

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0010-05

甲状腺功能减退症的治疗及进展^①【作者】 赵向府 庄晓明^②

首都医科大学附属复兴医院内分泌科 (北京 100038)

【中图分类号】 R581.2

【文献标识码】 B

近年来甲状腺疾病的发生率呈上升趋势,而甲状腺功能减退症(甲减)是大多数甲状腺疾病的最终转归。甲减是由于甲状腺激素合成及分泌减少或组织利用不足导致的全身代谢减低综合征。临床甲减患病率为1%左右,随年龄的增长而增加,以女性居多,晚期常表现为黏液性水肿。于胚胎期起病者称克汀病或呆小病。甲减累积全身各脏器代谢,甲状腺激素的替代治疗不仅是适合各种原因所致甲减的主要治疗方法,还适用于一些甲状腺肿瘤、甲状腺结节及甲状腺癌的抑制性治疗。

1 甲状腺激素的合成及代谢

甲状腺是人体最大的内分泌腺,其分泌的甲状腺激素在人体生长发育及物质能量代谢中发挥重要作用。碘是合成甲状腺激素的主要原料之一,甲状腺内约含碘8~10 mg。碘离子进入腺细胞后,与酪氨酸残基结合成一碘酪氨酸(MIT)和二碘酪氨酸(DIT),然后两个分子DIT缩合成甲状腺素(T_4),或一个分子MIT和一个分子DIT缩合成三碘甲状腺原氨酸(T_3)。 T_3 和 T_4 的释放比例约10~20:1。 T_4 全部由甲状腺分泌,每日合成90~100 μ g。 T_3 仅有20%由甲状腺自身分泌,其余约80%在外周组织中由 T_4 脱碘转化而来, T_3 生物活性远大于 T_4 ,是甲状腺激素在组织实现生物作用的活性形式。 T_3 和 T_4 分泌入血后99%以上与特定的血浆蛋白结合,而只有未结合的游离型甲状腺激素对组织才有作用。 T_3 的血浆半衰期为1~2 d, T_4 为6~7 d。

2 甲状腺激素的种类及生物学效应

临床使用的甲状腺激素主要有生物合成左旋甲状腺素钠($L-T_4$)、左旋三碘甲状腺原氨酸($L-T_3$)、二者的复合制剂及以动物甲状腺做原料制成的甲状腺片。生理情况下,甲状腺激素可以促进蛋白合成。分泌不足时蛋白合成减少,而组织间的黏蛋白增加,黏蛋白结合大量正离子和水分子,引起非凹陷黏液性水肿。另外甲状腺激素可促进糖的吸收及利用、促进脂肪酸的氧化、促进胆固醇的合成及分解、维持交感神经及副交感神经兴奋性等。

2.1 左旋甲状腺素钠

$L-T_4$ 是一种合成的 T_4 制剂,口服吸收率50%~80%,半衰期7 d,每日1次口服,达到稳定血药浓度约需4~6周。由于 $L-T_4$ 的吸收受食物的影响,故应在餐前1 h或餐后2~3 h服用。该药吸收后部分在外周组织转变为 T_3 ,形成较稳定的 T_3 、 T_4 浓度,是目前治疗甲减的首选制剂。

2.2 左旋三碘甲状腺原氨酸

$L-T_3$ 口服吸收率90%,吸收迅速,6 h起效,作用强,时间短,需分次服用,可使血中 T_3 浓度骤然升高,对老年人及心血管病患者有较高危险性,可诱发心绞痛及加重心力衰竭,一般不单独使用,仅用于某些诊断性试验及黏液性水肿昏迷的抢救。

2.3 合成 T_4 、 T_3 混合物

人工合成的 T_4 、 T_3 混合物克分子浓度比例4:1,其中 T_4 也可在体内转化为 T_3 。

2.4 甲状腺片

① 资助项目:北京市优秀人才培养专项经费(编号20042D0900714);西城区科技创新项目(编号2005051)

② 通讯作者:庄晓明, E-mail: zhuangxiaoming@yahoo.com.cn

甲状腺片为猪和牛的甲状腺提取物,其内含 T_4 、 T_3 的比值约为4:1,但其有效成分随动物种类、其食物中含碘量等条件的影响变异较大,一般60 mg 甲状腺片相当于100 μg $L\text{-}T_4$ 。

3 原发性甲减的替代治疗

永久性甲减需用甲状腺激素终生替代治疗。替代治疗总原则是个体化、从小剂量开始、逐渐增加剂量,达到有效剂量后长期维持。维持剂量可随病情变化及季节更替有所变动。

$L\text{-}T_4$ 是治疗甲减的首选药物,成年患者 $L\text{-}T_4$ 替代剂量为1.6~1.8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;儿童大约2.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;老年人则需要较低剂量,大约1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;甲状腺癌术后患者需要剂量约为2.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,抑制促甲状腺激素(TSH)低危者 $<0.5 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$;高危者 $<0.1 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$,以防止肿瘤复发^[1]。

治疗从小剂量开始,逐渐加量达到治疗量。药物加量至目标值所需时间要根据年龄、体重和心脏状态决定。对于年龄 <50 岁,既往无心脏病史患者可以尽快加量达到目标剂量;年龄 >50 岁患者服用 $L\text{-}T_4$ 前应常规检查心脏状态,起始剂量一般25~50 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,每1~2周增加25 μg ,直至达到治疗目标。老年人患者,尤其合并缺血性心脏病者起始剂量更少,12.5~25 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 开始,每2~4周增加12.5~25 μg ,有心绞痛及心动过速症状要及时减量,并经常监测心电图,以免发生心肌缺血及心律失常,因药物所致心肌缺血、心力衰竭或致死性心律失常的危险性远远高于甲减持续状态的危害性。

发育期青少年甲减替代治疗时应尽快达到有效剂量,以免影响生长发育。剂量一般为每日2~2.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (理想体重),如无心肺疾病,可开始即予此剂量给药,数日内血清 T_4 可达正常范围, T_3 达正常范围一般需2~4周,血促甲状腺激素(TSH)浓度降低达正常范围约需6~8周,以后根据化验结果调整用药剂量^[2]。

克汀病治疗时间越早越好, T_4 治疗首剂量

25 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,以后每周增加25 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,3~4周后增至100 $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$,此后缓慢增长。如临床效果不确定或其骨骼生长和成熟缓慢应增加甲状腺激素的剂量。

甲状腺片目前应用仍较普遍的,使用时同样从小剂量开始,起始剂量10~20 mg,根据需要监测甲功进行调整,直至有效剂量,个体需要差异较大,40~120 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 不等。该药的甲状腺激素含量不恒定, T_3/T_4 比值较高,容易导致高 T_3 血症。

尽管标准化 $L\text{-}T_4$ 治疗能缓解大多数甲减患者的主要症状,但仍有部分患者虽然血循环中甲状腺激素水平及TSH浓度在参考值范围内,但甲减的临床症状仍持续存在,如疲劳、情绪低落、怕冷、记忆力减退、睡眠差、体重增加、水肿等,表明患者仍处于轻度或亚临床甲减状态。其原因可能为个体之间甲状腺激素水平差异所致,TSH参考值范围很宽,并且不均匀分布,其95%的可信区间在0.4~2.5 $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间,所以虽然血清 T_3 、 T_4 水平在参考值范围内,但组织中甲状腺激素的水平却不能达到正常水平,尤其是脑组织,故有学者建议联合应用 $L\text{-}T_4/T_3$ 治疗^[3]。在 $L\text{-}T_4$ 的全天替代剂量中用 $L\text{-}T_3$ 12.5 μg 替代50 μg 的 $L\text{-}T_4$ 可改善病人的神经生理状态^[4],因此对一些单用 $L\text{-}T_4$ 不能达到最佳状态者,可试用含 $L\text{-}T_4$ 100 $\mu\text{g} \cdot \text{L}\text{-}T_3$ 10 μg 的复合制剂。联合应用 $L\text{-}T_4/T_3$ 治疗者与单独应用 $L\text{-}T_4$ 组比较,患者的情绪、认知功能及健康状况有明显改善^[5]。

4 亚临床甲减的治疗

亚临床甲减指血清TSH升高(一般4.5~20 $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$)而游离 T_3/T_4 正常且患者无明显甲减症状、体征的一种状态。亚临床甲减的发病率在 >60 岁女性中可达20%, >74 岁男性中可达16%,其中TSH $<10 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 的占75%,甲状腺自身抗体阳性的占50%~80%,大约每年3%~18%患者会进展为临床甲减。

亚临床甲减是冠心病和动脉粥样硬化的独立危险因素,但并不意味着所有亚临床甲减均需要

替代治疗。目前对亚临床甲减是否进行甲状腺激素的替代治疗尚有异议,一项前瞻性研究发现,在老年人群中(85~89岁),亚临床甲减与低死亡率相关,并不影响他们的生活质量^[6]。但一般来说, $TSH > 10 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者,因其有较高的甲减发生率,且治疗后临床症状、肌肉功能、精神状态、生育能力及心功能均可改善,血脂明显下降,给予适当替代已无异议。对于 TSH 水平在 $5 \sim 10 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者,是否治疗可参考以下情况:年轻、甲状腺相对大且甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)(+)者、抽烟者、存在双向精神失常者、儿童、青少年、孕妇及不孕的妇女均应治疗。因甲减可加重精神失常,而抽烟是亚临床甲减进展为甲减的一个危险因素。治疗后 TSH 合适的目标值应低于正常上限。

§ 妊娠甲减的治疗

甲减合并妊娠发生率约0.1%,合并亚临床甲减约2%~5%。妊娠期母体与妊娠高血压、胎盘早剥、自发性流产、胎儿窘迫、早产及出生儿低体重有关。在胎儿甲状腺功能完全建立之前(即妊娠20周以前),胎儿脑发育所需甲状腺激素主要来源于母体,母体甲状腺激素的缺乏可导致胎儿智力发育障碍。

5.1 甲减合并妊娠

对妊娠前已确诊甲减的患者,应充分替代治疗使甲状腺功能正常6个月后再怀孕。由于妊娠期间孕妇对甲状腺激素的需求总量升高、雌激素对甲状腺结合球蛋白的刺激作用及妊娠初期高水平人绒毛膜促性腺激素(hCG)的干扰,使妊娠期甲状腺激素的正常值范围与非妊娠期显著不同。目前认为 $TSH 2.5 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 是一个普遍接受的上限^[1]。一般来说,妊娠期间,孕妇对甲状腺激素的需要量要增加30%~50%,达标时间越早越好(最好在妊娠8周内)。在整个妊娠期间,血清 TSH 水平应保持在 $2.5 \sim 0.3 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清 FT_4 保持在非孕妇女正常范围的上1/3水平, TT_4 保持在非孕妇女正常范围的1.5倍水平,2~4周监测1次,调

整 $L-T_4$ 剂量。 TSH 达标后,每6~8周监测1次,一般需要剂量为 $2.0 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[7]。

5.2 妊娠后发现的甲减及亚临床甲减

妊娠过程中发现的甲减92%为亚临床甲减,其发生率约为2.3%^[8]。由于甲状腺激素缺乏对胎儿神经、智力发育的危害较大,建议对高危妊娠妇女进行筛查,主要包括:①本人有甲状腺疾病者;②合并甲状腺疾病或其他自身免疫病家族史者;③本人合并自身免疫病如系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿、1型糖尿病等,均应在妊娠前及妊娠期间监测甲功。甲减或亚临床甲减一经诊断,即予 $L-T_4$ $2.0 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗。治疗目标及监测同上。

§ 中枢性甲减的治疗

本病是由于垂体 TSH 或下丘脑促甲状腺激素释放激素(TRH)合成和分泌不足导致甲状腺激素合成减少,患病率0.005%,儿童病因多为先天性垂体、下丘脑发育不全及颅咽管瘤;成人多见于垂体肿瘤、卒中、席汉综合征、垂体手术或放疗后,或下丘脑肿瘤、炎症、出血等。原发性甲减当 FT_4 低于正常时,血清 TSH 应大于 $10 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$,若此时 TSH 正常或轻度升高,应疑似中枢性甲减。本病常有性腺、肾上腺受累,应注意询问相关症状,检查性腺及肾上腺皮质功能,如果合并肾上腺皮质功能减退,治疗时应先补充肾上腺皮质激素再予甲状腺激素,至少二者同时给药,以免代谢率增加诱发垂体危象。

中枢性甲减的治疗不能把 TSH 作为监测目标,而要维持血清 TT_4 、 FT_4 在正常范围,给药方法及原则同原发性甲减。一项研究对比了两种剂量(1 ± 0.05 和 $1.6 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) $L-T_4$ 治疗中枢性甲减,以使血清 FT_4 维持在正常参考范围的中间或上限,结果表明接受 $L-T_4 1.6 \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗的患者,其体重指数及低密度胆固醇水平低于接受 $L-T_4 (1.0 \pm 0.05) \text{ ug} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗者,而且记忆力等也有明显改善^[9]。因此中枢性甲减的治疗建议维持血清 FT_4 在正常范围的上1/3水平。

7 低 T_3 综合征

低 T_3 综合征并非甲状腺本身病变,而是由于严重疾病、饥饿状态等使甲状腺激素 (T_4) 在外周组织向 T_3 转化障碍导致循环中甲状腺激素水平减低,也称为甲状腺功能正常的病态综合征,是机体的一种保护性反应。主要见于营养不良、精神性厌食、糖尿病、充血性心力衰竭、严重肝肾疾病等。实验室检查的特征是血清 TT_3 减低,反 T_3 (rT_3) 增高, TT_4 正常或轻度增高, TSH 正常。严重病例可以出现 TT_4 和 FT_4 减低, TSH 仍正常。患者的基础疾病治疗恢复后,甲状腺激素水平可逐渐恢复正常,不需要给予替代治疗,因甲状腺激素不当提高机体代谢率,可能带来副作用。

8 黏液水肿危象的治疗

黏液水肿危象是严重甲减的危重阶段,本病预后差,死亡率达 20%。多见于老年患者,90% 病例发生在冬季。主要表现为神志障碍、低体温、低钠血症、呼吸衰竭、低血压及周围循环衰竭等。根据甲减病史及体征、神志改变、低体温及甲状腺功能减低检查,诊断并不十分困难。病史不明者合并嗜睡、昏迷,伴有呼吸、心率缓慢尤其伴低体温者要想到本病的可能。

治疗包括以下几个方面:①积极改善呼吸状况,一旦发生呼吸衰竭就应气管插管或切开。②甲状腺激素替代治疗: $L-T_4$ 300~400 μg 立即静脉注射,以后 50~100 $\mu\text{g} \cdot \text{d}$ 静脉注射,直至病情好转能口服。如果没有 $L-T_4$ 注射剂,可将片剂磨碎后胃管鼻饲。由于 T_4 需转化为 T_3 发挥作用,而黏液水肿危象时 T_3 转化受抑制,有学者主张直接用 T_3 或 T_3/T_4 联合替代。然而,由于 T_3 活性较强,容易引起心律失常,诱发缺血性心脏病,故低心血管疾病风险的年轻患者可加用 T_3 ,也可口服干甲状腺片,每次 80 mg,每 8h 1 次。③糖皮质激素:黏液水肿危象使用甲状腺激素以后,机体对糖皮质激素需要量增加,因此,凡诊断危象者都应给予氢化可的松 100 mg, Q8h,以防发生肾上腺皮质危象。④抗生素:黏液水肿危象没有

其他诱因时首先考虑感染,可试验使用广谱抗生素,直至细菌培养及其他检查无感染证据时才可停用。⑤血容量调节:由于黏液水肿危象常有水滞留,心功能减低,补液不易过快、过多,如无发热,每日 500~1000 mL 即可,严重低钠血症 (血钠 $<120 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可将呋塞米与小剂量高渗盐水联合应用。⑥保暖:低体温者要适当提高房间温度及增加被褥。

9 过度替代对机体的影响

有研究表明,在 $L-T_4$ 替代治疗的甲减患者中,10%~33% 的患者 TSH 水平低于正常,这在甲状腺癌术后抑制治疗中更常见,其对机体的影响与轻度甲状腺功能亢进 (甲亢) 类似。

9.1 骨质疏松

甲亢是骨质疏松的危险因子,但亚临床甲亢对骨密度的影响研究较少,有报道尽管患者血清中甲状腺激素在正常范围内,只要 TSH 受抑制,患者的骨代谢转化率就有增高^[10]。因甲状腺激素可直接刺激破骨细胞对骨吸收的作用加强,长期外源性甲状腺激素替代治疗可使绝经期前妇女骨密度减低。因此,对长期服用甲状腺激素,尤其是超生理剂量者应密切观察药物对骨骼的不良反应。

9.2 动脉纤维化

亚临床甲亢是动脉纤维化的危险因子,一项对 2007 个 60 岁以上老年人进行的 10 年随访结果表明,动脉纤维化与血清 TSH 相关,其中血清 $\text{TSH} < 0.1 \text{ mU} \cdot \text{L}$ 的患者动脉纤维化的发生率是正常 TSH 组的 3.1 倍^[11]。

9.3 其他方面

由于甲状腺激素增加心率、增加心肌收缩力、增加心肌耗氧,对老年人,尤其合并缺血性心脏病患者更应密切观察,避免加重心肌缺血,诱发急性心肌梗死、心力衰竭及心律失常。另外,一项鹿特丹研究发现,亚临床甲亢患者患老年痴呆的危险性增加^[1]。

10 甲状腺激素替代治疗的理想维持剂量及监测指标

补充甲状腺激素,重新建立下丘脑-垂体-

甲状腺轴的平衡一般需要4~6周,故治疗初期,每4~6周检测甲功,调整L-T₄剂量,直至达到治疗目标。治疗达标后,需要6~12月复查一次相关激素指标。

甲减替代治疗的目的是为了补充不足的激素,尽可能满足正常需要,在质和量上达到正常生理效应。其理想剂量的判断指标目前多认为:以临床症状基本缓解,T₃、T₄在正常范围,TSH浓度降至正常或接近正常低限为宜,推荐目标值为0.5~1.5 mU·L⁻¹。但对甲状腺癌术后抑制替代治疗者,抑制肿瘤复发的TSH目标值,低危患者为0.1~0.5 mU·L⁻¹,高危患者<0.1 mU·L⁻¹。需要结合患者全身情况,在患者能耐受的前提下,尽量使TSH达到目标值。一般来说,甲状腺片的替代剂量90~180 mg·d⁻¹,L-T₄替代剂量100~150 μg·d⁻¹。由于每个人对药物的效力及不良反应差异较大,治疗需要个体化,定期监测甲功,调整剂量,尽可能的使治疗效果达到满意。

【参考文献】

- [1] 滕卫平,曾正陪等.中国甲状腺疾病诊治指南,2008,4
- [2] 高燕明,高妍.甲状腺功能减退症的替代治疗及进展.中级医刊,1977,32(8):548
- [3] Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well -

being of patients on thyroxine - a community based study. J Endocrinol, 2000, 164: 327

- [4] Buneveclus R, Kazanavicius G, Zalinkevicius, et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N. Engl J Med, 1999, 340: 424
- [5] Anne Engum, Ttime Bjero, Arnstein Mykletum, et al. An association between depression, anxiety and thyroid function - a clinical factor or an artefact? Acta Psychiatr Scand, 2002, 106: 27
- [6] Gessekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thy - rioid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA, 2004, 292: 2591
- [7] Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. . Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? Thyroid, 2005, 15: 44
- [8] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol, 2005, 105 (2): 239
- [9] Slawik M, Klawitter B, Meiser E, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: A randomized control trail comparing tow doses of thyroxine with a combination of T4 and triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (11): 4115-4122
- [10] Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, et al. Persisten increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85: 4157
- [11] Watsky JC, Koeniger MA. Prewalence of iatrogenic hyperthyroidism in a community hospital. J Am Board Fam Pract, 1998, 11: 175

文章编号: 1672-3384(2009)-01-0014-05

糖尿病视网膜病变的内科药物治疗进展

【作者】 杨金奎

首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科 (北京 100730)

【中图分类号】 R774.13

【文献标识码】 B

控制血糖,控制血压,使血糖长期保持达标,血压<130/80mmHg。大型的前瞻性随机研究证实,以达到接近正常血糖水平为目标的糖尿病强化治疗,可以防止和(或)延迟糖尿病视网膜病变的发生。高血压已被确认是发生黄斑水肿的危

险因素,与增殖期视网膜病变的出现相关。试验证实,降低血压可以延缓视网膜病变的发展。其他药物治疗,如PKC-β抑制剂、晚期糖基化终末产物抑制剂、噻唑烷二酮类、生长抑素类似物、改善血液微循环、血流变的药物如胰激肽原酶(怡