



2012 年 ATA/AACE《成人甲减的诊治指南》 解读

褚晓秋 刘超

最近,美国甲状腺学会(ATA)和临床内分泌医师学会(AACE)在《甲状腺》(《Thyroid》)杂志上联合发表了《成人甲减的诊治指南》(以下简称指南)^[1]。本文对指南进行部分解读。

一、流行病学和病因学研究

1. 流行病学:根据甲状腺功能减低的程度分为临床甲减和亚临床甲减,对于亚临床甲减,以往文献报道在各国普通人群中的患病率为 4%~10%。美国国家健康与营养检验调查(NHANES III)了美国 1988 年至 1994 年大于 12 岁未经过筛选的人群,发现采用 4.5 mIU/L 为 TSH 值的正常上限,亚临床和临床甲减的患病率分别为 4.3% 和 0.3%。而在科罗拉多健康人群的甲状腺疾病患病率调查中,以 5.0 mIU/L 为 TSH 值的正常上限,亚临床和临床甲减的患病率分别为 8.5% 和 0.4%。在弗雷明汉的研究中,大于 60 岁的人群中有 5.9% 的女性和 2.3% 的男性的 TSH 超过 10 mIU/L,其中,39% 伴有低 T₄ 血症。在英国 Whickham 调查中,9.3% 的女性和 1.2% 的男性的 TSH 超过 10 mIU/L。

2. 病因学:根据病变发生的部位甲减分为原发性甲减、中枢性甲减、甲状腺激素抵抗综合征三大类。由于垂体下丘脑肿瘤(包括颅咽管瘤)、炎症反应(淋巴性或肉芽肿性垂体炎)或出血性坏死(席汉综合征)或垂体下丘脑疾病的外科及放射性治疗等原因引起 TSH 生成不足时会发生中枢性甲减。原发性甲减通常发生于甲亢同位素或手术治疗后、慢性自身免疫性甲状腺炎(AITDs)、甲状腺癌、良性甲状腺结节性疾病、非甲状腺相关的头颈部恶性肿瘤的放射照射治疗后,这类甲减占全部甲减的 95% 以上。《指南》指出,在全世界

范围内环境中碘缺乏仍是造成甲状腺机能减退最常见的原因,而在一些碘比较充裕的地区导致甲减的最主要原因则为 AITDs,其在女性中的发病率要比男性高 5~10 倍。诊断 AITDs 的要点之一为抗甲状腺自身抗体滴度的升高,主要包括甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)以及促甲状腺激素受体抗体(TRAb)。许多 AITDs 患者在生化上甲状腺机能为正常,但有约 75% 的患者抗甲状腺自身抗体滴度是升高的。曾有报道,这些抗体通常为持久性存在,自发性消失的情况鲜有发生。NHANES III 中,TgAb 的阳性检出率为 10.4%,TPOAb 为 11.3%,这些抗体在女性中较为普遍,且随着年龄的增长也愈发多见。在亚临床甲减患者中,TPOAb 滴度升高的表现有助于提示向临床甲减发展的趋势,如伴有 TPOAb 阳性的每年为 4.3%,而不伴有 TPOAb 升高的每年为 2.6%。在其他自身免疫性疾病(如 1 型糖尿病、Addison 病等)、染色体异常的疾病(如 Turner 综合征)以及服用锂、干扰素、胺碘酮及过量碘的患者中,TPOAb 能够对于甲减的发展提供预见性的信息。此外,当患者反复流产及不孕、不育时,应该检查 TPOAb。对于怀孕前患 Graves 病经放射性碘治疗或甲状腺切除术后目前服用甲状腺激素治疗甲减的妊娠妇女,应该检测 TRAb 水平,因为高滴度的 TRAb 与婴幼儿 Graves 病发病率高有很大关系,而且,在妊娠中晚期时检测 TRAb 最有价值,如果妊娠前 3 个月已经发现 TRAb 升高,应该在怀孕 20~26 周再次复查。

二、甲减的诊断与筛查

1. 病史、症状及体格检查:详细地询问病史有助于本病的诊断。如甲状腺手术、甲亢放射性碘治疗;Graves 病、桥本甲状腺炎病史和家族史等。本病发病隐匿,病程较长,不少患者缺乏特异症状和体征。症状主要表现为代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主,病情轻的早期患者可以没有特异症状。典型表现为畏

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.06.000

作者单位:210028 南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院内分泌代谢病院区

通信作者:刘超, Email: liuchao@nfmcn.com

寒、乏力、手足肿胀感、嗜睡、记忆力减退、少汗、关节疼痛、体重增加、声音改变、便秘、女性月经紊乱或者月经过多、不孕等。《指南》指出,要注意临床上较为少见但提示典型的严重甲减的特征有腕管综合征、睡眠呼吸暂停、垂体增生伴有或不伴有高泌乳素血症和溢乳,另外,在重度甲减出现几周后可能会出现低钠血症。而根据声音改变或测定踝反射迟缓时间等主观和客观体征来评估甲减严重程度的方法,因为缺乏高效的灵敏性和特异性,已被灵敏且更客观的甲状腺功能实验室检测所取代。

2. 甲状腺功能的检测:血清促甲状腺激素(TSH)和总 T_4 (TT_4)、游离 T_4 (FT_4) 是诊断甲减的第一线指标。而对于既往血清学 TSH 长时间降低的甲亢患者,经抗甲状腺药物治疗、外科手术、同位素治疗后出现甲减的情况, FT_4 的评估是基础的检查。由于 TT_4 的水平会受结合率改变的影响,目前对于甲功的评估 FT_4 的测定已逐渐取代了 TT_4 。但在妊娠期,由于血清蛋白的变化, FT_4 可能会偏低, TT_4 的测定予以推荐,而且其参考范围会比非妊娠期高 1.5 倍。对于服用左旋甲状腺素片($L-T_4$)的甲减患者的监测,应该在使用药物之前对 FT_4 进行评估,因为在服用 $L-T_4$ 之后 FT_4 会一过性上升 20% 左右。一项小型研究表明, TT_4 水平在用药后 1 h 高于基线水平,2.5 h 后达峰;而 FT_4 水平在 3.5 h 后达峰,并且始终超过基线水平达 9 h。血清学 T_3 的测定,无论是总 T_3 还是游离 T_3 均受限于甲减病程,因为通过对 TSH 的升高以及 2 型碘甲状腺氨酸脱碘酶的上调而使现存的甲状腺组织功能过度刺激,血清 T_3 的水平通常表现为正常。此外,非甲状腺病态综合征患者的 T_3 水平也会降低,所以,其不作为诊断原发性甲减的必备指标。

血清 TSH 的测定是诊断甲功异常最敏感的方法,在甲状腺功能异常早期,尤其在 FT_4 还未检测出异常时,TSH 首先出现变化。血清 TSH 值也是原发性甲减替代治疗最可靠的终点以及甲状腺癌抑制治疗的主要评估方式。TSH 水平每日均会有所变化,通常会在均值 50% 左右上波动。而最近更多的报告显示,在对不同个体连续的观测中,一天中同一时段的变异率达 40%。在一天中,傍晚的血清 TSH 水平趋于最低,而在睡眠期血清 TSH 水平趋于最高。鉴于这一点,在正常范围 40% ~ 50% 波动的情况下,血清 TSH 的波动未必能反映出甲状腺变化的状态。根据 NHANES III,在排除那些存在甲状腺疾病或甲状腺肿以及正在服用甲状腺药物后,在非妊娠状态、实验室指标未提示存在甲亢或甲减、未检测出 TgAb 或 TPOAb 异常升高、未服用雌激素、雄激素或锂的健康人群中所获得 TSH 的正常

上限值为 4.12 mIU/L,此结果在随后 Hanford 甲状腺疾病研究中被证实。另外,此正常上限值应以年龄为基础,种族、性别也应考虑在其中,并且,不可以应用于碘缺乏地区。在老年个体中(超过 80 岁),有 23.9% TSH 值普遍在 2.5 ~ 4.5 mIU/L,有 12% 个体 TSH 值在 4.5 mIU/L 以上。因此,随着年龄的增长,TSH 的正常参考值范围则可适当放宽。

3. 筛查:ATA 建议在大于 35 岁的成人中筛查甲减,以后每 5 年检测一次;AACE 则建议老年人(具体年龄未指定)常规检测 TSH,尤其是女性;美国家庭医生协会建议在大于 60 岁的无症状人群中常规筛查;美国内科医师协会建议在大于 50 岁的女性中筛查。而伦敦皇家学院的医师和美国预防服务部均不建议在成人中常规筛查甲减。虽然目前对于甲减的筛查各专业委员会仍未达成共识,但如果患者有以下情况要重视甲减的筛查:(1)有自身免疫性疾病,如 1 型糖尿病、肾上腺皮质功能减退、恶性贫血、斑秃、白癜风等;(2)有自身免疫性甲状腺炎、既往甲状腺功能异常、甲状腺手术、甲亢放射性碘治疗或非甲状腺相关的头颈部恶性肿瘤的放射照射治疗史等;(3)有精神病史;(4)有倦怠乏力、体重增加、皮肤改变、便秘、月经失调、高血压、高血脂、心律失常、心衰、痴呆、不明原因的肌病等临床表现;(5)有胺碘酮或锂等用药史。

三、甲减的治疗

甲状腺激素替代治疗:(1)治疗时机和人群:目前一致认为,对于原发性甲减患者,当 TSH > 10 mIU/L 时应该治疗,但对于 TSH 在 4.5 ~ 10 mIU/L 之间的患者,其治疗的获益目前尚不确定。对于 TSH 在 2.5 ~ 4.5 mIU/L 之间者,已有大量的研究证实,治疗对动脉粥样硬化的危险因素如高脂血症、内皮功能损伤、血管内膜增厚等有获益作用。然而,目前还没有临床数据来支持是否应该治疗此类患者。但怀孕的时候可能要例外,因为怀孕损伤的几率较大,有文献报道,TSH 在 2.5 ~ 5.0 mIU/L 之间抗甲状腺抗体阴性的女性中,孕期前 20 周自然流产及后 20 周死胎的几率增加。(2)药物选择:自从 1970 年,有文献记载外周 T_4 向 T_3 转换时可产生有生物学活性的 T_3 以来, $L-T_4$ 单药治疗就成为治疗甲减的主流,替代了既往使用干甲状腺片和其他形式如 $L-T_4$ 联合左三碘甲状腺氨酸($L-T_3$)的治疗模式。1999 年发表的一项研究报道了 $L-T_4$ 和 $L-T_3$ 联合用药的好处,随后大量的研究引用了这一结果,并再次验证了两药联合的优势,但没有证实这一用法在提高认知力和情绪方面比单用 $L-T_4$ 的优势。(3)治疗剂量:临床上常用患者体重来计算 $L-T_4$ 的日剂量,《指南》推荐,成人 $L-T_4$ 替代治疗每日所需剂量大约 1.6

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 。尽管老年患者对 L-T_4 的吸收效率较低,但因其体重减轻,故其所需的剂量相较于年轻患者每 kg 体重减少 20% ~ 25%。妊娠期甲状腺激素的需要量增加 25% ~ 30%,而产后激素水平恢复至基线水平。亚临床甲减的患者所需的剂量较少,25 ~ 75 $\mu\text{g}/\text{d}$ 通常足够达到甲状腺机能正常水平,那些高 TSH 值的患者往往需要更大的替代剂量。一个随机对照试验中,根据 TSH 水平指定左甲状腺素片剂量为:25 μg (TSH 4.0 ~ 8.0 mIU/L), 50 μg (TSH 8 ~ 12 mIU/L), 75 μg (TSH > 12 mIU/L), 2 个月后为了达到正常甲状腺机能只需极少的剂量调整。另外,治疗起始的剂量和达到完全替代剂量所需时间要根据患者的年龄、体重和心脏状态来确定。年轻、体质好的成人开始治疗时即可选用足量替代治疗量。而对于年龄大于 50 ~ 60 岁的患者,无论甲减的程度,如无冠心病(CHD)依据,则以 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的剂量起始治疗;如已知有冠心病的患者,常规的起始剂量减少到 12.5 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。对于心绞痛为初发症状者,需密切关注临床变化,心绞痛症状可能会限制甲状腺功能的正常达标。然而,冠状动脉粥样硬化性心脏病的最佳治疗方案,需要考虑到足够的 L-T_4 剂量以降低血清 TSH 水平及而无心绞痛再发。对于需要立即实施急诊冠状动脉旁路移植术的不稳定型心绞痛或左冠状动脉主干闭塞患者,即使有中重度甲减,手术也是可以安全实施的。但对于可择期手术的患者,应在甲状腺机能恢复正常后进行。(4) 服药方法:对于服药方法,2007 年《中国甲状腺诊治指南》推荐^[2],理想服药方法是餐前服用,与其他药物的服用时间间隔 4 h 以上,因为有些药物和食物会影响 L-T_4 的吸收和代谢,如肠道吸收不良及氢氧化铝、碳酸钙、消胆胺、硫酸铝、硫酸亚铁、食物纤维添加剂影响小肠对 L-T_4 的吸收;苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、利福平、异烟肼、洛伐他汀、胺碘酮、舍曲林、氯喹等药物可以加速 L-T_4 的清除。所以,如果甲减患者同时服用这些药物时需要增加 L-T_4 用量。但我国指南对餐前多久服药为好没有明确说法。最近一项研究显示,早餐后 30 min 服用 L-T_4 不如最后一顿饭 4 h 后服用效果好。另一项研究显示,在早餐前 60 min 服药优于最后一顿饭后 2 h 内服用,而后者又比早餐后 20 min 效果更佳。但是,这两个研究没有确定在早餐前 60 min 和在临睡前晚饭后 4 h 空腹服药哪一种更好。虽然 L-T_4 在餐前 30 ~ 60 min 服药吸收更好,但临床上需要我们指导患者,提高其坚持早餐前 30 ~ 60 min 服药的依从性。(5) 监测指标:非妊娠患者治疗目标是使 TSH 达到正常范围,建议采用 NHANES III 研究所获得的参考范围,亦即 0.45 ~ 4.12 mIU/L 。

L-T_4 初始治疗 4 ~ 8 周后,应根据血清 TSH 水平来调整下一步用药的剂量。当使用初始治疗剂量为 50 μg 或者 75 μg 的 L-T_4 时, TSH 水平可能在 1 个月内下降,但 TSH 达到稳态可能需要 8 周或更长的时间来调整 L-T_4 剂量。20% 的甲状腺激素治疗文献报道了 L-T_4 剂量的调整应逐步加量,通常初始增加剂量为 12.5 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{d}$,有时为了达到目标 TSH 水平需要更小的调整剂量以避免过度治疗。甲状腺激素治疗过量最主要的不良反应是对心血管及骨骼的影响,也可能导致情感障碍。老年人对房颤极为敏感,而绝经后女性持续接受固定量的甲状腺激素可能加速骨量丢失。大部分专家认为,一旦开始足量的替代治疗,在 6 和 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-T_4 的每日剂量是固定不变的,一旦发现遗漏,应在当天或随后的几天补足剂量。对于那些医从性较差的患者,应保证每周的剂量以便保证相似的临床安全性、有效性及可接受的 TSH 水平。如果患者需要持续使用大剂量 L-T_4 (>200 $\mu\text{g}/\text{d}$) 或频繁出现 TSH 水平升高,那么,其可能是对 L-T_4 反应差或存在吸收障碍,而前者更常出现。对于中枢性甲减患者,通常使用 $1.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 L-T_4 开始治疗,通过 FT_4 而非 TSH 水平来评价疗效,这些测定最好应在使用甲状腺激素前完成,治疗总体目标主要是为了获得比之前测定值平均数高的结果。

四、妊娠与甲减

妊娠期未经治疗的甲减对母体及胎儿的结局可能有不良的影响包括自发流产,早产,先兆子痫,妊娠高血压,产后出血,新生儿低体重和死胎,胎儿智力心理发育损伤等。有证据显示,妊娠早期的亚临床甲减可能与胎儿的智力和心理发育障碍有关,通过 L-T_4 治疗可预防相关发育障碍的发生;TPOAb 阳性的孕妇,其妊娠期前 3 个月的流产发生率、早产率及胎儿认知障碍的发生率相关风险均升高。一项来自欧洲的研究证实,相对于 TPOAb 阴性的正常甲状腺功能对照组,使用 L-T_4 降低了流产的风险。最近一项来自我国的前瞻性研究显示,TPOAb 阳性而甲状腺功能正常的孕妇给予 L-T_4 治疗 8 周,其子女的智力和精神发育与对照组无明显区别。妊娠前给予 L-T_4 治疗可以降低早产率,且可以提高接受辅助生殖的亚临床甲减孕妇的新生儿成活率。

持续性的血清总 T_4 升高以及血清 TSH 水平降低是正常妊娠早期阶段的特征。在孕期前 3 个月当血人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平升高时,血清 TSH 水平下降,而到孕 10 ~ 12 周后其水平又开始升高。TSH 水平的正常高限在孕期前 3 个月时一般 <2.5 mIU/L ,在

孕中期 3 个月时一般为 3.0 mIU/L, 在孕后期 3 个月时一般为 3.5 mIU/L。正如以前文献记载的, 妊娠期间 TT_4 预期性增加, 其参考值范围为非妊娠期参考范围的 1.5 倍。有报道显示, 怀孕前 3 个月后期的孕妇血清 T_4 水平位于正常参考范围十分之一低限, 即使 TSH 水平正常, 生育的后代智商偏低。基于以上研究结果, 妊娠期间不能使用干甲状腺片及 $L-T_4/L-T_3$ 联合制剂这些能降低血清 T_4 水平的药物。而且, 服用上述药物的患者, 在计划受孕或在怀孕前应改为接受 $L-T_4$ 治疗。甲减的患者一旦怀孕, 应立即使妊娠期甲状腺激素的需要量增加 25% ~ 30%, 以确保 TSH < 2.5 mIU/L 及血清 TT_4 在怀孕期间处于正常范围。此外, TPOAb 阳性的患者一旦怀孕, 应立即监测 TSH 水平, 当 TSH > 2.5 mIU/L 时, 应开始使用 $L-T_4$ 治疗。血清 TSH 和 TT_4 应在孕期前一半时每 4 周监测一次, 在孕 26 ~ 32 周时至少监测一次, 根据所测指标进行调整 $L-T_4$ 剂量以保证孕期 TSH 在正常范围。

五、亚临床甲减治疗的未来研究

一些前瞻性的研究证明了亚临床甲减包括轻微的 TSH 水平升高, 导致了冠状动脉粥样硬化性心脏病 (ASCVD) 的标志物如血脂升高、颈动脉内膜增厚。10 个亚临床甲减纵向研究的 meta 分析显示, 排除了有 ASCVD 基础病, 亚临床甲减患者的冠心病相对风险指数是 1.2, 当根据甲状腺功能状态调整研究设计, 风险指数下降为 1.02 ~ 1.08。然而, 在这些研究中平均年龄小于 65 岁的风险指数是 1.5, 大于 65 岁是 1.05。另外一个 2008 年 15 个研究的 meta 分析, 2 500 余名亚临床甲减者参加, 其中 8 个研究显示了 65 岁以下 ASCVD 发生率指数是 1.57、心血管疾病死亡率指数是 1.37, 但大于 65 岁并非如此。一个来自克利夫兰临床心血管预防中心关于 ASCVD 高风险的研究显示 65 岁以下 TSH 水平在 6.1 ~ 10 mIU/L 和大于 10 mIU/L 且没有用甲状腺激素治疗者一样有更高的全因死亡率。最近, 英国一个普通数据库分析评估了 $L-T_4$ 的治疗对致命性或非致命性心血管事件的影响, 有 3 000 余亚临床甲减者参加了这项研究, 年龄在 40 ~ 70 岁, 他们的 TSH 在 5.01 ~ 10 mIU/L, 同时有 1 500 余人大于 70 岁者参与了平均 8 年的随访。有 50% 年龄在 40 ~ 70 岁的人用 $L-T_4$ 治疗 (87.4% 女性) 后, 缺血性心脏病风

险指数相对于 50% 没有治疗的人来说 (82.5% 女性) 显著下降 (0.61, 95% CI 0.49 ~ 0.92), 但这种减少在大于 70 岁患者并没有统计学意义。

然而, 其他研究显示, 亚临床甲减患者心血管事件风险并不与年龄相关。心血管健康研究收集了 3 000 个 65 岁或以上的亚临床甲减患者, 这些患者并无心衰事件发生, 而那些 TSH 大于 10 mIU/L 心衰的风险却明显增加。在维克汉姆调查 20 年随访中, 发现了在那些亚临床甲减患者中 ASCVD 和 ASCVD 相关死亡率与年龄不相关 (TSH 6 ~ 15 mIU/L)。另外一个大规模的研究包括了 TSH 水平在 10 mIU/L 或更高的 11 个前瞻性分支研究在英国、欧洲、澳大利亚、巴西和日本展示了 ASCVD 发生的增加与年龄不相关, 然而, 另外一项研究的 6 个前瞻性分支显示了大于 80 岁者中增加了心衰的风险。

由此可见, 随机对照试验遗留给我们几个关于亚临床甲减未解决的问题, 包括使用 $L-T_4$ 治疗是否能阻止 ASCVD 的发展或减少因心衰住院率? 年龄是不是决定心脏死亡率的致命危险因素? 个别前瞻性研究试图回答这些问题, 并发现亚临床甲减的治疗可以改善情感、认知功能及其他大脑功能, 然而, 并非所有的研究都得出类似的结论。

总之, 2012 年 ATA/AACE《成人甲减的诊治指南》以循证医学为基础, 提高了其科学性和可靠性, 但还有一些问题没有得到解决, 许多建议只是基于专家意见而没有充足的循证医学资料作为依据, 还需要我们长期的工作来进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Garber GR, 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. *Thyroid*, 2012, 22: 1201-1235.
- [2] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺诊治指南》编写组. 中华内科杂志, 2007, 46: 967-971.
- [3] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28: 354-371.

(收稿日期: 2013-01-19)

(本文编辑: 朱鉉达)

[本栏目由施维雅 (达美康缓释片) 特别赞助]

2012年ATA/AACE《成人甲减的诊治指南》解读

作者：[褚晓秋](#)，[刘超](#)

作者单位：[210028, 南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院内分泌代谢病院区](#)

刊名：[中华内分泌代谢杂志](#) 

英文刊名：[Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism](#)

年，卷(期)：2013, 29(6)

参考文献(3条)

- [1. Garber GR;Cobin RH;Gharib H Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults:cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association 2012](#)
- [2. 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺诊治指南》编写组 查看详情 2007](#)
- [3. 中华医学会内分泌学分会;中华医学会围产医学分会 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南\[期刊论文\]-中华内分泌代谢杂志 2012\(5\)](#)

引用本文格式：[褚晓秋](#). [刘超](#) 2012年ATA/AACE《成人甲减的诊治指南》解读[期刊论文]-[中华内分泌代谢杂志](#) 2013(6)