

## · 综述 ·

## 精准分层、合理干预：从《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)》探讨老年亚临床甲减的合理诊治

孙宇<sup>1</sup> 王艳<sup>2</sup> 徐书杭<sup>3</sup> 刘超<sup>3</sup>

<sup>1</sup>徐州医科大学附属宿迁医院内分泌科, 宿迁 223800; <sup>2</sup>徐州医科大学附属宿迁医院老年医学科, 宿迁 223800; <sup>3</sup>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, 南京 210028

通信作者: 徐书杭, Email: shuhangxu@163.com; Email: 刘超, liuchao@nfm.cn.com

**【摘要】** 亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是老年人常见疾病之一。促甲状腺激素(TSH)的正常切点受年龄、碘营养状况等多种因素影响, 显著影响了老年 SCH 的诊断和治疗。心血管疾病是老年 SCH 的主要终点事件, 应根据 TSH 水平、年龄和心血管疾病及其危险因素指导老年 SCH 的干预。对于老年 SCH 患者是否需要左甲状腺素替代治疗, 尤其是 TSH 在 10~20 mU/L 的这部分群体, 替代治疗能否获益, 尚需前瞻性的干预研究进行证实。

**【关键词】** 老年人; 亚临床功能减退症; 心血管疾病; 甲状腺激素替代治疗

**基金项目:** 2020 年江苏省重点研发计划(BE2020726); 2021 年江苏省老年健康科研项目(LK2021059)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220104-01002

**Consensus and controversies of the diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism in the elderly**

Sun Yu<sup>1</sup>, Wang Yan<sup>2</sup>, Xu Shuhang<sup>3</sup>, Liu Chao<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, the Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian 223800, China; <sup>2</sup>Department of Geriatrics, the Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian 223800, China; <sup>3</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integration Traditional Chinese and Western Medicine Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com; Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

**【Abstract】** Subclinical hypothyroidism (SCH) is one of the common diseases in the elderly. The normal cut-off point for thyroid stimulating hormone (TSH) is influenced by a variety of factors, including age and iodine nutritional status, which significantly affects the diagnosis and treatment of SCH in the elderly. Cardiovascular disease is the major endpoint event of SCH in the elderly, and interventions for SCH in the elderly should be guided by TSH levels, age, and cardiovascular disease and its risk factors. Prospective intervention studies are needed to confirm the need for levothyroxin replacement therapy in elderly SCH patients, especially in this group with TSH in the range of 10-20 mU/L, and whether replacement therapy can be beneficial.

**【Keywords】** Elderly; Subclinical hypothyroidism; Cardiovascular disease; Thyroid hormone replacement therapy

**Fund program:** Jiangsu Provincial Key Research and Development Program (BE2020726); Jiangsu Provincial Senile Health Scientific Research Project (LK2021059)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220104-01002

我国已进入快速老龄化社会, 老年人群的疾病谱与总体人群有明显差异, 深入研究老年人群疾病谱的流行病学特征, 对更好地制定老年人群健康防治策略具有重大意义。我国超过 50% 的老年人存

在甲状腺疾病, 其中亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是老年人群中最常见的甲状腺疾病之一。SCH 是指促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)超过正常参考值范围

上限,而游离甲状腺素(free thyroxine,  $FT_4$ )未见异常的一种甲状腺疾病。在老年人群中,与增龄相关的下丘脑-垂体-甲状腺轴生理功能的自然变化,使得老年人群甲状腺功能与普通成人相比有显著不同<sup>[1]</sup>。SCH 与心血管疾病(cardiovascular disease; CVD)关系密切,但老年 SCH 与 CVD 的相关性仍无明确的结论;老年 SCH 患者能否从左甲状腺素(levothyroxin,  $L-T_4$ )替代治疗中获益依然存在诸多争议。2021 年 5 月,中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢病学组、中华医学会内分泌学分会甲状腺学组联合发布了《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)》(简称中国共识)<sup>[2]</sup>,基于循证医学对老年甲状腺疾病进行了系统讨论,并给予了相应的诊疗推荐。本文将从关注 CVD 的角度出发,在共识解读的基础上,结合自身研究和临床工作实践,探讨老年人群 TSH 的生理改变、SCH 的诊断切点、SCH 与 CVD 的风险及启动  $L-T_4$  治疗的 TSH 界值与获益,为老年人群 SCH 的精准化诊疗提供科学指导。

## 1 老年 TSH 的生理变化和 SCH 的诊断

许多研究表明,随着年龄增长,健康老年人群下丘脑-垂体-甲状腺轴出现适应性改变。笔者于 2007 年在江苏地区开展的人群调查显示,如基于 TSH 的实验室参考值范围进行诊断, SCH 患病率随着年龄增长显著升高,60 岁以上人群 SCH 的患病率达到 8.69%<sup>[3]</sup>。其他同类型研究也支持这一结论,如按 TSH 实验室参考值范围进行诊断, SCH 患病率随着年龄的增长呈逐渐升高趋势,患病率最高可达 20%左右<sup>[4]</sup>。老年人的血清 TSH 升高可能是由于 TSH 生物活性降低或甲状腺对 TSH 的反应性降低所致,是一种生理适应现象。构建老年人群甲状腺功能特异性参考值范围,有助于精确评估老年人甲状腺功能,更加真实反映老年人群 SCH 的患病特点。

老年人群 SCH 的诊断主要基于实验室界定的 TSH 诊断切点。Zhai 等<sup>[5]</sup>开展了一项横断面研究,建立了我国碘充足地区人群 TSH 参考值范围,其中大于 65 岁人群为 0.75~8.86 mU/L,按照该切点,老年 SCH 的患病率仅为 3.3%,远低于实验室界定 TSH 诊断切点的患病率(19.87%),这提示构建并采用年龄特异的参考范围,可显著减少老年人群 SCH 的过度诊断。Vadiveloo 等<sup>[6]</sup>建立了苏格兰无甲状腺疾病人群的正常 TSH 参考值范围,结果发

现,随着年龄的增加, TSH 中位数和上限也逐步升高,而下限则无明显变化,使用年龄特异性 TSH 参考值范围亦减少了 SCH 的过度诊断。与之相反, Van de ven 等<sup>[7]</sup>分析荷兰老年人群 TSH 的变化趋势后发现,在碘充足地区 TSH 并不随年龄增加而升高,且在曾轻度缺碘的地区 TSH 反而和年龄呈负相关。这说明,除了年龄之外,碘营养状况也是影响 TSH 的重要因素,临床需综合考虑增龄与碘营养状况对老年人群 TSH 的影响。

2019 年,法国内分泌学会(SFE)发布了《老年人甲状腺功能异常管理的共识声明》(简称 SFE 共识),首次针对老年群体的甲状腺异常做出系统阐述<sup>[8]</sup>。该共识建议,对于老年人群,若无条件建立 TSH 特异性参考值范围,其参考值的下限一般为 0.4 mU/L,该阈值相对不受年龄因素影响;上限则随年龄增长而增长,60 岁以上老年人可以年龄/10 作为参考值上限,如 70 岁时  $TSH \leq 7$  mU/L,80 岁时  $TSH \leq 8$  mU/L。由于目前国内此类研究证据尚不充分,无法对老年人群 TSH 的正常参考值形成统一共识,中国共识在老年 SCH 诊断切点方面并未给予专门的说明和推荐。总体而言,在碘充足地区,随着年龄的增加, TSH 呈生理性升高,老年人群应考虑建立特异性的 TSH 参考值范围,以合理诊治 SCH。

## 2 老年 SCH 的靶器官损害

### 2.1 心血管系统

SCH 可能导致多系统损害, TSH 升高可促进心肌收缩或舒张功能障碍、内皮功能紊乱和脂质代谢异常,这可能导致 CVD 的发生、发展,已有基础和临床研究提示 SCH 与 CVD 呈正相关<sup>[9-10]</sup>,然而,老年 SCH 与 CVD 的相关性目前仍无可靠、一致的结论。

对于老年 SCH 和 CVD 风险的相关性,由于样本量的不同和设计的异质性,不同的研究得出的结论亦不尽相同,增龄和 TSH 水平是 CVD 发生、发展的主要影响因素。在一项回顾性研究中, Hak 等<sup>[11]</sup>随机抽取 1 149 名老年女性,平均年龄 69 岁,发现在校正了体重指数、血压、抽烟和年龄等 CVD 危险因素后, SCH 仍为动脉粥样硬化和心肌梗死的危险因素。Silva 等<sup>[12]</sup>分别纳入一组 SCH 和无甲状腺疾病患者,评估不同组别发生 CVD 的风险,结果显示,在全年龄段两组人群无明显差异,但亚组分析显示,在年龄大于 55 岁的人群中, SCH 和 CVD 呈正相关。另外一项平均随访时间为 11.2 年的队列研究

中,入组患者的平均年龄为 46.5 岁,研究者未能发现 TSH 和 CVD 具有相关性<sup>[13]</sup>,提示增龄可能是 SCH 患者发生 CVD 的危险因素。Rodondi 等<sup>[14]</sup>对来自 11 个前瞻性队列研究的 55 287 名参与者进行荟萃分析,评估了心血管结局,发现血清 TSH 浓度  $\geq 10.0$  mU/L 的 SCH 患者发生 CVD 的风险显著增加,在校正了年龄和传统心血管危险因素后,结果仍没有改变,提示高水平 TSH 可促进 CVD 发生、发展。

**2.2 认知功能** 一项荟萃分析显示,SCH 与 75 岁以下患者的认知障碍相关,但在 75 岁以上的患者中没有相关性<sup>[15]</sup>。在另一项纳入了 7 项前瞻性研究的荟萃分析中,入组人群为 65 岁以上 SCH 患者,同样未能显示 SCH 与痴呆或认知能力下降之间的任何联系<sup>[16]</sup>。因此,现有的研究证据不能证实 SCH 可能导致老年患者认知功能下降,这也可能与老年 SCH 的诊断切点有关,未来尚需要纳入不同诊断切点下的老年 SCH 队列,以进一步明确老年 SCH 与认知功能的相关性。

**2.3 骨量流失与骨折** 一项荟萃分析纳入了 70 298 例患者,其中 4 092 例患有 SCH,结果显示 SCH 与骨折风险无显著相关性<sup>[17]</sup>。在另一项荟萃分析中,5 458 位参与者中有 451 例 SCH 患者,结果显示 SCH 与骨密度变化无相关性<sup>[18]</sup>。

对于老年 SCH 患者来说,目前尚无可靠的证据能够明确 SCH 可导致认知功能下降以及骨量流失或骨折。对于心血管系统,已有较多的研究证实 SCH 增加 CVD 风险,增龄与 TSH 水平是主要影响因素。中国共识根据 TSH 是否  $\geq 10$  mU/L 把 SCH 分为轻度和重度两类,指出重度 SCH 发生 CVD 风险升高。这样的分类具有良好的临床操作性,也更符合临床实际应用,但该切点尚需要高质量的临床研究证据支持,同时应对老年 SCH 患者合并的 CVD 危险因素进行分层,以更好地指导临床实践。

### 3 老年 SCH 患者的替代治疗与心血管获益

老年 SCH 患者是否需要 L-T<sub>4</sub> 替代治疗一直存在诸多争议。甲状腺激素替代治疗 SCH 试验 (TRUST 研究) 是迄今为止规模最大的关于老年 SCH 患者 L-T<sub>4</sub> 替代治疗能否获益的随机对照研究,该研究入组了 737 例 65 岁以上的 SCH 患者,在 1 年的随访期后,替代治疗组与安慰剂组相比,未能观察到 L-T<sub>4</sub> 替代治疗对老年 SCH 患者的明显获益<sup>[19]</sup>。

由于样本量的限制,TRUST 研究的主要观察指标并不包括 CVD,Jabbar 等<sup>[20]</sup>观察了 SCH 合并急性心肌梗死患者进行替代治疗对左心室射血分数的影响,发现经过 1 年的随访后,L-T<sub>4</sub> 替代治疗未能明显改善左心室射血分数。Gencer 等<sup>[21]</sup>入组了 185 例无基础心脏病史的轻度 SCH 患者,平均年龄 74.1 岁,亦未发现替代治疗能够明显改善患者心脏收缩功能和舒张功能。一项直接以 CVD 为观察终点的真实世界队列研究同样未能观察到替代治疗的 CVD 获益<sup>[22]</sup>。

综上,在 SCH 与 CVD 的观察性研究中,部分老年 SCH 患者,尤其是 TSH  $\geq 10$  mU/L 者,已被证实与 CVD 有明确相关性,该部分人群可能通过替代治疗降低 CVD 风险而获益,但该部分人群尚未被精确定义。在干预性研究中,一些小样本的随机对照试验以左心室射血分数为观察指标,未发现 L-T<sub>4</sub> 替代治疗的阳性结果。部分学者基于 TRUST 研究人群,开展了巢式病例对照研究,仍未能发现 L-T<sub>4</sub> 替代治疗的心血管获益,但 SCH 诊断基于 TSH 的实验室标准,该研究入组患者的 TSH 中位数仅为 5.761 mU/L,可能纳入了部分非 SCH 老年人群入组,从而造成入组人群的选择偏倚。甲状腺激素替代治疗能否对老年 SCH 患者产生心血管获益,需要在老年人群 TSH 诊断切点下入组老年 SCH 患者,以心血管结局为主要终点的随机对照试验来明确。

基于现有研究,中国共识建议,老年 SCH 应基于 TSH 升高的程度、患者的年龄和预期寿命、潜在的相关危险因素和合并疾病进行个体化 L-T<sub>4</sub> 替代治疗。对于 80 岁以上高龄老年 SCH 患者缺乏 L-T<sub>4</sub> 治疗获益的证据,不建议行常规 L-T<sub>4</sub> 替代治疗,建议随访观察,每 6 个月监测 1 次甲状腺功能。对于 70~80 岁老年 SCH 患者,如果 TSH  $\geq 10$  mU/L,伴有甲状腺功能减退症状、CVD 危险因素考虑给予 L-T<sub>4</sub> 治疗;如果 TSH  $< 10$  mU/L,建议随访观察,每 6 个月监测 1 次甲状腺功能。对于 60~70 岁的老年 SCH 患者,如果 TSH  $\geq 10$  mU/L,建议 L-T<sub>4</sub> 治疗;如果 TSH  $< 10$  mU/L,同时伴有甲状腺功能减退症状、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 阳性、CVD 危险因素者,考虑 L-T<sub>4</sub> 治疗,每 6 个月监测 1 次甲状腺功能。

### 4 总结与展望

老年 SCH 的 TSH 诊断切点、发生 CVD 的预测切点、L-T<sub>4</sub> 替代治疗的干预切点目前尚未形成一致



的标准,其诊断切点受年龄、种族、碘营养状况、药物和基础疾病等多种因素影响,目前尚未建立统一的老年 SCH 诊断标准。根据不同年龄分层以及碘营养状况建立老年人群特异性参考值范围以指导老年 SCH 的精准诊疗是未来重要的研究方向。CVD 是老年 SCH 的主要终点事件,应根据 TSH 水平和相关危险因素进行精确分层,同时也需要探索新型生物学标志物或临床预测模型精准预测发生 CVD 的风险。对于老年 SCH 患者是否需要进行 L-T<sub>4</sub> 替代治疗,尤其是 TSH 为 10~20 mU/L 的这部分群体,替代治疗能否获益,获益能否大于潜在不良反应?尚需要更大规模的前瞻性干预研究来明确。总之,老年 SCH 患病率高、进展隐匿,合并干扰因素较多,临床上进行规范的处理仍有较多不足之处,未来期待更多高质量的研究证据来指导老年 SCH 的规范化诊疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review[J]. JAMA, 2019, 322(2): 153-160. DOI: 10. 1001/jama. 2019. 9052.
- [2] 中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢病学组, 中华医学会内分泌学会甲状腺学组. 中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 529-549. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 05. 001.
- [3] 段宇, 刘超, 冯尚勇, 等. 江苏地区甲状腺功能减退症流行现状调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(3): 275-277. DOI: 10. 3321/j. issn: 1000-6699. 2008. 03. 011.
- [4] Hennessey JV, Espallat R. Subclinical hypothyroidism: a historical view and shifting prevalence[J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(7): 771-782. DOI: 10. 1111/ijcp. 12619.
- [5] Zhai X, Zhang L, Chen L, et al. An age-specific serum thyrotropin reference range for the diagnosis of thyroid diseases in older adults: a cross-sectional survey in china[J]. Thyroid, 2018, 28(12): 1571-1579. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0715.
- [6] Vadeloo T, Donnan PT, Murphy MJ, et al. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology, audit, and research study (TEARS)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(3): 1147-1153. DOI: 10. 1210/jc. 2012-3191.
- [7] Van de ven AC, Netea-Maier RT, Smit JW, et al. Thyrotropin versus age relation as an indicator of historical iodine intake[J]. Thyroid, 2015, 25(6): 629-634. DOI: 10. 1089/thy. 2014. 0574.
- [8] Goichot B, Raverot V, Klein M, et al. Management of thyroid dysfunctions in the elderly. French Endocrine Society consensus statement 2019. Long version[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2020, 81(2-3): 89-100. DOI: 10. 1016/j. ando. 2020. 04. 010.
- [9] Yang C, Lu M, Chen W, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques[J]. J Exp Med, 2019, 216(5): 1182-1198. DOI: 10. 1084/jem. 20181473.
- [10] Inoue K, Ritz B, Brent GA, et al. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(2): e1920745. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2019. 20745.
- [11] Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(4): 270-278. DOI: 10. 7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
- [12] Silva N, Santos O, Morais F, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(3): 327-334. DOI: 10. 1530/EJE-14-0031.
- [13] Tohidi M, Derakhshan A, Akbarpour S, et al. Thyroid dysfunction states and incident cardiovascular events: the tehran thyroid study[J]. Horm Metab Res, 2018, 50(1): 37-43. DOI: 10. 1055/s-0043-121031.
- [14] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. JAMA, 2010, 304(12): 1365-1374. DOI: 10. 1001/jama. 2010. 1361.
- [15] Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(11): 4240-4248. DOI: 10. 1210/jc. 2015-2046.
- [16] Rieben C, Segna D, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12): 4945-4954. DOI: 10. 1210/jc. 2016-2129.
- [17] Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis[J]. JAMA, 2015, 313(20): 2055-2065. DOI: 10. 1001/jama. 2015. 5161.
- [18] Segna D, Bauer DC, Feller M, et al. Association between subclinical thyroid dysfunction and change in bone mineral density in prospective cohorts[J]. J Intern Med, 2018, 283(9): 56-72. DOI: 10. 1111/joim. 12688.
- [19] 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.
- [20] Jabbar A, Ingole L, Junejo S, et al. Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 324(3): 249-258. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 9389.
- [21] Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, et al. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial[J]. Am J Med, 2020, 133(7): 848-856. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2020. 01. 018.
- [22] Andersen MN, Olsen AS, Madsen JC, et al. Long-term outcome in levothyroxine treated patients with subclinical hypothyroidism and concomitant heart disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4170-4177. DOI: 10. 1210/jc. 2016-2226.

(收稿日期: 2022-01-04)