

· 述 评 ·

加强老年甲状腺疾病研究，提高临床诊治水平

邢小燕

(中日友好医院内分泌科, 北京 100029)

【摘要】老年甲状腺疾病谱涉及甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、甲状腺结节、甲状腺癌等。与非老年患者相比较,老年甲状腺疾病患者有其自身的病情特点,异质性较大,治疗方案及控制目标需要个体化。应积极开展针对老年甲状腺疾病的研究工作,以更好地提高临床诊治水平。

【关键词】老年人; 甲状腺疾病; 诊断; 治疗; 研究

【中图分类号】 R581; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.164

To strengthen the research of geriatric thyroid diseases and improve its clinical diagnosis and treatment

XING Xiao-Yan

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

【Abstract】 Geriatric thyroid diseases consist of hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid nodules, and thyroid cancer *et al.* The characteristics and heterogeneity of geriatric patients with thyroid diseases determine the individualization of therapeutic schedules and targets. It is necessary to develop more clinical research and investigation to promote its clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 aged; thyroid disease; diagnosis; therapy; research

Corresponding author: XING Xiao-Yan, E-mail: Xingxy221@126.com

中国已进入老龄化社会^[1],伴随着庞大的老年群体,老年健康问题日益突出。在内分泌疾病中,甲状腺疾病是仅次于糖尿病的老年常见疾病。与非老年患者相比较,老年甲状腺疾病患者的病情存在异质性,其基本健康状态、临床表现、并发症及合并症、治疗目标、预计生存期等均不同。为探讨以上问题,本期甲状腺专栏针对甲状腺功能减退症(甲减)、甲状腺功能亢进症(甲亢)、甲状腺结节、甲状腺癌进行了重点讨论,以期对老年甲状腺疾病的临床诊治策略提供有参考价值的借鉴。

1 重视甲状腺疾病筛查

受种族、性别、不同碘营养状态、不同诊断切点、不同疾病谱等影响,老年甲状腺疾病患病率报道存在差异。普遍趋势是,随着年龄增长,甲减、甲状腺结节、甲状腺癌的患病率均明显增长;但甲亢患病率增长不明显^[2,3]。亚临床甲状腺功能异常是

指甲状腺激素水平正常,仅促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平异常,包括亚临床甲减、亚临床甲亢,以前者患病率更高,并常见于女性^[2]。

甲状腺疾病严重威胁老年人健康,即便在亚临床状态也被认为与脂代谢异常、心肾等脏器损害、精神感知障碍、骨质疏松等具有相关性^[4,5]。由于老年人临床表现常呈隐匿或不典型特点,其病情往往容易被忽视,对机体更具潜在危害性。美国临床内分泌医师联合会(the American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)估计在美国约有1 300万人处在甲状腺功能异常的未诊断状态^[6]。美国第3次健康与营养普查(National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III)发现TSH水平随年龄增加而逐渐升高,而确诊为甲减或亚临床甲减、甲亢或亚临床甲亢的患者既往均无甲状腺病史,都

是通过普查才发现的^[2]。国内宁波地区1 709例>60岁退休老年人调查表明,甲状腺疾病患病率在新诊患者超过了已诊患者(分别为6.7%和3.8%),在新诊患者中87.3%为亚临床甲减。调查认为由于老年人症状不典型,造成临床不能及时诊断^[7]。研究发现,在罹患糖尿病的老年人群中常见甲状腺功能异常,据报道甲减患病率为8.1%~23.3%,甲亢患病率为0.5%~16.6%^[8,9]。尽管影响患病率的因素很多,但我们看到了老年疾病的共患性。

甲状腺疾病的早期诊断和及时治疗对于减少其危害性,改善预后是非常重要的。因此,应重视老年人群的甲状腺疾病筛查。可喜的是,随着人们健康意识增强,体检中甲状腺筛查项目开始增多,这无疑会检出更多的甲状腺疾病,特别是甲状腺结节^[3]。

2 甲状腺疾病诊治的临床思维

根据笔者多年的临床体会,老年甲状腺疾病患者有其自身的病情特点。(1)起病缓慢,具有隐蔽性。由于老年人机体功能退化,有时生理性变化与病理性变化的界限很难区分。特别是亚临床甲状腺功能异常,初期症状常不明显,往往要经过一段时期才能被发现。(2)老年人常存在多系统疾病,因此,临床表现可以错综复杂。中日友好医院内分泌科研究表明,在190例既往无甲状腺病史的老年糖尿病患者中甲状腺功能异常患病率高达38.5%,其中低T3综合征为22.1%;甲减为15.8%(其中亚临床甲减占70%),甲亢为0.5%。由于低T3综合征并非是甲状腺发生了病变,其甲状腺功能改变是严重疾病例如高血糖所导致的机体一种保护状态,并且随着病情好转可以恢复,因此需要与甲减鉴别,以免误用甲状腺激素替代治疗^[10]。(3)症状不典型。例如老年甲亢可呈淡漠型,不但无神经精神兴奋性表现,又无食欲亢进,甚至厌食、恶心呕吐等,易被误诊为老年性痴呆、胃炎,有些明显消瘦的患者常被误诊为胃癌;我们在临床中发现两例老年化脓性甲状腺炎患者,均无典型发热、甲状腺肿痛等症状,以“甲状腺结节性质待查”行甲状腺细针穿刺活检(fine needle aspiration biopsy, FNAB)后明确诊断,并给以相应治疗好转。

鉴于老年甲状腺疾病诊断的复杂性,临床医师需要具有慎密的临床思维,并制定个体化的治疗方案及控制目标。治疗原则是使老年患者在获益的同时,脏器功能得到最大限度的保护,并有较好的生存质量。

3 积极开展甲状腺疾病的临床研究

应该说,我国老年甲状腺疾病,无论是基础性研究还是观察性研究都取得了长足的进步。但相对于国外,尚存在着一定差距和需要努力的方向。

3.1 呼唤高质量的随机对照研究、真实世界研究

随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)可以为临床决策提供可以遵循的科学证据,特别是前瞻性队列研究。真实世界研究(real world research, RWR)是指在较大样本量(覆盖具有代表性的更广大受试人群)的基础上,根据患者的实际病情和意愿非随机选择治疗措施、开展长期评价并注重有意义结局的研究。与RCT相比较,RWR涵盖的范围更广,除治疗性研究之外,还可用于诊断、预后、病因等方面的研究,使研究结果更易转化到临床实践中^[11]。例如老年甲亢患者,药物、¹³¹I、手术是其基本治疗手段,但如何针对不同个体选择恰当的治疗方法从而取得更好的治疗效果?老年甲减患者长期甲状腺激素替代治疗,不同TSH控制水平的预后如何?老年甲状腺微小癌患者手术或保守观察的预后如何?都非常期待来自国人的RCT或RWR。

3.2 分子生物学研究进展为甲状腺疾病诊治提供了新的机遇

分子生物学指标对诊断甲状腺疾病有很大的参考价值。以甲状腺癌为例,起病比较隐匿,多以甲状腺结节为首要诊断,但甲状腺结节细胞病理学检查的不确定结果是其诊断面临的主要问题。目前,使用FNAB结合分子生物学指标的检测为判断结节的性质提供了另一高准确率的诊断方法,并有助于甲状腺癌的病理分型。这些分子生物学指标主要包括两类。(1)癌基因标志物。例如BRAF基因突变、Ras相关基因突变、Ret原癌基因突变、RET/PTC基因重组等^[12,13]。(2)肿瘤标记物。例如半乳糖凝集素3、细胞角蛋白19、抑癌基因-p53基因蛋白、甲状腺球蛋白、间皮瘤相关抗体、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶与组织蛋白酶、端粒酶及其逆转录酶等^[14,15]。另外,分子靶向药物在甲状腺癌治疗中也拥有巨大潜能,例如靶向血管内皮生长因子通路、丝裂原活化蛋白激酶通路、磷脂酰肌醇-3激酶通路的药物正在进一步的临床试验研究中。

关于甲亢或甲减,分子生物学研究同样也涉及到诊断、治疗以及预后评估等各个方面^[16,17]。应该看到,目前尚未发现针对甲状腺疾病具有完全特异性及敏感

性的分子生物学指标, 需要进行深层次研究。

3.3 加强多学科合作

甲状腺疾病谱涉及病种多, 发病机制不尽相同, 治疗手段各异, 需要与超声诊断科、病理科、核医学科、甲状腺外科、肿瘤科、放疗科等合作, 共同探讨疾病的诊断和治疗。目前, 各学科发展很快, 多学科合作实质上跨出了内分泌领域, 向着更广泛的医疗发展空间、科研发展空间迈进, 以达到更好地为临床服务的目的。

综上, 寄希望于随着基因组测序技术和生物信息学快速进步, 以及生物信息数据与大数据分析平台的逐步构建与整合, 能够为甲状腺疾病在基因组学、药物基因组学、病因机制上得到全面而深入的阐释, 最终实现个体化精准治疗的目的。

【参考文献】

- [1] National Bureau of Statistics of People's Republic of China. Communiqué of the National Bureau of Statistics of the People's Republic of China on Major Figures of the 2010 Population Census(No.1)[EB/OL]. [2011-04-28]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/201104/t20110428_30327.html. [中华人民共和国国家统计局.2010年第六次全国人口普查主要数据公报(第1号)[EB/OL]. [2011-04-28]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/201104/t20110428_30327.html.]
- [2] Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits[J]. *Thyroid*, 2011, 21(1): 5-11.
- [3] Guo HW, Sun M, Chen HH, *et al.* The prevalence of thyroid nodules and its relationship with metabolic parameters in a Chinese community-based population aged over 40 years[J]. *Endocrine*, 2014, 45(2): 230-235.
- [4] 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.
- [5] Blum MR, Bauer DC, Collet TH, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(20): 2055-2065.
- [6] Madariaga AG, Palacios SS, Guillén-Grima F, *et al.* The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 923-931.
- [7] Mao YS, Liu ZM, Chen CX, *et al.* Epidemiological study on thyroid dysfunction in an elderly cohort from a petrochemical corporation in Ningbo[J]. *Chin J Geriatr*, 2009, 28(11): 959-961. [毛玉山, 刘志民, 陈长喜, 等. 宁波市某石油化工企业退休老年人甲状腺功能异常患病率调查[J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(11): 959-961.]
- [8] Zhang H, Fang PH, Zheng N, *et al.* Analysis of the thyroid function of the in-patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Intern J Endocrinol Metab*, 2007, 27(2): 139-141. [张宏, 方佩华, 郑凝, 等. 住院2型糖尿病患者甲状腺功能状态的分析[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27(2): 139-141.]
- [9] Gao G, Xia SG, Yu XD, *et al.* Clinical analysis of type 2 diabetes mellitus patients with thyroid dysfunction[J]. *Chin J Diabetes*, 2014, 22(6): 507-510. [高谷, 夏斯桂, 郁新迪, 等. 2型糖尿病合并甲状腺功能异常的临床分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6): 507-510.]
- [10] De Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome[J]. *J Endocrinol*, 2015, 225(3): R67-R81.
- [11] Li M, Shi JP, Yu HH. Relationship of 'the Real World' research with randomized controlled trial and one-case randomized controlled trial in clinical therapeutic study[J]. *Chin J Epidemiol*, 2012, 33(3): 342-345. [李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 342-345.]
- [12] Chang H, Lee H, Yoon SO, *et al.* BRAFV600E mutation analysis of liquid-based preparation processed fine needle aspiration sample improves the diagnostic rate of papillary thyroid carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(1): 89-95.
- [13] Ciampi R, Romei C, Cosci B, *et al.* Chromosome 10 and RET gene copy number alterations in hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma[J]. *Mol Cell Endocr*, 2012, 348(1): 176-182.
- [14] de Matos LL, Del Giglio AB, Matsubayashi CO, *et al.* Expression of CK-19, galectin-3 and HBME-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis[J]. *Diagn Pathol*, 2012, 7: 97.
- [15] Jeon MJ, Park JW, Han JM, *et al.* Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 153-160.
- [16] Xue L, Han B, Pan CM, *et al.* The association of SCGB3A2 polymorphisms with the risk of Graves' disease: a meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2014, 45(3): 365-369.
- [17] Song HD. Recent progress in identification of candidate genes of Graves' disease[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2011, 27(12): 961-967. [宋怀东. 弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症致病易感基因识别鉴定研究的现状[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(12): 961-967.]

(编辑: 王雪萍)