“桑榆非晚”看老年甲状腺疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003140

解读中国首部《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识》

李玉姝，单忠艳
（中国医科大学附属第一医院内分泌科、中国医科大学内分泌研究所、
国家卫生健康委员会甲状腺疾病重点实验室（共建），沈阳 110011）

【摘 要】2021年5月《中华老年医学杂志》和《中华内分泌代谢杂志》同步发表了《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识》（简称《共识》），这是由内分泌代谢病和老年病专科医生共同制定的我国首部针对老年人甲状腺疾病诊疗的共识。《共识》包括5个部分，共提出40条推荐意见。结合中国的流行病学数据，以及国内外相关文献和证据，该指南着重关注老年甲状腺疾病患者的综合评估与筛查；老年人甲亢的临床特点、并发症及治疗的注意事项；老年人甲减、亚临床甲减并发症及个体化治疗选择和目标；老年人分化型甲状腺癌的临床特点及分层管理。该共识对提高我国老年人甲状腺疾病的临床诊疗水平、促进健康老龄化具有重要意义。

【关键词】老年人甲状腺疾病；专家共识；评估；治疗；管理
【中图分类号】R581.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2022-05-02

Interpretation of China’s first “Expert Consensus on Diagnosis and Treatment for Elderly with Thyroid Diseases in China”

Li Yushu, Shan Zhongyan
（*Department of Endocrinology, The First Hospital of China Medical University, Institute of Endocrinology of China Medical University, Key Laboratory of Thyroid Diseases of National Health Commission of the People’s Republic of China*）

【**Abstract**】In May 2021, the “Expert Consensus on Diagnosis and Treatment for Elderly with Thyroid Diseases in China”（herinafter as the “Consensus”）was published on the *Chinese Journal of Geriatrics* and the *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, simultaneously. This is the first consensus on the diagnosis and treatment of thyroid diseases for the elderly in China, which is drafted by endocrinologists and geriatricians jointly. The Consensus consists of five parts, with a total of 40 recommendations. Based on the epidemiological data of China, as well as relevant literature and evidence from domestic and abroad studies, the Consensus focuses on comprehensive evaluation and screening of elderly patients with thyroid diseases; clinical characteristics and complications of senile hyperthyroidism and points for attention in treatment; complications of subclinical hypothyroidism in the elderly and individualized treatment options and goals; clinical characteristics and stratified management of differentiated thyroid carcinoma in the elderly. The Consensus is of great significance to improve the clinical diagnosis and treatment of senile thyroid diseases in China and to promote healthy aging.

【**Key words**】elderly with thyroid disease; expert consensus; evaluation; treatment; management

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）、自身免疫甲状腺炎以及甲状腺结节和甲状腺癌。甲状腺疾病已经成为常见病和多发病，中国31省市78 470例成年人的流行病学调查（TIDE研究）结果显示[1]，老年人甲状腺疾病患病率高于总体人群，其中甲减和亚临床甲减、亚临床甲亢、甲状腺结节的患病率均随年龄增加而增加。老年人因增龄导致生理功能和机体调节能力变化，以及常多发共患疾病，使得老年人甲状腺疾病在临床表现、诊断标准、治疗考量和治疗目标等方面均与普通成人存在一定差异。本《共识》针对甲亢、甲减、甲状腺结节和分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma, DTC）分别给予系统的诊疗指导意见[2]。

1 老年人甲状腺疾病的诊断和评估

促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）是诊断亚临床甲状腺疾病最敏感的指标。但是，增龄会影响TSH参考范围的上限。美国NHANES III调查发现，40岁以上每增加10岁，TSH正常范围上限升高0.2~0.3 mU/L，70~80岁及80岁以上人群的TSH正常上限范围比60~70岁人群高1.6 mU/L或3.2 mU/L[3]。我国31省市碘与甲状腺疾病调查也发现，随着年龄的增长，TSH的97.5百分位数升高，每增加10岁血清

作者介绍：李玉姝，Email：liyushu@126.com，
研究方向：自身免疫性甲状腺病发病机理研究。
作者介绍：单忠艳，Email：cmushanzhongyan@163.com。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.1132.046.html（2022-11-15）

TSH的上限值升高0.534 mU/L[4]。这种TSH随增龄的变化反映了老年人下丘脑-垂体-甲状腺轴变化，可能是老年人减缓自身分解代谢的一种保护机制。

在目前的临床实践和流行病学研究中发现亚临床甲减在老年人中最常见，患病率近20%，但是大多数属于轻度亚临床甲减，仅有10%的患者水平≥10 mU/L。利用全国十城市调查的数据分析显示，与采用试剂盒TSH参考范围相比，如果采用年龄特异性TSH参考范围，≥65岁的老年人亚临床甲减患病率由19.87%降至3.3%，临床甲减患病率也有一定程度降低[4]。是否应该建立年龄特异性的正常参考范围来诊断老年（亚）临床甲减值得探讨。本版共识仍沿用成人TSH参考范围诊断疾病，因为目前尚缺乏改变老年人TSH参考范围对健康结局影响的研究证据。然而，后续推荐中基于临床研究证据建议的老年人甲减治疗目标，以及亚临床甲减治疗选择的年龄分层管理，实际上与增龄至生理性TSH水平升高的认识相切合。

老年人甲状腺疾病患者的特点在于常并存会影响其健康状态的老年综合征、多种共病以及多重用药，所以该共识强调采用老年综合评估（老年综合评估一、老年综合评估的概念及其由来老年综合评估（comprehensive geriatric assessment，CGA），包括使用工具量表评估日常生活能力、移动/平衡能力、理解/交流能力、生活质量等，以及对营养不良和肌少症等疾病状态进行动态评估，了解整体健康状态及干预后变化，以个体化制定或调整治疗方案，最大限度改善功能状态、提高生活质量。CGA评估要应用于各类型老年甲状腺疾病患者中，贯穿诊疗过程的始终，这一点特别值得内分泌科医生的重视。

老年人甲状腺疾病患病率高、症状隐匿、危害较大，虽然不推荐在普通老年人群中筛查甲状腺疾病，但是建议老年人在入住养老院、住院、常规健康体检时筛查甲减，尤其是老年女性和具有甲状腺疾病家族史等高危因素的老年人，筛查的指标首选TSH。

2 老年人甲亢的特点及治疗方案的选择

老年人甲亢与普通成人相比具有以下临床特点：Graves病（Graves' disease，GD）甲亢的甲状腺肿大程度低，高代谢症候群表现不明显，淡漠型甲亢相对常见，易伴发心率失常如心房颤动和心功能不全。因此要注意识别出这些不典型的老年甲亢患者，避免漏诊和误诊。

临床甲亢对心脏、骨骼和认知功能等均有不良影响，应积极治疗。抗甲状腺药物（antithyroid drugs，ATDs）、放射性碘（^{131}I）和手术治疗均是老年甲亢患者可选的治疗方案。由于老年人甲亢病因毒性多结节性甲状腺肿比例高于年轻患者、心房颤动和心功能不全风险高、ATD治疗停药后复发对老年人健康威胁大等原因，对于老年甲亢更倾向于推荐应用^{131}I彻底治疗甲亢。对于病情较重者，^{131}I治疗前后宜应用ATDs控制甲功，应用β受体阻滞剂控制心室率。病情较轻且无心脏并发症的老年GD甲亢患者首选ATDs治疗。生存期短或不适合行^{131}I或手术治疗的毒性多结节性甲状腺肿或高功能腺瘤者也可选择ATDs长期维持治疗。老年甲亢患者甲状腺激素升高程度多低于年轻患者，ATDs敏感性更高，但ATDs副作用风险更大且呈剂量依赖性[5-6]，建议起始药物剂量不宜过大。ATDs在老年人中的副作用有肝毒性和粒细胞缺乏症，均较年轻患者更易出现，发生粒细胞缺乏时致死率高于年轻人，要注意监测，并取得患者和家属的知情。ATDs疗程要足够12~18个月，但停药复发率仍然在50%左右，为了避免甲亢复发对心血管的不良反应，对衰弱的老年患者、甲亢复发且不能^{131}I治疗者可长期小剂量ATDs维持治疗。

老年亚临床甲亢分类与成人相同：根据血清TSH水平分为轻度（0.1 mU/L~正常值范围下限）和重度（<0.1 mU/L）；根据病程分为持续性（≥3个月）和暂时性（<3个月）；根据病因分为内源性和外源性，诊断时应予以鉴别。重度亚临床甲亢增加老年人心血管系统、骨质疏松与骨折、认知功能损害与痴呆等风险，危害比较明确，推荐按照甲亢治疗[7-8]。轻度亚临床甲亢也增加老年人心血管系统疾病的绝对风险，酌情考虑治疗，如持续性内源性轻度亚临床甲亢伴有动脉粥样硬化性心血管疾病、糖尿病、心力衰竭等各种心脏疾病，建议予以治疗。

3 老年人甲减个体化起始治疗及分层达标

老年临床甲减患者起病隐匿、进展缓慢，但对健康危害较大，增加多器官系统疾病风险，如心血管疾病、认知障碍，贫血等。因此建议高危和特定人群应筛查甲减，诊断明确者推荐甲状腺激素替代治疗。由于老年共病等，强调治疗前需进行CGA，尤其要了解心脏疾病及危险因素，对于存在心绞痛者，完善冠状动脉照影等检查，必要时先行血管重建治疗。

治疗首选左甲状腺素（levothyroxine，LT4），不推荐干甲状腺片。LT4 12.5~25 μg/d小剂量起始，缓慢调整剂量。推荐老年人甲减的控制目标根据年龄、心脏和骨骼风险个体化分层：无心脏疾病或心脏疾病危险因素的60~70岁老年患者，可将TSH控制在正常范围上1/2；70岁以上的老年患者，血清TSH控制目标应在4~6 mU/L，有心律失常或骨质疏松性骨折高风险的老年患者，血清TSH应控制在6~7 mU/L。长期替代治疗过度导致医源性甲亢易导致心房颤动、骨质疏松、肌少症和衰弱等，需定期监测和评估，避免替代治疗过度的风险。

甲状腺功能正常病态综合征（euthyroid sick syndrome，ESS）也称低T3综合征，是老年人常见的由于重病、饥饿、营养不良、大型手术和创伤等非甲状腺本身疾病造成的甲状腺激素改变，国内报道见于住院患者的17.7%~31.86%，特征为血清T3减低、反三碘甲腺原氨酸（reverse triiodothyronine，rT3）水平升高、T4正常或者轻度减低、TSH水平正常或轻度异常[9]。ESS是机体的一种保护性反应，不建议给予甲状腺激素治疗。

老年亚临床甲减（subclinical hypothyroidism，SCH）是否治疗取决于其危害和治疗能否获益，目前研究结果仍存在争议，可能与研究对象TSH升高的程度、年龄、危险因素等相关。多个研究一致显示老年SCH患者TSH≥10 mU/L时心血管事件、骨折和死亡的发生风险升高；回顾性研究提示40~70岁的SCH患者补充LT4可以降低心血管事件的发生风险，而在>70岁的患者中无此作用[10]。目前缺乏随机对照试验证实治疗老年人SCH降低心血管事件[11]。SCH对老年人的认知功能和生活质量的影响不明确，随机对照试验提示LT4治疗未能改善认知功能和疲劳评分等[12]。因此，老年SCH患者LT4治疗需谨慎，推荐基于TSH升高程度、年龄和

预期寿命、潜在的相关危险因素及合并疾病进行个体化LT4替代治疗。TSH≥10 mU/L且相对年轻（60~70岁）者推荐治疗；TSH<10 mU/L或者相对年轻（60~70岁）SCH如果伴有心血管疾病或其危险因素可考虑治疗。而80岁以上老年人SCH常规不推荐替代治疗。

4 老年人甲状腺结节与分化型甲状腺癌的管理

甲状腺结节患病率随年龄增加而增加，我国60~69岁老年人为32.23%，70岁以上为36.01%[1]。其中恶性结节的发生比例约占10%，等同于或可能低于年轻人的比例。年龄>70岁、男性、结节生长速度快、质地硬、活动度差、颈部淋巴结肿大、固定、持续性声音嘶哑、吞咽或呼吸困难是恶性病变的风险。

老年人甲状腺癌与普通成人相比有如下特点：随增龄甲状腺癌的组织亚型发生改变，乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）比例下降，滤泡状癌（follicular thyroid carcinoma，FTC）和其他预后较差类型的癌如未分化癌（anaplastic thyroid cancer，ATC）、髓样癌（medullary thyroid carcinoma，MTC）比率增加[13]。≥65岁的DTC年人肿瘤体积更大，Ⅳ期比例更高，腺外侵犯比例更高[14]。因此老年甲状腺癌患者预后相对较差，疾病特异性死亡风险高于普通成人。但是，观察性研究又显示部分老年的低危乳头状甲状腺微小癌（papillary thyroid microcarcinoma，PTMC）患者表现为肿瘤增大缓慢、新淋巴结转移出现率低于年轻人等疾病进展风险低的特性[15]。鉴于老年人甲状腺癌可以出现这2种相反的趋势，采取进一步治疗前充分评估其风险特征尤为重要。低危PTMC指：肿瘤直径不超过1 cm，肿瘤没有腺体外侵犯，不贴近被膜、气管和喉返神经，没有可疑的淋巴结转移，经细针穿刺细胞学诊断除外高危PTC病理亚型以及没有甲状腺癌家族史。具有上述特征的PTC老年人可能更适合积极观察，而不必立即手术。积极观察应由有经验的医生进行，并取得患者的知情同意，应定期进行超声随访，一旦出现肿瘤进展的征象立刻转为手术治疗。另一方面，老年DTC患者术后复发、远处转移和术后并发症风险均明显增加，因此大部分老年DTC患者，首选全甲状腺切除术；部分低危DTC患者，如基础状况较差，可考虑腺叶切除。中高危复发风险的DTC患者术后需考虑^{131}I治疗，同普通成人。

DTC术后复发风险分层是成人术后TSH抑制治疗目标设定的依据之一，老年人更应该重视TSH抑制治疗后副作用发生风险的评估。老年DTC患者术后，在启动LT4治疗前，应评估心功能和骨骼健康状况，完善老年CGA。老年人TSH<0.35 mU/L，甚至仅<0.5 mU/L时合并心律失常、骨质疏松骨折风险已经明显提高，因此，要根据复发和副作用两方面进行双风险评估，个体化设定TSH抑制治疗的目标，适当放宽的目标[16]，尤其在长期治疗中要及时调整TSH目标。

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] 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. 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. Expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with thyroid diseases in China (2021) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2021, 37(5): 399-418.

[3] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, 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.

[4] 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.

[5] Pearce SHS. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK[J]. Clin Endocrinol, 2004, 61(5): 589-594.

[6] Wang MT, Lee WJ, Huang T, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(3): 619-629.

[7] Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(10): 799-809.

[8] Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a Meta-analysis[J]. JAMA, 2015, 313(20): 2055-2065.

[9] 陈胜芳，毕佳音，宋浩明，等. 老年住院患者非甲状腺病态综合征的影响因素分析[J]. 中华老年医学杂志，2018,37(5)：532-535.
Chen SF, Bi JY, Song HM, et al. Analysis of influential factors of non-thyroidal illness syndrome in elderly inpatients[J]. Chin J Geriatr, 2018, 37(5): 532-535.

[10] Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(10): 811-817.

[11] Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study [J]. BMJ, 2019: l4892.

[12] Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26): 2534-2544.

[13] Girardi FM. Thyroid carcinoma pattern presentation according to age[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2017, 21(1): 38-41.

[14] Park HS, Roman SA, Sosa JA. Treatment patterns of aging Americans with differentiated thyroid cancer[J]. Cancer, 2010, 116(1): 20-30.

[15] Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(10): 1015-1020.

[16] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133.

（责任编辑：唐秋姗）