老年亚甲减的诊断特点、治疗切点以及甲功的控制目标尤受关注。

1 老年人群亚甲减的流行病学特征及病因分析

1.1 老年人群亚甲减的流行病学特点 以往文献报道亚甲减在各国普通人群中的患病率为 4%~10%^[1-5]。与一般人群相比,老年亚甲减患病率明显升高,依不同地区,不同种族而有所不同,约为 5%~15%,且与年龄呈正相关^[2-6]。此外,老年女性亚甲减患病率明显高于老年男性,在甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性的老年女性患者中该现象更为明显。Canaris 等^[2]研究显示,大于 74 岁的男性亚

甲减患病率为 16%, 同龄女性为 21%, 且多数患者为轻度亚甲减, TSH < 10 mIU/L 者占 75%, 其中, 甲状腺自身抗体阳性者占 50% ~ 80%。

随着年龄的增长, TSH 正常值上限也逐渐升高。美国国家健康与营养检验 (NHANES III) 的研究显示, TSH 分布曲线随年龄增长而向高水平方向偏移。在甲状腺自身抗体阴性的人群中, 20 ~ 29 岁人群 TSH 上限为 3.56 mIU/L, 而 60 ~ 69 岁为 4.33 mIU/L, 70 ~ 79 岁上升至 5.9 mIU/L, 大于 80 岁者则达 7.49 mIU/L^[3]。Bremner 等^[4] 研究进一步验证了这一观点, 在甲状腺自身抗体阴性的人群中, 小于 30 岁人群 TSH 上限为 3.54 mIU/L, 而 60 ~ 69 岁为 4.70 mIU/L, 大于 70 岁者则达 5.28 mIU/L。Surks 和 Boucai^[5] 的资料显示, 在无甲状腺疾病的人群中, TSH 超过 2.5 mIU/L 在 20 ~ 29 岁人群中仅占 10.6%, 而大于 80 岁人群升高至 40%, 其中约 14.5% TSH 超过 4.5 mIU/L。20 ~ 29 岁人群组有 97.5% TSH 集中在 3.56 mIU/L, 大于 80 岁组有 97.5% TSH 集中在 7.49 mIU/L。除此之外, NHANES III 研究还发现, 在一般健康人群中, 年轻人 TSH 上限为 4.0 mIU/L, 大于 80 岁人群上升至 9.36 mIU/L^[3]。甲状腺自身抗体阴性人群和一般健康人群 TSH 年龄相关分布曲线近乎重叠。因此, 健康老年人群相对较高的 TSH 水平可能并不提示其为亚甲减, 而是一种随年龄增长而发生的自然衰老现象。

1.2 老年人群亚甲减的常见病因 临床甲状腺功能减退症 (甲减) 患者甲状腺激素不适当替代是造成老年亚甲减最常见的病因, 约有 17.6% ~ 30% 的老年临床甲减患者由于甲状腺激素替代剂量不足而呈现亚甲减状态, 这部分患者也有可能归因于同时服用的其他药物干扰甲状腺素的吸收和代谢, 或者缺少有效监测而出现亚甲减^[7]。至于亚甲减的其他常见病因则和年轻人相似, 其中自身免疫性甲状腺炎 (如桥本甲状腺炎), 或甲状腺功能亢进症手术治疗, 或¹³¹I 同位素治疗破坏甲状腺仍占主要原因, 亦有患者因使用某些药物如胺碘酮、锂或干扰素等而导致亚甲减^[8]。

1.3 老年亚甲减的转归特点 与其他人群相比, 老年人群亚甲减发展为临床甲减与 TSH 密切相关, 其中 TSH ≥ 10 mIU/L 是进展为临床甲减的独立危险因素。英国 Whickham 前瞻性研究证实, 单纯甲状腺自身抗体阳性、单纯亚甲减、甲状腺自身抗体阳性合并亚甲减每年发展为临床甲减的发生率分别为

2%、3% 和 5%^[9]。此外, Somwaru 等^[10] 研究发现, 亚甲减的转归与年龄和性别无关。在 4 年的随访中发现, 在第 2 年观察期时, 持续处于亚甲减的发生率为 56%, TSH 在 4.5 ~ 6.9 mIU/L 的亚甲减患者, 相对于 TSH 在 7.0 ~ 9.9 mIU/L 及 TSH ≥ 10 mIU/L 者甲功恢复正常的可能性更大 (46%), 而后两组甲功恢复的可能性分别为 10% 和 7%。此外, TPOAb 阴性的亚甲减患者甲功恢复正常的可能性较大 (48%), 而 TPOAb 阳性患者恢复的可能性仅为 15%。在后续 4 年的随访中超过一半的老年亚甲减表现为持续状态, 其中 TSH 水平较低并且 TPOAb 阴性人群甲功恢复正常的比例较高^[10]。由此可见, TSH 水平和 TPOAb 的状态是老年亚甲减转归的重要影响因素。另有学者对 15 项观察研究进行荟萃分析发现, 相对年轻人群 (< 65 岁) 亚甲减与心血管疾病的患病率和死亡率均明显相关, 而在 80 岁以上人群中, TSH 轻度升高者 (TSH ≤ 10 mIU/L) 心血管疾病的风险反而降低^[11]。目前有学者认为, 对于年龄大于 75 岁人群而言, 轻度亚甲减有益于老年人的生存, 与长寿相关^[12]。

2 老年亚甲减的临床特点分析

2.1 对临床表现的影响 老年亚甲减缺少典型的临床症状和体征。一项研究对比老年人和年轻甲减患者的 4 个主要症状, 包括畏冷、增重、感觉异常和肌肉痉挛, 发现老年患者比年轻患者的症状更加少见^[10]。而老年甲减患者临床上最常见的特点是非特异性的疲劳和虚弱, 且上述症状常被一系列老龄化特征所掩盖, 因此给临床诊断和鉴别诊断带来一定困难。

2.2 对心血管系统的影响 现有研究显示, 亚甲减主要以左室舒张功能受损为主, 表现为心肌松弛延缓和心室充盈受损。此外, 亚甲减患者还存在心脏收缩功能受损。心血管健康研究 (CHS) 调查了 3 000 例 65 岁以上的老年亚甲减患者, 结果显示, TSH > 10 mIU/L 时心力衰竭的危险性亦随之上升^[13]。Mcquade 等^[14] 研究显示, 亚甲减与心血管危险因素的高发生率有密切关系, 但是其影响对 65 岁以上老年人而言不足以增加心血管疾病的死亡率或者全因死亡率, 同时也没有充分的证据表明治疗老年亚甲减可以降低心血管疾病的死亡率或者全因死亡率。

2.3 对血脂的影响 亚甲减对血脂的影响可能与 TSH 水平及年龄相关。一些前瞻性研究表明, 即使是轻度升高的 TSH (TSH < 10 mIU/L), 也可引起动

脉粥样硬化脂质形成和颈动脉内膜厚度的增加。Geng 等^[15]针对绝经后女性的研究表明 TSH 水平与总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、氧化型低密度脂蛋白相关,轻度升高的 TSH 会引起致动脉粥样硬化脂质的升高。Surks 等^[16]认为当血清 TSH > 10 mIU/L 时,其与总胆固醇、LDL-C 的升高有较好的相关性。亚甲减患者 LDL-C 水平平均升高 20%。血清 TSH > 6 mIU/L 时, TSH 每上升 1 mIU/L, 女性总胆固醇上升 0.09 mmol/L, 男性则上升 0.16 mmol/L, 荟萃分析提示, 对于基线总胆固醇 (>240 mg/dL) 较高的亚甲减患者应用左旋甲状腺素 (L-T₄) 治疗获益更大。Adrees 等^[17]研究显示在 L-T₄ 替代治疗后, 颈动脉直径较基线增加了 7.1%, 颈动脉内膜中层厚度平均降低了 13%。肱动脉直径较基线增加 12.5%, 在内皮依赖性舒张的基础上, 肱动脉直径较基线增加了 17.5%。虽然亚甲减与血脂可能存在一定的相关性, 但是这些前瞻性研究都存在对控制潜在影响因素的局限性, 老年亚甲减对血脂的影响有待进一步研究^[18]。

2.4 对认知的影响 目前认为亚甲减是老年人认知功能下降的危险因素。虽然伴随年龄增加, 老年人的认知功能均有所下降, 但是老年亚甲减患者相对于甲功正常的老年人来说症状更为明显。通过评价简易智力状态检查量表及韦氏记忆量表测试在图片回忆、联想学习、触摸、理解记忆及背数测试方面的结果, 提示老年亚甲减患者存在一定程度的认知功能障碍, 主要表现在记忆力、注意力等方面, 但在长时性记忆和选择性注意方面表现不明显。另有研究通过对老年人巴氏指数和工具性日常生活活动的评估, 发现亚甲减对老年人日常生活活动能力没有影响^[19]。有资料显示使用 L-T₄ 治疗对情绪、认知和其他客观的脑功能有益, 在一定时间内各项指标均有明显改善^[20]。

2.5 对运动系统的影响 亚甲减可影响老年人的神经肌肉系统。Moon 等^[21]研究表明, 老年亚甲减患者与甲功正常老年人的肌肉质量相似, 但亚甲减的老年人伸膝和屈膝肌的强度及肌肉的横截面积明显低于甲功正常老年人。对于骨代谢方面, 目前尚没有确切的研究表明亚甲减可增加骨盆骨折的风险, 使用 L-T₄ 预防与治疗骨盆骨折并没有取得预期的效果, 亚甲减对骨折的影响需要大样本实验进一步证明。

3 老年亚甲减的治疗切点和控制目标

3.1 治疗切点 老年亚甲减给予单一药物 L-T₄ 治

疗即可。应根据 TSH 水平、年龄、危险因素等进行分层治疗。美国甲状腺协会和美国临床内分泌专家协会 (AACE) 建议 TSH 在 2.5 ~ 4.5 mIU/L 的老年患者无需治疗。TSH 在 4.5 ~ 10 mIU/L, 年龄 70 岁以上的老年患者需随访观察。年龄小于 70 岁的患者若不存在任何危险因素, 则应随访观察, 若存在甲减症状、TPOAb 阳性、心血管疾病、心力衰竭等危险因素, 应给予 L-T₄ 治疗。当 TSH 大于 10 mIU/L 时, 心力衰竭和心血管死亡事件危险度增加, 需要给予 L-T₄ 治疗^[1]。对于医源性亚甲减 (如甲状腺切除手术、¹³¹I 治疗后发生的亚甲减), 为防止其进一步发展为临床甲减, 不考虑年龄因素, TSH 水平临界性升高就应该开始进行 L-T₄ 替代治疗。对于 85 岁以上老年人, 鉴于轻度亚甲减可降低其心血管方面的风险, 当 TSH 在 4.5 ~ 10 mIU/L 时, 可以不考虑治疗。

3.2 控制目标 老年亚甲减的治疗应该强调个体化, 将各种危险因素 (如心血管状态、血脂状况、全身状况等) 考虑在内。对于老年亚甲减患者, 推荐 L-T₄ 的初始剂量 25 ~ 75 μg/d, 对于高龄者, 初始剂量可以减至 12.5 μg/d, 并需要定期复查 TSH, 每 4 ~ 6 周根据 TSH 水平和临床表现调整 L-T₄ 剂量。对于年龄在 60 ~ 70 岁的老年人, 治疗目标是将 TSH 控制在 0.4 ~ 4.5 mIU/L, 对于年龄 > 70 岁的老年人, 治疗目标为 4 ~ 6 mIU/L。而对 TSH 在 4.5 ~ 10 mIU/L 且年龄 > 85 岁的老年人不考虑治疗^[1]。一旦开始足量的替代治疗, 在 6 ~ 12 个月之间需定期随访并监测 TSH 水平, 频繁的监测有利于确保及监督患者治疗的依从性。L-T₄ 的每日剂量应固定不变, 一旦发现遗漏, 应在当天或随后的几天补足剂量。对于那些依从性较差的患者, 应保证每周的剂量以便确保相似的临床安全性、有效性及可接受的 TSH 水平。

3.3 避免过度治疗 在亚甲减的治疗过程中, 甲状腺激素替代治疗仅使部分患者保持正常的甲功, 尚有部分患者可能会因为治疗过度而形成医源性亚临床甲状腺功能亢进症。甲状腺素的过度替代治疗会使骨折发生率和心血管系统的死亡率增加。其中最常见的不良反应是医源性甲状腺功能亢进症及相关的骨质疏松和房颤等。目前尚没有确切证据表明 L-T₄ 过度治疗的患者骨折的风险增加^[22]。即便绝经后女性 TSH 受抑制可能引起骨质丢失的患者也可接受 L-T₄ 治疗。但是, 长期使用 L-T₄ 过度治疗的绝经后女性需要考虑采用雌激素替代治疗, 若出现骨质疏松的临床表现, 可予口服钙剂、骨化三醇、

鲑降钙素等治疗。英国一项研究发现,年轻患者进行长期L-T₄抑制治疗没有心脏不良反应发生(在发病率、死亡率、生活质量、心血管疾病的发生方面没有差别)。但是,患有严重心脏疾病的患者进行L-T₄治疗时要从小剂量开始并缓慢增加剂量,以避免增加心血管事件风险^[23]。

随着人口老龄化问题的加重以及实验室检查的不断改进和发展,老年亚甲减的诊断率越来越高。但是目前仍缺乏年龄相关性的大规模临床数据,尤其对于伴发其他全身疾病如冠心病、高脂血症、代谢性骨病等的老年患者更是缺乏相关资料,一系列老年亚甲减的相关问题亟待解决。

参 考 文 献

- [1] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2012, 22(12): 1200-1235.
- [2] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(4): 526-534.
- [3] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 489-499.
- [4] Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(5): 1554-1562.
- [5] Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 496-502.
- [6] Asvold BO, Vatten LJ, Bjørø T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(5): 613-620.
- [7] Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, et al. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1342-1345.
- [8] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(1): 76-131.
- [9] Nabhan F, Porter K, Kloos RT. Predicting hypothyroidism from the Whickham Survey [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3): 478.
- [10] Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 1962-1969.
- [11] Mooradian AD. Subclinical hypothyroidism in the elderly: to treat or not to treat[J]. *Am J Ther*, 2011, 18(6): 477-486.
- [12] Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1251-1254.
- [13] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. *JAMA*, 2010, 304(12): 1365-1374.
- [14] McQuade C, Skugor M, Brennan DM, et al. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study [J]. *Thyroid*, 2011, 21(8): 837-843.
- [15] Geng H, Zhang X, Wang C, et al. Even mildly elevated TSH is associated with an atherogenic lipid profile in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism [J]. *Endocr Res*, 2014, [Epub ahead of print].
- [16] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management [J]. *JAMA*, 2004, 291(2): 228-238.
- [17] Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, et al. Effects of 18 months of L-T₄ replacement in women with subclinical hypothyroidism[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71(2): 298-303.
- [18] Liu XL, He S, Zhang SF, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20(20): 1432-1441.
- [19] Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly [J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 208-214.
- [20] Correia N, Mullally S, Cooke G, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 3789-3797.
- [21] Moon MK, Lee YJ, Choi SH, et al. Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(8): 1176-1181.
- [22] Schneider R, Schneider M, Reiners C, et al. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 3926-3934.
- [23] Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(10): 811-817.

(收稿日期:2014-06-20)