“桑榆非晚”看老年甲状腺疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003134



从流行病学角度看老年人甲状腺疾病的合理管理

倪文婧，徐书杭

（南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科，南京　210028）

【摘　要】甲状腺疾病是老年人最为常见的疾病之一。基于人群和临床的流行病学研究表明，老年人群的甲状腺疾病患病谱不同于普通成人，呈现独特的“高低”现象：临床甲减和亚临床甲减、甲状腺结节患病率更高，甲状腺癌患病率相对较低，但甲状腺恶性肿瘤的复发率和相关死亡率均更高。女性、碘缺乏、甲状腺相关抗体阳性、糖脂代谢紊乱会增加甲状腺疾病的患病风险。因此，了解目前老年人群甲状腺疾病的流行病学特点，识别相关危险因素，有助于促进老年甲状腺疾病规范化管理。

【关键词】老年人；甲状腺疾病；流行病学；危险因素

【中图分类号】R581　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2022-04-25

Optimal management of thyroid diseases in the elderly from epidemiological perspectives

Ni Wenjing, Xu Shuhang

(*Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine*)

【**Abstract**】Thyroid disease is one of the most common diseases in the elderly. Population- and clinical epidemiology-based studies have shown that the prevalence of thyroid diseases in the elderly is different from general adults, showing a unique “high and low” phenomenon: the prevalence of clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism and thyroid nodules is higher; the prevalence of thyroid cancer is relatively low, whereas the recurrence rate and mortality are higher. Female, iodine deficiency, positive thyroid autoantibodies, disturbance of glucose and lipid metabolism increase the risk of thyroid diseases. Therefore, understanding the epidemiological characteristics of thyroid diseases in the elderly and identifying relevant risk factors will help promote the standardized management of thyroid diseases in the older population.

【**Key words**】the elderly; thyroid disease; epidemiology; risk factor

作者介绍：倪文婧，Email：nwj43xxh@163.com，
研究方向：内分泌及代谢性疾病。

通信作者：徐书杭，南京中医药大学附属中西医结合医院副主任医师，硕士生导师，德国洪堡大学医学博士，日本长崎大学、韩国 Asan 医学中心访问学者。现任中华医学会内分泌学分会青年委员、甲状腺学组委员、中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会常务委员、中国医师协会介入医师分会甲状腺介入专业委员会甲状腺介入学组常委、江苏省医学会内分泌学分会委员、江苏省医师协会内分泌代谢科医师分会甲状腺学组副组长。参与 CSCO2019 持续/复发/转移性 DTC 指南、CSCO2021 成人 DTC 诊治指南、CSCO2021 儿童 DTC 管理指南、2021 老年甲状腺疾病专家共识等编写。主持国家自然科学基金、江苏省重点研发计划（社会发展）、江苏省卫健委医学科研项目、省六大人才高峰项目等项目。以第一作者或通信作者发表论文 60 篇，主编或副主编专著 6 部，参编参译专著 12 部，在 ITC、AOTA、ETA、AOCE 等国际会议口头发言或大会报告 10 次。第四届江苏中医药优秀青年之星，江苏六大人才高峰项目培养对象，获得 2018 年江苏省科学技术奖三等奖（第三名）、2019 年和 2021 年江苏省卫生健康委医学新技术引进奖一等奖（均第一名）、2021 年中国医院协会医院科技创新奖三等奖（第一名），Email：shuhangxu@163.com。

基金项目：江苏省重点研发计划（社会发展）资助项目（编号：BE2020726）；江苏省卫生健康委医学研究面上资助项目（编号：M2020102）；2021 年中华国际医学交流基金会甲状腺中青年医生研究资助项目（编号：BQE-JZX-202115）。

优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1119.034.html（2022-11-15）

目前，我国≥60 岁人口已达 2.6 亿人，表明我国已全面进入老龄化社会。随着年龄的增长，甲状腺疾病患病率逐渐增加，已成为老年人最常见的内分泌疾病之一。我国 31 省市的大型全国流行病学调查（Thyroid, Iodine, and Diabetes, Epidemiological survey, TIDE 2015-2017）结果显示，人群整体的甲状腺疾病患病率高达 50.96%，其中老年人群的患病率更高[1]。甲状腺疾病主要包括甲状腺功能亢进症（甲亢）、甲状腺功能减退症（甲减）和甲状腺结节。老年人甲状腺疾病的患病特点与普通成人有差异，了解老年甲状腺疾病的流行病学现状、识别老年甲状腺疾病患病的相关危险因素，有助于推动老年甲状腺疾病预防、筛查、诊断、治疗和随访的全程管理，提升老年人群的生活质量。

1 流行病学

1.1 甲状腺功能亢进症

老年人群的甲亢患病率总体偏低。一项荟萃分析纳入欧美国家2 116名≥80岁的社区老人，发现临床甲亢和亚临床甲亢的患病率分别为0.2%和2.8%[2]。另一项来自美国社区的研究，纳入5 392例≥65岁的老年人，发现甲亢的总患病率为1.15%。排除既往已明确甲亢病史且接受治疗的老人后，新确诊为临床甲亢的患病率仅0.26%，亚临床甲亢患病率仅0.78%[3]。Graves病是甲亢的主要病因。我国临床甲亢和Graves病的患病率随年龄增长呈下降趋势。60~69岁人群临床甲亢和Graves病的患病率分别为0.65%和0.46%，≥70岁老人的临床甲亢和Graves病的患病率分别是0.47%和0.28%，均明显低于普通成人[1]。其中，轻度亚临床甲亢的患病率随年龄增长有所攀升，但重度亚临床甲亢的患病率和年龄之间无明显相关性[4]。

1.2 甲状腺功能减退症

甲减是老年人最常见的甲状腺疾病之一。我国≥60岁人群临床甲减患病率为3.5%，而亚临床甲减的患病率则高达35.22%[1]。值得注意的是，血清促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）作为诊断甲减最敏感的指标，随增龄而生理性升高。这可能导致老年人群亚临床甲减被过度筛查和诊断。2018年，我国一项研究调查了10个城市的14 985名居民的甲减患病率。该研究界定≥65岁老人的TSH参考范围是0.75~8.86 mIU/L，高于普通成人的0.76~6.57 mIU/L。相比基于普通成人TSH参考范围筛查出的亚临床甲减患病率，采用年龄特异性的TSH参考范围后，老年人群临床甲减的患病率从2.09%下降到1.6%，亚临床甲减的患病率从19.87%下降到3.3%[5]。因此，未来可能有必要建立老年人群的TSH参考范围，以减少老年人群甲减的过度诊断。

1.3 甲状腺自身免疫

由于自身免疫性甲状腺疾病的确诊需依赖病理学结果，在人群中筛查与诊断该疾病存在一定难度。因此，多数流行病学调查基于甲状腺过氧化酶抗体（thyroid peroxidase antibody，TPOAb）和甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibody，TgAb）的阳性率以评估人群甲状腺自身免疫状态。来自荷兰[6]、伊朗[7]的研究均显示，老年人甲状腺相关抗体阳性率约13%，与普通成人结果相近。我国TIDE研究表明，人群整体的甲状腺相关抗体阳性率为14.19%，其中60~69岁老人TPOAb和TgAb的阳性率低于整体人群，分别为11.55%和10.20%，≥70岁老人的抗体阳性率略有下降，TPOAb和TgAb的阳性率分别为11.41%和9.85%[1]。2019年，来自我国华东地区的一项流行病学调查，纳入1万余名≥18岁成人，发现>60岁老年男性的甲状腺相关抗体阳性率接近12%，老年女性接近26%[8]。总体而言，老年女性抗体阳性率明显高于男性，但增龄与抗体阳性率之间的关系尚不明晰。

1.4 甲状腺结节和肿瘤

作为老年人群最为常见的甲状腺疾病，我国≥60岁老人整体甲状腺结节的患病率高达68.24%[1]。一份覆盖中国30个省市的大型医疗保健数据显示，自25岁以后，甲状腺结节患病率随年龄增加而增加，≥80岁老人的结节患病率高达71.4%[9]。老年人群的甲状腺结节一般体积较大、多发结节比例较高，性质多以良性为主，恶性结节发病率低于普通成人[10]。根据中国肿瘤登记年报，2005年至2015年间年龄特异性的甲状腺癌集中于50~54岁发病，自54岁后发病率逐渐下降，≥75岁群体的甲状腺癌发病率趋于平稳。值得注意的是，全球甲状腺癌相关死亡率集中于70岁及以上的高龄患者[11]，提示老年人甲状腺癌的恶性度通常较高，相关死亡率也高于普通成人。

2 危险因素

2.1 年龄

年龄是影响甲状腺疾病的关键因素，但在不同国家和人群中，结果各有不同。就甲亢而言，我国老年人甲亢患病率随年龄增长而下降，但是美国国家健康和营养调查则显示出相反的结果[12]。西班牙一项研究发现，>70岁女性甲亢的患病率为女性全年龄段最高，而甲减的患病率会随增龄而上升[13]。考虑到TSH水平会随增龄生理性升高，明确年龄特异性的TSH参考范围，有助于进一步明确甲状腺功能异常在不同年龄段中的患病谱。

老年人甲状腺结节患病率也明显高于普通成人，但是甲状腺癌发生率相对较低。因此，我国相关专家共识不建议对社区老年人通过甲状腺超声普遍地进行甲状腺结节筛查[14]。相比普通成人，老年患者的甲状腺癌灶体积更大、侧区淋巴结转移和血管侵犯比例更高，肿瘤分期更高，甲状腺髓样癌、低分化癌和未分化癌更为常见[15]。因此，对于老年甲状腺癌患者，应注意结合老年综合评估、生存风险等，平衡不同治疗带来的获益与风险[14]。

2.2 性别

目前的研究普遍显示，女性甲状腺功能异常和甲状腺结节的风险均高于男性。女性是严重临床甲亢的独立预测因子[4]，也是甲状腺结节患病的危险因素之一[16]。然而，男性是甲状腺结节恶性风险、甲状腺癌淋巴结转移风险增加的重要危险因素[17]。有研究显示，≥65岁分化型甲状腺癌患者中，男性预后更差[18]。

2.3 碘营养状态

碘营养状况与甲状腺疾病的关系一直备受重视，碘缺乏和碘过量均可导致甲状腺疾病患病率增加[19]。伴随我国食盐加碘政策的施行，整体人群TSH的第97.5百分位水平随中位尿碘浓度（urine iodine concentration，UIC）上升，而第2.5

百分位随之下降[20]。在碘适宜和充足地区，人群甲状腺疾病的患病率无显著差异。但随着碘摄入量的增加，人群亚临床甲减和临床甲亢的患病率随之增加[1]。本研究团队在水源性高碘地区的调查也显示，UIC≥700 μg/L是亚临床甲减的危险因素[21]。此外，食盐加碘政策有效降低了人群甲状腺抗体的阳性率和甲状腺结节的患病率[1]。上述现象可能也存在于老年人中，但由于老年人TSH生理性升高，老年人碘营养状况与甲状腺功能异常的关系仍缺乏直接证据。

碘营养状况还与甲状腺癌组织病理学亚型的分布相关。在碘缺乏地区，人群甲状腺癌风险更高，甲状腺滤泡状癌和未分化癌更常见。而在碘充足地区，甲状腺乳头状癌更常见。对碘缺乏地区实施加碘政策后发现，补碘使得甲状腺癌组织学亚型向侵袭性更低的类型转变[22]。尽管老年人甲状腺癌中滤泡性癌及其他低分化癌的比例明显高于普通成人，但这种改变是否与碘营养状况有关，目前仍缺乏相关研究加以阐明。

总体而言，我国TIDE研究证实了食盐加碘政策的有效性，提示人群应继续保持适碘饮食，保证碘营养处于适宜范围，但缺乏针对老年人碘营养状况与甲状腺疾病之间的相关性研究。

2.4 甲状腺自身免疫

甲状腺自身免疫也被普遍认为是甲状腺功能异常的危险因素之一。荷兰一项研究纳入年龄均为85岁的高龄老人，发现相比于TPOAb阴性者，TPOAb阳性人群患临床甲减（6.4% vs. 14.5%）和亚临床甲减的比例更高（3.1% vs. 16.1%）[6]。一项中位随访9.1年的研究显示，TPOAb阳性者在随访3年、6年和9年后甲减的患病风险分别是TPOAb阴性者的4.14倍、7.57倍和4.21倍；随访6年后的甲亢患病风险是2.5倍[7]。当TPOAb>150 IU/mL，甲减和甲亢的患病风险分别是TPOAb<20 IU/mL的10倍和5倍[13]。甲状腺自身免疫是否是甲状腺癌的危险因素未有定论，且多数研究集中于全年龄段甲状腺癌患者，鲜少有专门针对老年人的相关研究。

2.5 代谢紊乱

肥胖、代谢综合征（metabolic syndrome，MetS）等也会增加甲状腺功能疾病的患病风险。≥65岁的中国人群中，肥胖患者甲减和亚临床甲减的患病率、TPOAb和TgAb的阳性率均高于非肥胖人群。这一特点在老年女性中更为突出[23]。此外，一项纳入2 483名成人的研究发现，甘油三酯与血清TSH水平呈正相关。进一步分析显示，老年人的甘油三酯和腰围是独立预测TSH水平的因子[24]，提示代谢相关指标与甲状腺功能密切相关。对于代谢紊乱的老年人或可能需要进一步筛查甲状腺功能。

就甲状腺结节而言，已有多项研究表明，代谢紊乱是甲状腺结节患病率增加的危险因素。一项来自天津的研究发现，MetS患者的甲状腺结节患病率明显高于非MetS人群，≥60岁老年MetS患者甲状腺结节的患病风险比非MetS老人高1.84倍[25]。此外，在美国进行的一项为期10年的前瞻性研究发现，糖尿病患者甲状腺癌的发生风险增加25%[26]。但现有流行病学调查多聚焦于整体人群甲状腺疾病和代谢紊乱的研究，专门针对老年人群的相关性研究仍较有限。

3 老年甲状腺疾病的合理应对

甲状腺疾病已经成为老年人群常见疾病，基于其流行病学特点可以发现，老年人群的甲状腺疾病谱呈现独特的“高低”现象：临床甲减和亚临床甲减、甲状腺结节患病率明显高于普通成人，而甲状腺癌患病率相对较低；临床甲亢和亚临床甲亢患病率虽低，但二者对老年人心血管、骨骼系统造成的危害较高；老人甲状腺乳头状癌的比例较低，但是甲状腺恶性肿瘤的分化程度低，淋巴结转移率高，肿瘤分期、复发率和相关死亡率均高于普通成人[27]。在老年人中，女性、碘缺乏、甲状腺相关抗体阳性会增加甲状腺疾病的患病风险。此外，肥胖、MetS等也是甲状腺功能紊乱和甲状腺结节的危险因素。

2021年，我国发布的《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识》[14]为老年人甲状腺疾病的防治提供了诸多具体推荐。总体而言，尽管老年人甲亢、亚临床甲亢较为少见，但需积极干预，减少其对心脏、骨骼的影响。对于较常见的甲减和亚临床甲减，需要结合TSH水平、年龄、甲减症状、心血管危险因素等合理治疗，避免过度治疗。对于最为常见的甲状腺结节，无需常规筛查，避免过度筛查。对于甲状腺肿瘤，评估其肿瘤类型及进展风险，并结合患者基础状况，决定合理治疗方案。同时，应注意保证合理的碘营养状况，纠正合并存在的代谢紊乱。

总体而言，了解老年甲状腺疾病的患病谱和相关危险因素，为后续老年甲状腺疾病的规范化管理，优化公共卫生结构，减轻社会医疗负担，保障老年人的生活质量提供了前期基础。未来，有必要进一步开展样本量更大的老年人群临床研究，延长随访时间，进行高质量的人群研究，观察老年人群甲状腺疾病的转归与终点事件，从而加深对老年甲状腺疾病的认识，促进社会健康老龄化。

参 考 文 献

[1] Li YZ, Teng D, Ba JM, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. Thyroid, 2020, 30(4): 568-579.

[2] Du Puy RS, Poortvliet RKE, Mooijaart SP, et al. Outcomes of thyroid dysfunction in people aged eighty years and older: an individual patient data Meta-analysis of four prospective studies (towards understanding longitudinal international older people studies consortium)[J]. Thyroid, 2021, 31(4): 552-562.

[3] Diab N, Daya NR, Juraschek SP, et al. Prevalence and risk factors

of thyroid dysfunction in older adults in the community[J]. Sci Rep, 2019,9(1):13156.

[4] Wang CY, Li YZ, Teng D, et al. Hyperthyroidism prevalence in China after universal salt iodization[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021,12:651534.

[5] Zhai XD, Zhang L, Chen LL, 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.

[6] du Puy RS, Poortvliet RKE, Snel M, et al. Associations of elevated antithyroperoxidase antibodies with thyroid function, survival, functioning, and depressive symptoms in the oldest old: the leiden 85-plus study [J]. Thyroid, 2019, 29(9): 1201-1208.

[7] Amouzegar A, Gharibzadeh S, Kazemian E, et al. The prevalence, incidence and natural course of positive antithyroperoxidase antibodies in a population-based study: Tehran thyroid study[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169283.

[8] 陈 奕. 自身免疫性甲状腺炎及相关疾病流行病学研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.

Chen Y. Epidemiological study of autoimmune thyroiditis and its related diseases[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2019.

[9] Li YH, Jin C, Li J, et al. Prevalence of thyroid nodules in China: a health examination cohort-based study[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 676144.

[10] 杨艳丽, 崔 岱. 老年人甲状腺结节相关性研究进展[J]. 实用老年医学, 2021, 35(4): 330-332, 337.

Yang YL, Cui D. Research progress on correlation of thyroid nodules in the elderly[J]. Pract Geriatr, 2021, 35(4): 330-332, 337.

[11] Deng YJ, Li HT, Wang M, et al. Global burden of thyroid cancer from 1990 to 2017[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(6): e208759.

[12] Aoki Y, Belin RM, Clickner R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: national Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002)[J]. Thyroid, 2007, 17(12): 1211-1223.

[13] Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Di@bet. es study[J]. Thyroid, 2017, 27(2): 156-166.

[14] 中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢疾病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组, 刘幼硕, 等. 中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(5): 399-418.

Endocrine Metabolic Diseases Group of the Chinese Geriatrics Society, Chinese Medical Association Thyroid Group of the Chinese Society of Endocrinology, Liu YS, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China(2021)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37(5): 399-418.

[15] Wang ZH, Vyas CM, Van Benschoten O, et al. Quantitative analysis of the benefits and risk of thyroid nodule evaluation in patients ≥70 years old[J]. Thyroid, 2018, 28(4): 465-471.

[16] Yao Y, Chen XH, Wu SZ, et al. Thyroid nodules in centenarians: prevalence and relationship to lifestyle characteristics and dietary habits [J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 515-522.

[17] Wang YJ, Guan Q, Xiang J. Nomogram for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study of 8 668 patients[J]. Int J Surg, 2018, 55: 98-102.

[18] Shi LY, Liu J, Yu LJ, et al. Clinic-pathologic features and prognostic analysis of thyroid cancer in the older adult: a SEER based study [J]. J Cancer, 2018, 9(15): 2744-2750.

[19] 单忠艳, 滕卫平. 我国甲状腺疾病的防治现状、对策及挑战[J]. 诊断学理论与实践, 2020, 19(4): 329-333.

Shan ZY, Teng WP. Current status of prevention and treatment of thyroid diseases in China: strategy and challenges[J]. J Diagn Concepts Pract, 2020, 19(4): 329-333.

[20] Zhao L, Teng D, Shi XG, et al. The effect of increased iodine intake on serum thyrotropin: a cross-sectional, Chinese nationwide study [J]. Thyroid, 2020, 30(12): 1810-1819.

[21] Zhang YC, Sun Y, He ZW, et al. Age-specific thyrotropin references decrease over-diagnosis of hypothyroidism in elderly patients in iodine-excessive areas[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021: 2021Sep28.

[22] Gharib H. Does iodine cause thyroid cancer?[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2018, 14(4): 525-526.

[23] Wang B, Song RH, He WW, et al. Sex differences in the associations of obesity with hypothyroidism and thyroid autoimmunity among Chinese adults[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1397.

[24] Deng B, Yuan Y, Zhong M, et al. The relationship between metabolic parameters, age, and thyroid status: a cross-sectional study-based national survey of iodine nutrition, thyroid disease[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2021, 14: 1723-1730.

[25] Guo WX, Tan L, Chen W, et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population [J]. Endocrine, 2019, 65(2): 357-364.

[26] Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the national institutes of health-AARP diet and health study[J]. Thyroid, 2011, 21(9): 957-963.

[27] 徐书杭, 刘 超. 重视老年人甲状腺疾病的诊治[J]. 实用老年医学, 2021, 35(4): 325, 329.

Xu SH, Liu C. Pay attention to the diagnosis and treatment of thyroid diseases in the elderly[J]. Pract Geriatr, 2021, 35(4): 325, 329.

（责任编辑：唐秋姗）