

· 甲状腺疾病专栏 ·

甲状腺功能减退症的诊治

巴建明

(解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

【摘要】甲状腺功能减退症(甲减)是由多种原因引起的甲状腺激素合成、分泌或生物效应不足所致的一种全身代谢减低综合征。原发性甲减是最常见的类型,主要由自身免疫性甲状腺炎如桥本病所致,其他原因包括由于中枢促甲状腺激素释放激素(TRH)或促甲状腺激素(TSH)不足、甲状腺手术或放射性碘治疗导致的甲减。甲状腺激素的测定,包括TSH和游离甲状腺素(FT_4)等,是甲减诊断的主要手段。甲减的诊断可分为临床(TSH高, FT_4 低)或亚临床甲减(TSH高, FT_4 正常)。甲减治疗的目的是纠正甲状腺功能不足,减轻症状,避免进展至粘液性水肿。甲减通常采用合成的左甲状腺素治疗。尽管典型甲减的诊断、治疗在临床上较为简单,但有相当部分患者治疗并未达到最优化,即使甲状腺功能指标正常仍感觉生活质量较差。本文简述了甲减的病因、分类、诊断和治疗。对部分患者治疗效果不佳的可能原因及优化措施亦进行了讨论。

【关键词】甲状腺功能减退症;促甲状腺激素;左甲状腺素

【中图分类号】 R581.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00025

Diagnosis and management of hypothyroidism

BA Jianming

(Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Hypothyroidism is a systemic metabolic disorder resulting from inadequate production of thyroid hormone (TH) or inadequate action of TH to target tissues. Primary hypothyroidism, as the principal type, is mainly caused by Hashimoto's thyroiditis, while, other causes include central deficiency of thyrotropin-releasing hormone or thyroid-stimulating hormone (TSH), or the outcome after the thyroid surgery or radioiodine therapy for hyperthyroidism. It is difficult to diagnose thyroid diseases based only on symptoms, but manifestation of these symptoms could be an indicator for thyroid function evaluation. Evaluations of TSH and free thyroxine (FT_4) is used to diagnose overt hypothyroidism (high TSH with low FT_4 levels) and subclinical hypothyroidism (high TSH with normal FT_4 levels). The goal to treat hypothyroidism is to relieve symptoms and avoid progression to myxedema. Hypothyroidism is usually treated with synthetic levothyroxine. Although the diagnosis and treatment of hypothyroidism is often considered simple, there are large numbers of people with hypothyroidism who are suboptimally treated. Even in those people with biochemically euthyroid on levothyroxine replacement, there is a significant proportion who report poorer quality of life. This review summarized etiology and types of hypothyroidism, including subclinical disease, and diagnosis and current treatment for hypothyroidism. The reasons for suboptimal treatment and potential solutions were also discussed.

【Key words】 hypothyroidism; thyroid-stimulating hormone; levothyroxine

甲状腺功能减退症(简称甲减),是由多种原因引起的甲状腺激素合成、分泌或生物效应不足所致的一种全身代谢减低综合征^[1]。其病理特征是粘多糖等在组织和皮肤中堆积,严重者表现为粘液性水肿。甲减的患病率依研究人群的不同而不同,普通人群的患病率约为0.8%~1.0%,女性及老年人较多见。在美国,人群临床甲减的患病率约0.3%,亚临

床甲减的患病率约4.3%^[2,3]。

1 分类

1.1 根据病变发生的部位分类

1.1.1 原发性甲减 由甲状腺腺体本身病变引起的甲减称为原发性甲减,占全部甲减的95%以上。成人原发性甲减的最常见原因是甲状腺的自身免疫损

伤(桥本病)、甲状腺手术和甲亢¹³¹I治疗所致^[4]。

1.1.2 中枢性甲减 各种原因引起的垂体或下丘脑功能低下致促甲状腺素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)或促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)缺乏所致的甲减^[5]。多见于垂体外照射、垂体大腺瘤、颅咽管瘤及其他鞍区肿瘤术前或术后。

1.1.3 甲状腺激素外周作用障碍所致的甲减 主要原因为周围组织甲状腺激素受体减少或有缺陷、循环中有甲状腺激素抗体或外周甲状腺素(T₄)向三碘甲腺原氨酸(T₃)转化减少等。

1.2 根据病变的原因分类

可分为药物性甲减、手术后或¹³¹I治疗后甲减、特发性甲减及垂体瘤术后甲减(垂体功能低下)等。

1.3 根据甲状腺功能减低的程度分类

可分为临床甲减和亚临床甲减,亚临床甲减是指血清游离T₄(FT₄)正常,而TSH升高^[6]。

2 病因

发生于胎儿或新生儿的甲状腺功能减退症称为呆小症,又称克汀病,可表现为智力低下和发育迟缓。成人原发性甲减占成人甲减的95%以上。主要病因为自身免疫性甲状腺损伤,如桥本甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎、产后甲状腺炎等。其他原因包括手术及放射性碘治疗导致的甲状腺破坏、碘过量及应用抗甲状腺药物等。

3 临床表现

甲减起病隐匿,病程较长,很多患者缺乏特异性症状和体征,主要表现以代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主。由于甲状腺激素缺乏可影响全身各个系统,因此甲减时全身各系统均有改变。甲状腺本身可以萎缩或肿大。

一般表现:临床甲减患者多有易疲劳、怕冷、体质量增加、记忆力减退、反应迟钝及嗜睡等。查体可见表情淡漠、面色苍白,皮肤干燥、粗糙及声音嘶哑等表现。

皮肤:皮肤干燥,真皮粘多糖浸润,体液储留。重者可出现粘液性水肿。部分由桥本甲状腺炎引起的甲减可合并皮肤色素脱失,即白癜风,构成多内分泌性自身免疫综合征。

消化系统:尽管甲减患者食欲较差,由于机体代谢减低及体液潴留,体重多有轻度增加。味觉差,胃粘膜萎缩,胃酸分泌减少。1/3患者胃壁细胞抗体

阳性,恶性贫血约占10%。胃肠蠕动减弱,导致便秘,严重者可出现麻痹性肠梗阻。

心血管系统:窦性心动过缓,心肌收缩力下降,心输出量下降,活动耐量减低^[7]。重者可出现心力衰竭、心包积液。

呼吸系统:低通气,严重者可出现胸腔积液及梗阻性睡眠呼吸暂停。

血液系统:患者可出现正细胞、正色素性贫血,血球压积下降^[8]。少数情况下由于维生素B₁₂缺乏可能出现大细胞性贫血。

神经系统:由于甲状腺激素对胎儿的神经系统发育至关重要,胎儿期及出生后早期甲状腺激素不足会引起神经系统发育受损,如未能及时纠正可出现不可逆的改变。成人甲减患者多无严重的神经系统异常,严重者可出现表情淡漠、腱反射迟钝、反射时延长^[9]。

生殖系统:青少年甲减患者可出现青春期启动延迟,成年患者可有生育力、性欲下降。妇女月经紊乱或月经量多。妊娠并发症如自发性流产及早产增加。

其他表现:各种中间代谢低下,酶清除减少,部分患者胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、肌酸激酶(creatine phosphate kinase, CPK)等浓度增高^[10],甲状腺激素替代治疗后上述指标多可恢复。如合并糖尿病,则糖尿病病情相对减轻,胰岛素和口服降糖药用量减少。

4 实验室检查

一般检查:血常规可见轻度贫血,胆固醇、甘油三酯、尿酸、CPK水平可有不同程度的升高。

甲状腺功能检查:原发性甲减患者T₃、T₄降低,TSH水平升高。亚临床甲减患者仅有TSH增高、T₄和FT₄正常。亚临床甲减患者TSH多在4~15mU/L之间。中枢(垂体)性甲减患者FT₄降低,TSH水平低下或在正常范围。

甲状腺球蛋白抗体(antibodies to thyroglobulin, TgAb)和甲状腺过氧化酶抗体(thyroid peroxidase, TPOAb)是确定原发甲减病因的重要指标,在桥本甲状腺炎中甲状腺自身抗体明显升高。

TRH兴奋试验:对鉴别原发性甲减与垂体性甲减有意义。原发性甲减患者TRH兴奋后TSH进一步升高,而垂体性甲减TSH反应低下。

甲状腺摄碘率(radioactive iodine uptake, RAIU)测定:甲减时甲状腺摄碘率明显低于正常,通常为低平曲线,但RAIU受食物中碘摄入影响较大,高碘

饮食可使RAIU降低。而且,在甲状腺激素合成缺陷而非甲状腺组织破坏导致的甲减患者中,RAIU可正常甚至升高。因此RAIU对甲减诊断意义不大。

5 临床诊断

根据临床表现和体征,典型病例诊断不难。但早期不典型病例常易误诊为贫血、特发性水肿、慢性肾炎等,此时应检查甲状腺功能。亚临床甲减临床上并无特殊表现^[6],经常在常规查体及因为其他疾病进行甲状腺功能检查时被发现而诊断。严重甲减患者由于垂体TSH细胞增生可出现垂体增大及蝶鞍扩大,经甲状腺激素替代治疗后可恢复正常,需与垂体瘤鉴别,以避免不必要的手术治疗。

6 治疗

除部分由于破坏性甲状腺炎导致的一过性甲减外,甲减患者一般不能治愈,需要终身甲状腺激素替代治疗,以使甲状腺功能维持正常,少数桥本甲状腺炎患者也有自发缓解的报道。药物可选择左甲状腺素(L-T₄)^[11,12]。替代剂量与患者年龄、体质量及甲减的严重程度有关,治疗剂量应个体化,按理想体质量计算,维持剂量通常在每日1.6~1.8μg/kg,成人维持剂量多在50~200μg/d。L-T₄半衰期为7d,口服后约80%被吸收,服药后约6周可达到血药浓度的平衡^[13]。因为其半衰期很长,偶尔漏服一次不会引起体内甲状腺激素水平的明显波动。起始剂量为25~50μg/d,以后每1~2周增加1次剂量,直至维持量。达到维持剂量的指标是临床症状改善,T₃、T₄、TSH正常。在开始甲状腺激素治疗后6个月,药物剂量应重新评估,因为随着甲状腺功能的正常,T₄的代谢清除可较开始阶段增加,有可能使得同一患者开始阶段合适的剂量在后期变得不足,应适当调整。

临床上有部分患者经替代治疗甲状腺激素水平“正常”,而患者仍感觉有诸多不适。可能原因包括:(1)甲状腺激素剂量未达到最优化,人群中95%个体TSH<2.5mU/L,如单纯将TSH控制在5mU/L以内,可能有部分患者替代剂量不足,因此对除老年人及不能耐受的患者外,多数甲减患者的TSH应控制在正常范围内较低的水平可能更适合;(2)TSH不能准确反映靶组织的甲状腺激素浓度,如外周T₄向T₃转化障碍,FT₃/FT₄比值未达到生理水平;(3)患者部分遗留症状或不适并非甲减所致,如怕冷、皮肤干燥、粗糙等非特异性主观症状,在正常人特别是老年人中亦很常见,可达30%以上,此时应积

极查找其他原因。

妊娠甲减妇女在妊娠最初3个月应将TSH控制在2.5mU/L以下,FT₄维持在正常范围高限水平。儿童甲减患者需要相对较高的剂量,而老年患者则需要较低剂量^[13],对老年人或有冠心病史者,起始剂量应更小,缓慢加量,以防诱发和加重心肌缺血^[12,14-16]。分化型甲状腺癌患者术后需要相对大剂量替代,约每日2.2μg/kg,高危患者控制TSH在防止肿瘤复发需要的水平(0.1mU/L或更低水平)。

对亚临床甲减患者,指南建议TSH大于10mU/L时需要替代治疗,TSH在4~10mU/L之间且TPOAb阳性者可密切随访甲状腺功能,必要时给予L-T₄治疗,部分患者甲状腺功能可自行恢复正常。在一项3775例TSH 5.5~10mU/L的亚临床甲减的研究中,5年后复查,51%的患者TSH恢复正常^[17]。亚临床甲减的治疗可以改善患者的血脂谱,但尚无证据表明血脂谱的改善与降低老年甲减患者的心血管或全因死亡率之间相关。

对中枢性甲减患者,下丘脑或垂体功能受损、TSH分泌不足是其发生甲减的原因而非结果,因此甲状腺激素替代治疗应以FT₄达到正常范围上1/2作为治疗目标,而不以TSH作为治疗指标。治疗前应同时排查垂体其他功能,如同时存在继发性肾上腺皮质功能低下,糖皮质激素替代治疗应先于甲状腺激素,以免诱发肾上腺皮质功能危象。

甲状腺片是动物来源的甲状腺干制剂,因其甲状腺激素T₃和T₄含量不稳定和其中T₃含量偏高,目前在常规的甲减治疗中已较少使用。

甲状腺功能正常的病态综合征(euthyroid sick syndrome, ESS),也称为低T₃综合征、非甲状腺疾病综合征,为严重疾病、饥饿状态导致的循环甲状腺激素水平的减低所致,可能是机体的一种保护性反应。常见于营养不良、饥饿、神经性厌食症、糖尿病、肝脏疾病等全身疾病,而非甲状腺本身病变。主要发病机制是I型脱碘酶活性抑制,III型脱碘酶活性增强,使得外周T₄转换为T₃减少,而转换为反T₃增加。ESS临床上没有甲减的表现,实验室检查示血清总T₃(TT₃)减低,反T₃增高,血清总T₄(TT₄)、FT₄多正常或轻度增高,而TSH正常。相关研究提示ESS者疾病的严重程度一般与TT₃减低的程度相关。治疗上主要是治疗原发病,不需要给予甲状腺激素替代治疗,患者的基础疾病经治疗恢复以后,甲状腺激素水平可以逐渐恢复正常。

【参考文献】

- [1] Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 203-221.
- [2] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, *et al.* Serum TSH, T(4), 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.
- [3] Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, *et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1977, 7(6): 481-493.
- [4] Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25(1-2): 13-29.
- [5] Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism[J]. Pituitary, 2008, 11(2): 181-186.
- [6] Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism[J]. N Engl J Med, 2001, 345(4): 260-265.
- [7] Mansourian AR. A review on cardiovascular diseases originated from subclinical hypothyroidism[J]. Pak J Biol Sci, 2012, 15(2): 58-67.
- [8] van de Meerendonk HW, Mijnhout GS, Groeneveld PH. Unexplained anaemia in men: be aware of hypogonadism [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2012, 155(31): A4633.
- [9] Carreon-Rodriguez A, Perez-Martinez L. Clinical implications of thyroid hormones effects on nervous system development[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2012. 9(3): 644-649.
- [10] Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 269-281.
- [11] Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 235-256.
- [12] Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how[J]. Drugs, 2012, 72(1): 17-33.
- [13] Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Endocr Pract, 2002, 8(6): 457-469.
- [14] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. Endocr Rev, 2008, 29(1): 76-131.
- [15] Magri F, Muzzoni B, Cravello L, *et al.* Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers[J]. Metabolism, 2002, 51(1): 105-109.
- [16] Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, *et al.* Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system[J]. Recent Prog Horm Res, 2004,59: 31-50.
- [17] Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, *et al.* Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(14):1533-1538.

(编辑: 胡晓晖)