

从亚临床甲状腺功能减退症的早期干预看 甲状腺功能减退症的预防策略

魏军平 郑慧娟 魏 璠

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院主任医师、教授、医学博士、博士生导师。兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员、中华医学会内分泌学会中西医结合学组委员、中国民族医药学会内分泌专业委员会副主任委员。北京中医药大学兼职教授。长期从事中医为主、中西医结合防治糖尿病、甲状腺等内分泌代谢疾病临床以及医院医疗、科研、教育管理工作。主持完成世界卫生组织、国家自然科学基金项目、国家中医药管理局、中央保健局、首都卫生发展科研专项、北京市中医药科技项目、中国中医科学院优势病种临床研究、中央级公益性科研院所基本科研业务费专项等 31 项。获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖、二等奖、三等奖各 2 项、中华中医药学会科学技术奖二等奖 2 项、三等奖 1 项,北京市科技进步二等奖、三等奖各 1 项、首都职工优秀技术创新成果奖 1 项、中国中医科学院科技进步二等奖 1 项、中国中医药研究促进会一等奖 1 项。首届中国中西医结合学会中西医结合优秀青年贡献奖。首届中国中医科学院中青年名中医。主参编书籍 31 部,发表科研学术论文 201 篇。担任《中西医结合研究》、《世界中西医结合杂志》、《中国临床保健杂志》、《医学综述》、《北京中医药》、《中国医药科学》、《中国社区医师》编委,《中国中西医结合杂志》、《医学研究杂志》审稿人。

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.001

亚临床甲状腺功能减退症(以下简称亚甲减)是当前常见的内分泌疾病之一,是以促甲状腺激素(TSH)升高,血清游离甲状腺素(FT_4)或总甲状腺素(TT_4)正常,而无明显临床症状和体征的一种甲状腺功能状态。亚甲减发生率逐年增加,甲减正日益成为威胁中国居民甲状腺健康的重要因素。甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)是主要的甲状腺组织自身抗体,与甲状腺自身免疫损伤密切相关。TPOAb 阳性提示甲状腺淋巴细胞浸润和甲状腺细胞的破坏,故常作为诊断桥本甲状腺炎(HT)的主要指标和确定原发性甲减的重要指标^[1]。甲状腺自身免疫损伤和甲状腺功能减退是亚甲减发生、发展的两个核心缺陷,TPOAb 效价升高是 HT 自然病程的早期阶段,可为研究 HT 或临床甲减的疾病转归、干预效果等提供一个重要的时间窗。基于中医药“治未病”理念,在甲状腺自身抗体升高的初期阶段给予干预,可能对早期的甲状腺免疫紊乱有一定的缓解作用,可为进一步预防亚甲减向临床甲减的进展提供新思路。

一、自身免疫性亚临床甲减的危害

由 2016 年报道的一项来自我国 10 个城市 15008 例受试者的甲状腺疾病流行病学调查显示,成人亚甲减患病率为 16.7%,而 TPOAb 阳性者为 11.5%^[2]。在多项前瞻性长期随访研究显示,TPOAb 阳性有助于预测亚临床甲减向临床甲减的进展,提示单独 TPOAb 升高或伴有 TSH 升高者均可增加甲减的风险^[3]。亚甲减常伴有血脂异常,被认为是心脑血管疾病发展的独立危险因素,即使在甲状腺功能正常人群中 TSH 或 TPOAb 水平升高,血脂异常的风险也会增加^[4]。通过对 Whickham 研究 20 年的跟踪调查显示,亚甲减与缺血性心脏病(IHD)的发生率及其相关病死率相关,并且在给予 L- T_4 补充治疗后 IHD 得到了一定的缓解^[5]。国内学者开展的大型横断面研究显示,TSH 可不通过甲状腺激素直接调节脂代谢紊乱,血清 TSH 水平与 TG 水平及高 TG 血症发病呈正相关^[6]。可见,甲状腺自身抗体阳性升高或伴有 TSH 轻度升高阶段,均有可能增加冠心病的发生风险。除了妊娠期亚甲减或甲减对母体和胎儿可致不良影响外,单纯 TPOAb 升高的妊娠早期妇女发生流产、早产及不良妊娠结局的风险增加,并且增加产后抑郁症发病的风险^[7]。甲状腺激素与中枢神经系统相辅相成,共同调节机体的生长发育和代谢,TSH 水平增加

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81573961);中国中医科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(ZZ11-030)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:魏军平,电子信箱:weijunping@126.com

时对认知功能有着不同程度的损害,甲减患者认知障碍的患病率明显增加^[8]。

二、甲状腺自身免疫损伤是亚临床甲减基本的病理改变之一

甲状腺的自身免疫炎症转归以上皮细胞间充质转化、纤维化为基本病理改变,TPOAb 阳性是自身免疫性甲状腺炎细胞炎性浸润的标志物。现研究多认为细胞因子形成的网络直接靶向甲状腺滤泡细胞,出现甲状腺弥漫性炎症持续反应,不仅加重自身免疫系统紊乱,而且随着甲状腺被淋巴细胞浸润且伴有间质纤维化,甲状腺细胞逐渐被纤维细胞所取代,引起滤泡结构破坏而引起永久性甲状腺功能低下^[9]。当出现 TSH 水平增高时,说明甲状腺滤泡结构已经发生破坏,进而表现为甲状腺功能异常改变,故细胞因子网络所致的免疫炎性反应是 HT 的基本病理环节。Th1/Th2 细胞比例失衡是 HT 发病的一个重要机制。其中,Th1 细胞主要通过分泌干扰素- γ (IFN- γ)、白介素-12(IL-12)、IL-23 等介导细胞免疫、浆细胞及巨噬细胞活化后浸润甲状腺,可增强甲状腺组织局部的炎性反应,从而在 HT 发病中发挥重要作用^[10]。IL-6、IL-4 等 Th2 型细胞因子可促进 B 细胞激活、分化,并产生抗体,介导体液免疫,而引发甲状腺上皮细胞内的免疫功能紊乱。Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg)是近几年来发现的 CD4⁺T 细胞新的亚型,在 HT 的早期即存在着 Th17/Treg 细胞轴的免疫失衡,与 TPOAb 呈正相关,并贯穿于 HT 的不同阶段。其中,Th17 细胞主要分泌 IL-17 和特征性转录因子 ROR γ t,研究表明,IL-17 是一种促炎性细胞因子,在 HT 患者甲状腺组织中表达升高,且与甲状腺纤维化程度及甲减的发生显著相关^[11]。CD4⁺CD25⁺Treg 细胞是一种抑制性 T 细胞,通过分泌 IL-10、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)和特征性转录因子 Foxp3 发挥免疫抑制作用,在未治疗的 HT 患者血清中 Treg 细胞比例与 TPOAb 浓度呈负相关,提示 Th17/Treg 细胞动态变化可能在甲状腺自身抗体的产生及其介导的 T 细胞异常免疫反应过程中发挥作用,从而参与了甲状腺组织自身免疫损伤^[12]。可见,细胞因子网络参与介导了机体的自身免疫损伤,影响着 HT 的进程。

三、中医“治未病”理论为亚临床甲减的早期防治提供新的思路

我国学者通过对 TPOAb 和(或)TgAb 阳性者个体进行 5 年后随访发现,较初访时抗体阴性者亚甲减

(TSH > 4.8 mIU/L)的发生率显著增加^[13]。调查显示亚甲减发生率为 16.7%,其中 TPOAb 阳性率为 20.6%、TgAb 阳性率为 21.2%^[2]。英国 Whickham 调查研究显示,甲状腺自身抗体阳性合并亚甲减及单纯亚甲减患者每年发展为临床甲减的发生率为 5% 和 3%^[14]。甲减的主要危害可继发血脂异常、冠心病、影响认知功能,还可导致妊娠的不良结局。91.5% 的甲减患者合并血脂异常,且随着甲减程度加重和病程延长,血脂紊乱更加严重;通过对 1750 例墨西哥阿尔茨海默病人研究显示,7.2% 的甲减患者伴有认知损害^[8]。在最新的《成人甲减诊治指南》中新增了对轻度亚甲减(TSH < 10 mIU/L)患者推荐给予 L-T₄ 治疗,说明亚甲减其潜在的致病性及其干预时机前移的重要性已经引起医学界的重视,这与祖国医学所提倡的“治未病”思想不谋而合^[1]。中医“治未病”理论内涵主要包括未病先防和既病防变。在治未病思想指导下,结合现代医学认识,开展对亚甲减的防治,强调早期单纯 TPOAb 升高甲状腺功能正常状态、亚甲减状态向临床甲减过渡状态及临床甲减向继发其他疾病状态的三级预防管理,重视未病先防。

1. 亚甲减前期阶段:即未病先防。首先,要重视早期 TPOAb 检测在 HT 诊断及亚甲减病因筛查中的价值,一旦发现患者血清中自身抗体效价升高,即使患者没有明显临床症状和体征,也要尽早采取干预措施。Meta 分析表明,补硒 3 个月后,可显著降低患者的 TPOAb 效价,改善整体健康状态^[15]。高碘摄入是甲状腺自身抗体阳性者发病的危险因素,维生素 D 缺乏可能会通过影响机体免疫调节增加 HT 的风险^[13,16]。故 HT 未病先防的关键在于对该类患者重在健康宣教,通过调节其硒、碘等微量元素调节患者早期的甲状腺自身抗体改变。中医学认为早期多由情志内伤所致肝失条达,肝郁气滞,津液输布异常,凝聚成痰,壅结于颈前所致。对于“无证可辨”者结合体质辨识,以疏肝理气为基本治法,常用中药如柴胡疏肝散、四逆散、逍遥丸等。临床研究显示,疏肝散结中药(柴胡、香附、夏枯草、浙贝母、白芍、甘草)对早期甲状腺功能正常的 HT 患者,治疗后对甲状腺自身免疫功能有一定改善^[17];与单纯低碘饮食相比,益气化痰中药(黄芪、当归、陈皮、柴胡、白芍、郁金、茯苓、法半夏等)可以降低甲状腺功能正常的 HT 患者抗体水平^[18]。

2. 亚甲减阶段:既病防变是要早诊断、早治疗,防

止亚甲减的发展和传变。当基线 TSH 重度升高或 TSH 轻度升高同时伴有 TPOAb 阳性、血脂代谢紊乱等高危致病因素时予以 L-T₄ 替代治疗,可有效改善甲状腺功能,但在降低甲状腺自身抗体浓度方面效果欠佳,因甲状腺自身免疫损伤的持续存在,病情进展可见不可逆转的甲状腺功能低下。中医学上可将本病分期辨治,如初期多由情志内伤所致肝郁气滞而诱发;结合“见肝之病,知肝传脾”,肝郁克脾,脾虚失运,聚湿成痰是该阶段的基本病机;如迁延不愈,久者及肾,形成脾肾阳虚。故亚甲减可根据不同阶段给予疏肝健脾、化痰行气、益气补肾等治法。本课题组前期临床调查显示,气郁质亚甲减患者 TPOAb 轻度升高,提示甲状腺的自身免疫损伤与肝气郁结证相关^[19]。进一步的随机双盲安慰剂对照研究显示,加味半夏厚朴汤干预 3 个月后可改善气郁质患者临床症状及生活质量,改善 TSH 水平^[20]。另有对中青年亚甲减观察显示,与优甲乐比较,健脾化痰活血方(黄芪、当归、半夏、浙贝母、生牡蛎等)不但在降低 TSH 水平、改善临床症状外,对血脂代谢紊乱具有一定的调节作用^[21]。另研究对药物干预后的 102 例亚甲减患者为期 1 年的随访观察显示,中药补中益气汤加减有助于维持 HT 患者的 TSH 值,提示健脾益气中药治疗亚甲减具有良好的近期、远期疗效^[22]。穿山龙治疗后可降低 HT 患者 TPOAb、TgAb 的浓度,通过改善 CD4⁺T 淋巴细胞亚群免疫机制失衡,从而缓解甲状腺局部炎症反应,防止甲状腺滤泡结构的进一步破坏,达到改善 HT 预后^[23]。人参主要有效成分人参皂甙可通过上调 HT 模型大鼠甲状腺转录因子 GATA-3、Foxp3 及下调 T-bet 表达,抑制 Th1 细胞功能亢进,从而调节免疫应答途径以保护甲状腺组织^[24]。

3. 临床甲减阶段:即在甲减的基础上,防止继发血脂代谢紊乱、心血管疾病、认知功能下降等疾病。本阶段患者需要长期依赖性服用 L-T₄,由于替代治疗单一,久服会产生不良反应,尤其对于老年人合并心血管疾病、认知功能下降的风险,依从性较差,故需要联合中药,临床上中西医结合治疗甲减疗效肯定^[25]。本病多由脾胃亏虚所致的脾肾阳虚为主,同时日久局部形成痰瘀互结,故治疗时以温补脾肾治本为主。临床观察显示,由健脾温肾、调肝活血、通腑泄浊法组成的甲荣康(黄芪、淫羊藿、巴戟天、肉桂、熟地黄等)不但有助于在改善甲减合并脂代谢异常患者的甲功、血脂等异常理化指标方面优于 L-T₄,且

能改善患者的性腺激素和垂体激素水平^[26]。夏枯草胶囊联合优甲乐治疗可通过降低 Th17 细胞水平改善甲状腺自身的免疫状态,从而缓解甲减的临床症状^[27]。实验研究显示,与 L-T₄ 组比较,温肾补虚方(制附片、肉桂、杜仲、黄芪、菟丝子等)可改善 0.05% 丙硫氧嘧啶所致甲减模型大鼠的下丘脑-垂体-甲状腺轴,并改善血脂异常相关指标 CHOL、LDL^[28]。

四、展 望

自身免疫损伤所致亚甲减除了进展为临床甲减的风险增加外,还可引起其他不良后果,早期单纯甲状腺自身抗体阳性或合并亚临床甲减分别说明了甲状腺组织有炎症淋巴细胞浸润和甲状腺细胞已经发生免疫损伤,与临床甲减的发生明显相关,故将亚甲减的防治重心前移,改变早期免疫炎症持续反应,逆转甲状腺纤维化改变,是防止向临床甲减进展的切入点。国内外有关亚甲减的早期干预研究总体上尚处于不完善的阶段,期望能在中医药“治未病”理论指导下,发挥中医药的优势,结合现代医学的研究方法和手段,判段机体的“未病”状态,把握亚甲减的发生、发展及转化规律,为甲状腺功能减退症的预防提供新的策略。

参考文献

- 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2):10-12
- Shan Z, Chen L, Lian X, *et al.* The iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China A cross-sectional study in 10 cities[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8):1125-1130
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey[J]. *Clin Endocrinol*, 1995, 43(1):55-68
- Kang D, Yin Q, Yan X, *et al.* Serum cholesterol levels in middle-aged euthyroid subjects with positive thyroid peroxidase antibodies[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11):21623-21628
- Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, *et al.* The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1734-1740
- Wang F, Tan Y, Wang C, *et al.* Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8):2724-2731
- Dama M, Steiner M, Lieshout RV. Thyroid peroxidase autoantibodies and perinatal depression risk: A systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2016, 198(2016):108-121
- Juárez - Cedillo T, Basurto - Acevedo L, Vega - García S, *et al.* Prevalence of thyroid dysfunction and its impact on cognition in older

- mexican adults: (SADEM study) [J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40 (9):1-8
- 9 Xue H, Yang Y, Zhang Y, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor interacting with Th17 cells may be involved in the pathogenesis of autoimmune damage in Hashimoto's thyroiditis [J]. Mediat Inflamm, 2016, 2015(93):1-9
 - 10 Ruggeri RM, Saitta S, Cristani M, *et al.* Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis [J]. Endocrine J, 2014, 61(4):359-363
 - 11 Li D, Cai W, Gu R, *et al.* Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients [J]. Clin Immunol, 2013, 149 (3):411-420
 - 12 Rodríguezmuñoz A, Vitalesnoyola M, Ramoslevi A, *et al.* Levels of regulatory T cells CD69 (+) NKG2D (+) IL-10 (+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders [J]. Endocrine, 2016, 51(3):478-489
 - 13 Li Y, Teng D, Shan Z, *et al.* Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5):1751-1757
 - 14 Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey [J]. Clin Endocrinol, 1995, 43(1):55-68
 - 15 Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, *et al.* Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis [J]. Thyroid, 2010, 20(10):1163-1173
 - 16 Tamer G, Arik S, Tamer I, *et al.* Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis [J]. Thyroid, 2011, 21(8):891-896
 - 17 周静, 刘红梅, 张英来, 等. 疏肝散结方治疗甲状腺功能正常桥本甲状腺炎患者的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9 (8):849-851
 - 18 罗远林, 邵迎新, 周涛, 等. 益气化痰方治疗甲状腺功能正常桥本甲状腺炎的临床研究 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(34):74-77
 - 19 王耀立. 亚临床甲减中医体质特征及半夏厚朴汤加减对痰气交阻证的临床干预初步研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2016
 - 20 韩煦. 魏军平教授甲减诊疗经验总结及半夏厚朴汤加味治疗亚甲减临床疗效评价 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017
 - 21 陈巍, 高天舒. 健脾化痰活血方对中青年亚临床甲减致认知功能损伤患者疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6):1219-1221
 - 22 周玉, 关青青, 韩静, 等. 补中益气汤加减治疗亚临床甲状腺功能减退症临床研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2017, 36(6):30-34
 - 23 曹拥军, 蒋晟昱, 罗燕萍, 等. 穿山龙对桥本甲状腺炎患者 Th1/Th2 型细胞因子表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 33(3):1103-1105
 - 24 Chen J, Feng X, Huang Q. Modulation of T-Bet and GATA-3 expression in experimental autoimmune thyroiditis rats through ginsenoside treatment [J]. Endocr Res, 2016, 41(1):28-33
 - 25 范尧夫, 刘克冕, 张会峰, 等. 中西医结合治疗桥本甲状腺炎甲状腺功能减退的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (3):221-224
 - 26 钱卫斌, 朱保霖, 钱秋海, 等. 甲荣康治疗甲减合并脂代谢异常临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(4):870-872
 - 27 薛磊, 苏冬月, 庞妩燕. 优甲乐联合夏枯草胶囊对桥本甲状腺炎患者自身抗体及 Th17 细胞的影响 [J]. 中国老年学, 2014, 7 (34):4053-4054
 - 28 杨婵, 杨婧妃, 董文然, 等. 温肾补虚方对甲减大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8):3742-3745

(收稿日期:2018-05-31)

(修回日期:2018-06-04)

(接第 8 页)

- 14 Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, *et al.* Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: therapeutic response using contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic sonography [J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181(1):57-63
- 15 Vilana R, Bianchi L, Varela M, *et al.* Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? [J]. Eur Radiol, 2006, 16(11):2454-2462
- 16 Rhim H, Goldberg SN, Dodd GR, *et al.* Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors [J]. Radiographics, 2001, 21 Spec No (Suppl_1): S17-S35, discussion S36-S39
- 17 Lim HK, Choi D, Lee WJ, *et al.* Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radio-frequency ablation: evaluation with follow-up multiphase helical CT [J]. Radiology, 2001, 221(2):447-454
- 18 Ippolito D, Fior D, Bonaffini PA, *et al.* Quantitative evaluation of CT-perfusion map as indicator of tumor response to transarterial chemobolization and radiofrequency ablation in HCC patients [J]. Eur J Radiol, 2014, 83(9):1665-1671
- 19 Graser A, Johnson TR, Chandarana H, *et al.* Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen [J]. Eur Radiol, 2009, 19(1):13-23
- 20 Li CW, Kuo YC, Chen CY, *et al.* Quantification of choline compounds in human hepatic tumors by proton MR spectroscopy at 3 T [J]. Magn Reson Med, 2005, 53(4):770-776
- 21 Veit P, Antoch G, Stergar H, *et al.* Detection of residual tumor after radiofrequency ablation of liver metastasis with dual-modality PET/CT: initial results [J]. Eur Radiol, 2006, 16(1):80-87
- 22 Catalano OA, Rosen BR, Sahani DV, *et al.* Clinical impact of PET/MR imaging in patients with cancer undergoing same-day PET/CT: initial experience in 134 patients - a hypothesis-generating exploratory study [J]. Radiology, 2013, 269(3):857-869

(收稿日期:2017-11-20)

(修回日期:2017-12-01)