

· 专题笔谈 ·

老年甲状腺功能减退症的治疗

蔡晓频^{*}, 邢小燕

(中日友好医院内分泌科, 北京 100029)

【摘要】老年甲状腺功能减退(简称甲减)是常见的内分泌疾病,尤其常见于老年女性。由于其起病隐匿,甲减症状与机体老化表现相似,临床易于漏诊。甲减最常见病因是自身免疫性甲状腺炎。老年患者伴随疾病多、合并用药多,因此老年甲减的诊断和治疗具有一定的特殊性。老年甲减的首选药物是左甲状腺素钠(L-T₄),服用时要从小剂量起始,而后缓慢增加剂量,调整用药期间应密切监测甲状腺功能,剂量稳定后定期监测甲状腺功能。对于老年亚临床甲减患者是否需要治疗尚存争议。

【关键词】老年人; 甲状腺功能减退症; 治疗

【中图分类号】 R581.2; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.165

Treatment of hypothyroidism in the elderly

CAI Xiao-Pin^{*}, XING Xiao-Yan

(Department of Endocrinology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Hypothyroidism is a common endocrine disease in the elderly, and occurs more frequently in aged women. Because of its insidious onset (hypothyroidism-associated symptoms are very similar to those of aging process), hypothyroidism is easy to be missed in the diagnosis for the elderly people. Its most common cause is autoimmune thyroiditis. However, coexisting chronic illness and polypharmacy in the elderly make the diagnosis and subsequent management challenging. Synthetic L-thyroxine is the drug of first choice for senile hypothyroidism, starting from a low dose regimen followed by slowly increasing. Thyroid function should be closely monitored during dose adjustment, and needs to be regularly monitored even after stable dose. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism in the elderly patients are controversial.

【Key words】 aged; hypothyroidism; treatment

Corresponding author: CAI Xiao-Pin, E-mail: xiaopincai@163.com

甲状腺功能减退症(hypothyroidism)简称“甲减”,是由于甲状腺激素合成和分泌减少或组织利用不足而导致的全身代谢减低综合征。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对老年人的定义为 ≥ 65 周岁的人群。甲减在老年人群中较为常见,但症状无明显特异性,且老年人伴随疾病较多,可能服用一些间接干扰甲状腺功能或甲状腺激素代谢的药物,因此老年甲减的诊断和治疗具有一定的特殊性。

1 流行病学

甲减的总患病率为1%左右,且随年龄的增加呈上升趋势,女性较男性多见(男女比例约为1:5)。甲减在碘富集区的发病率要高于碘缺乏区,且年龄增

加对促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的影响也同当地的碘营养状况有关^[1]:在碘缺乏区TSH随年龄增加而下降;而在碘富集区TSH随年龄增加而升高^[2]。从甲减的发病年龄来看,老年人要多于青年人。临床中关于老年甲减的报道并不少见,但对于老年甲减患病率的研究结果各报道并不一致,这可能与不同研究人群、研究地区碘营养状况以及诊断甲减所采用TSH和游离T₄(free thyroxine 4, FT₄)的数值切点等因素的差异有关^[3,4]。

2 对心血管的危害

甲状腺激素水平直接影响心脏和外周血管系统,它可以增加心肌收缩力、提高心率、扩张外周动脉和增加心输出量。甲减可导致心血管疾病的发

生,并使原有疾病加重,其机制主要包括:(1)降低心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP酶活性,使舒张期 Ca^{2+} 再摄取减少,引起左心室舒张功能紊乱^[5];(2)减少肝脏低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)受体,使胆固醇清除率和胆固醇7 α 羟化酶活性下降,从而使胆固醇降解减少,导致高胆固醇血症^[6];(3)引起全身血管阻力增加;(4)引起血管内皮功能紊乱。老年人群本身患动脉粥样硬化风险增高,因此老年甲减导致或加重心血管疾病的风险更大。

3 病因

甲减按病变部位分为原发性甲减和中枢性甲减。老年甲减最常见的病因是自身免疫性甲状腺炎,其次是甲亢治疗后发生的甲减(包括甲状腺手术治疗和放射性碘治疗)^[7]。此外,碘过量所致的甲减更常见于老年人,可能是由于老年人暴露于含碘的药物(如胺碘酮或碘造影剂)机会更多所致^[8,9]。老年甲减的其他较为少见病因还包括亚急性甲状腺炎、头颈部放疗以及中枢性甲减^[10]。随着甲状腺癌发病率的逐年增加,甲状腺癌手术后所致的甲减发病率也呈现增加的趋势。

4 诊断

老年甲减起病隐匿、病程进展缓慢。患者可以表现为乏力、反应迟钝、头晕、耳聋、声音嘶哑、抑郁、共济失调、皮肤干燥和便秘等机体老化的正常现象,而典型甲减症状(如怕冷和体质量增加)可能较为少见,以致许多患者首诊并未选择内分泌科。老年患者本身记忆力、判断力和语言表达能力明显衰退,对于多年以前进行过的甲状腺手术治疗或放射性碘治疗的病史可能叙述不清,再加上老年甲减患者还可能发生认知功能障碍,严重者甚至会出现抑郁和痴呆。因此老年甲减的诊断较为困难,往往会造成漏诊,从而导致治疗的延误。

血清TSH和FT4是临床上诊断甲减的一线指标:FT4减低、TSH升高为原发性甲减;FT4正常、TSH升高为亚临床甲减。甲状腺自身抗体如甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)的检测也有助于病因的诊断。甲状腺超声检查可以观察甲状腺形态。典型的自身免疫性甲状腺炎的超声表现是网格状弥漫回声不均。非甲状腺疾病的甲状腺功能异常常见于机体严重的疾病状态,实验室化验显示游离T3(free thyroxine 3, FT3)减低、

FT4正常或减低,TSH正常或减低,应注意与中枢性甲减鉴别。中枢性甲减患者常伴有垂体前叶其他激素的缺乏,如皮质醇和促性腺激素缺乏。

粘液水肿性昏迷(myxedema coma)是甲减导致的严重粘液性水肿性疾病,多发生于患有甲减而长期未治的老年女性,冬季为高发季节。粘液水肿性昏迷常常由感染、脑血管意外、心力衰竭或外伤所诱发,患者可迅速发生神志不清、昏迷、呼吸抑制、低体温、心动过缓、低血钠等危险症状,若未及时发现,可以威胁生命,死亡率高达20%~60%^[11]。

5 治疗及进展

5.1 老年甲减的治疗

甲减的治疗药物主要是甲状腺激素制剂,目前临床有两种药物可供使用:左甲状腺素钠(levothyroxine sodium, L-T4)和甲状腺片(含有T4和T3两种成分)。前者是人工合成的,后者是动物甲状腺的提取物。对于老年甲减患者的治疗,建议使用L-T4,这是由于甲状腺片服药后吸收迅速,老年患者对T3的作用较为敏感,服药后易出现心悸、颤抖等症状。老年患者由于对L-T4代谢清除减慢、体质量指数下降、甲状腺疾病进展较为缓慢、服用其他药物会产生相互作用等因素,服用剂量要少于年轻患者。并且随着年龄的增长,替代剂量可能需要逐渐减少。通常成人甲减患者使用L-T4的替代剂量为1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$,老年甲减患者则更低。但也有1项回顾性研究评价老年甲减患者L-T4的替代剂量与年轻患者没有差别,而性别和体质量会影响L-T4的替代剂量^[12]。剂量达到稳定后,应每半年或1年监测1次甲状腺功能,以评价是否需要重新调整激素的使用剂量。

甲减的治疗目标是使TSH控制在正常范围,避免TSH过低。L-T4的半衰期是6d,1次/d服药。由于甲状腺激素会增加心肌耗氧量,可能诱发心律失常、心绞痛甚至心肌梗死,老年甲减患者L-T4起始剂量低(粘液水肿性昏迷除外),尤其对于合并有冠心病、心绞痛的老年患者更是如此,平均12.5~25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。然后逐渐、缓慢地增加剂量,每4~6周增加12.5~25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。如果在增加剂量期间发生胸痛、气短或头晕等症状,那么可以停药2~3d,然后重新从较低的剂量开始用药,再增加剂量时,增量要更小,调整时间的间隔要更长。调整剂量期间每月评估临床症状并监测甲状腺功能,避免过度治疗导致房颤和骨量丢失,直至化验甲状腺功能正常。

对于中枢性甲减患者,调整药物的治疗目标是

使FT4正常,而不是以TSH的数值为目标。中枢性甲减患者多为垂体前叶功能减退的患者,需要首先补充糖皮质激素,待肾上腺皮质功能恢复后,才能补充甲状腺激素。

老年甲减患者由于合并疾病较多,通常服用一些其他药物,有些药物(如:双膦酸盐、氢氧化铝、硫糖铝、消胆胺、舍曲林、质子泵抑制剂、雌激素、雷洛昔芬、铁剂或钙剂等)会影响L-T4的吸收;有些药物(如:糖皮质激素类、胺碘酮、 β 受体阻断剂等)会影响L-T4血浆结合或代谢。当服用或停用这些药物时,通常需调整L-T4的用药剂量。对于一般老年甲减患者,建议在早餐前30~60min服用L-T4;对于同时接受肠道营养的老年甲减患者(如需鼻、胃管给药的患者),应在餐前至少1h服用L-T4。一些食物如葡萄柚汁、浓咖啡、高纤维膳食、黄豆、牛奶、豆浆等,也会影响L-T4的吸收,建议患者食用这类食物时,与L-T4服药的时间间隔应 ≥ 4 h。

5.2 亚临床甲减的治疗

目前,对于老年亚临床甲减患者是否需要治疗尚存争议。Nystrom等^[13]进行了以安慰剂为对照组的随机试验,结果并未显示治疗的获益。Rodondi等^[14]对3 000多例入组基线时无心力衰竭的亚临床甲减老年人群(≥ 65 岁)随访12年,结果显示L-T4治疗组发生心力衰竭的风险下降72%。主张治疗老年亚临床甲减者主要基于以下依据:(1)治疗可以改善甲减症状,避免进展为临床甲减;(2)可能有利于预防与亚临床甲减有关的心血管死亡和全因死亡。

有学者建议^[15]: TSH < 10 mIU/L的老年患者不必治疗;而对于TSH ≥ 10 mIU/L的老年患者,且同时伴有甲减症状、甲状腺疾病家族史或严重高脂血症的患者建议治疗。治疗目标依年龄而异: 65~80岁,维持TSH < 7 mIU/L; > 80 岁,维持TSH < 10 mIU/L。有学者建议^[4,16], ≥ 85 岁的老人即使TSH ≥ 10 mIU/L也无需治疗,因为该年龄段亚临床甲减不仅无害,反而与延长寿命有关。

对于未予以治疗的亚临床甲减患者,应密切监测甲状腺功能变化,一旦发生临床甲减,就应该立刻进行甲状腺激素替代治疗。

5.3 粘液水肿性昏迷的治疗

对于粘液水肿性昏迷患者,应该尽快补充足量的L-T4或甲状腺片,可使用负荷量的L-T4(4 μ g/kg),继之以50~100 μ g/d为维持剂量。同时使用糖皮质激素,

ICU监护。支持对症治疗,包括保温、辅助通气、抗感染、纠正诱因等治疗方案。

6 小结

老年甲减是较为常见的内分泌疾病。由于其起病隐匿、进展缓慢,症状很不典型。再加上老年患者记忆力、判断力和语言表达能力明显衰退,且伴随疾病多、用药多,所以提示临床医师诊断和治疗时要予以全面考虑,提高对该病的警惕性。老年甲减的首选药物是L-T4,服用时要从小剂量起始,而后缓慢增加剂量,且用药期间应密切监测甲状腺功能的变化。

【参考文献】

- [1] Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(5): 455-459.
- [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] Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, *et al.* Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults[J]. *JAMA*, 2006, 295(9): 1033-1041.
- [4] Gussekloo J, van Exel E, Craen AJ, *et al.* Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age[J]. *JAMA*, 2004, 292(21): 2591-2599.
- [5] Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(5): 704-728.
- [6] Duntas LH. Thyroid disease and lipids[J]. *Thyroid*, 2002, 12(4): 287-293.
- [7] Diez JJ. Hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and assessment of the effectiveness of therapy[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002, 57(5): M315-M320.
- [8] Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6): 735-751.
- [9] Rhee CM, Bhan I, Alexander EK, *et al.* Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(2): 153-159.
- [10] Yang H, Yang HY, Zhu DF. An analysis of the etiology of hypothyroidism in elderly patients[J]. *Chin J Clin Healthcare*, 2010, 13(3): 231-233. [杨昊, 杨会云, 朱德发. 老年甲状腺功能减退症的病因分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2010, 13(3): 231-233.]
- [11] Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma[J]. *J Intensive Care Med*, 2007, 22(4): 224-231.

- [12] Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, *et al.* Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age[J]. *Thyroid*, 2011, 21(8): 821-827.
- [13] Nystrom E, Caldahl K, Fager G, *et al.* A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1988, 29(1): 63-75.
- [14] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(14): 1152-1159.
- [15] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease[J]. *Lancet*, 2012, 379(9821): 1142-1154.
- [16] Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, *et al.* Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2006, 150(2): 90-96.

(编辑: 吕青远)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhldqg@mode301.cn