



甲状腺功能减退症

报告药师：洪建伟

指导老师：刘秋洁

2019. 04. 04

大纲

CONTENTS

- 1 概述
- 2 机制
- 3 分类
- 4 临床表现
- 5 诊断
- 6 治疗

- ◆ 甲状腺功能减退症 (hypothyroidism, 简称甲减) 是由于甲状腺激素合成和分泌减少或组织作用减弱导致的全身代谢减低综合征。
- ◆ 主要分为临床甲减 (overt hypothyroidism) 和亚临床甲减 (subclinical hypothyroidism)

流行病学

根据2010年我国十城市甲状腺疾病患病率调查：

- ◆ 诊断切点：促甲状腺激素TSH >4.2 mIU/L
- ◆ 我国甲减的患病率为17.8%
(亚临床甲减患病率为16.7%，临床甲减患病率为1.1%)
- ◆ 女性患病率高于男性，随年龄增长患病率升高。
- ◆ 我国甲减年发病率为2.9‰

甲状腺激素调节系统



- 呆小症(又称克汀病) :始于胎儿期或新生儿期
- 幼年型甲减:始于青春发育期前的儿童和青少年
- 成年型甲减:始于成人期

➤ 原发性甲减（甲状腺本身病变）

此类甲减占全部甲减的约99%，其中自身免疫、甲状腺手术和甲亢I治疗三大原因占90%以上

➤ 中枢性甲减或继发性甲减（下丘脑和垂体病变）

促甲状腺激素释放激素(TRH)或者促甲状腺激素(TSH)产生和分泌减少所致。

常见原因：垂体外照射、垂体大腺瘤、颅咽管瘤及垂体缺血性坏死

➤ 甲状腺激素抵抗综合征(RTH)

甲状腺激素在外周组织实现生物效应障碍引起

➤ 消耗性甲减

因D3代偿性活性增加而致甲状腺素(T4)灭活过多

发病隐匿，病程较长，不少患者缺乏特异症状和体征，
以代谢率减低和交感神经兴奋性下降为主

症状

畏寒、乏力、手足肿胀感、嗜睡、记忆力减退、少汗、关节疼痛、体重增加、便秘、女性月经紊乱或者月经过多、不孕

表情呆滞、反应迟钝、声音嘶哑、听力障碍，面色苍白、颜面和(或)眼睑水肿、唇厚舌大、常有齿痕，皮肤干燥、粗糙、脱皮屑、皮肤温度低、水肿、手脚掌皮肤可呈姜黄色，毛发稀疏干燥，跟腱反射时间延长，脉率缓慢

体征

➤ 血清促甲状腺激素 (TSH) 测定

推荐分级

强度分级	推荐强度涵义
A	强力推荐。循证证据肯定,能够改善健康的结局,利大于弊
B	推荐。循证证据良好,能够改善健康的结局,利大于弊
C	推荐。基于专家的意见
D	反对推荐。基于专家的意见
E	反对推荐。循证证据良好,不能改善健康结局或弊大于利
F	强力反对推荐。循证证据肯定,不能改善健康结局或对于健康结局,弊大于利
I	不做推荐或不做常规推荐。推荐或反对推荐的循证证据不足、缺乏或结果矛盾,利弊无法评判

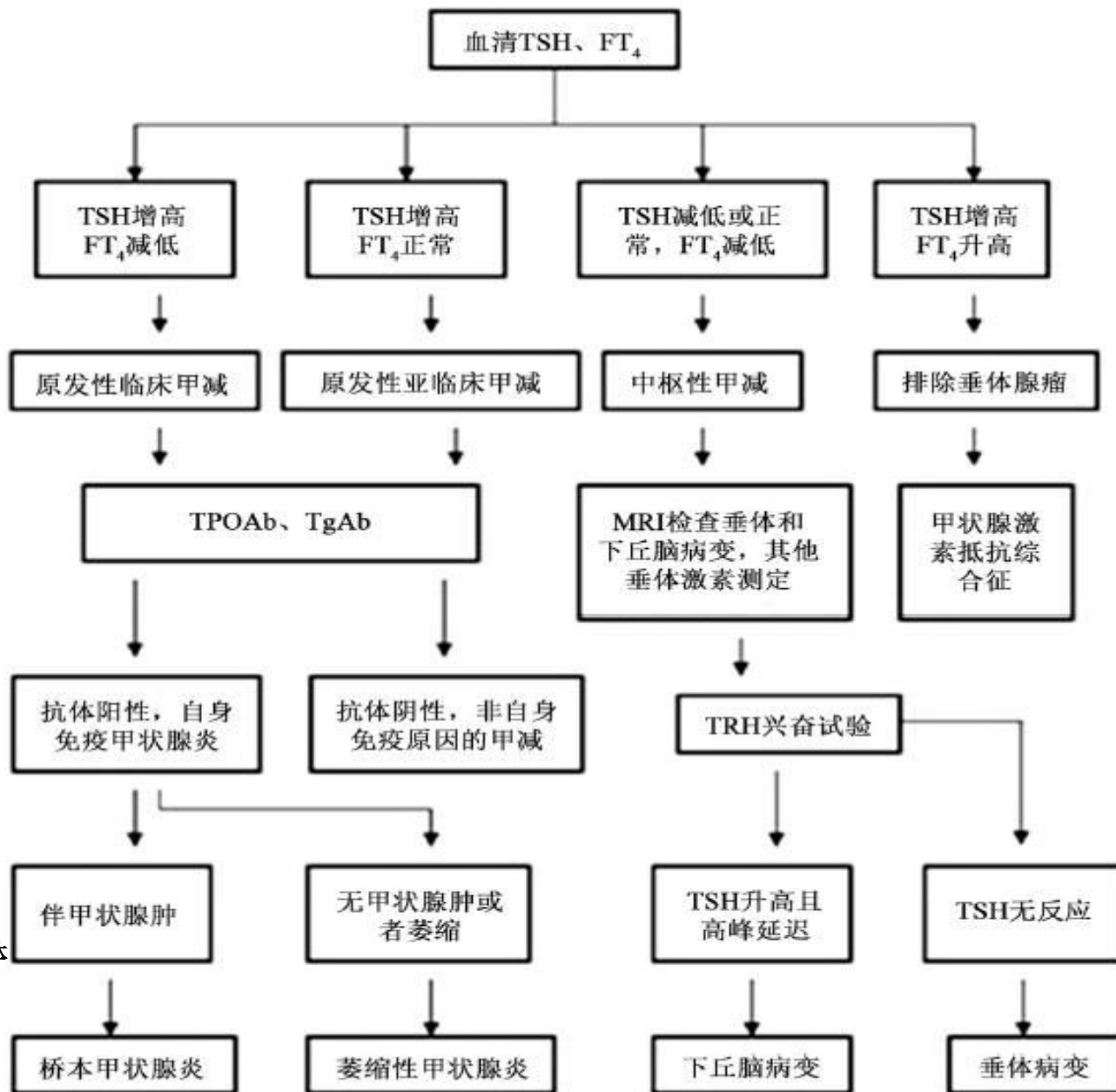
TT4: 总甲状腺素 FT4: 游离甲状腺素

TT3: 总三碘甲腺原氨酸 FT3: 游离三碘甲腺原氨酸

其他检查

- 轻、中度贫血
- 血清总胆固醇升高
- 血肌酸激酶、天冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶可以升高
- 严重的原发性甲减时可有高催乳素血症，甚至可伴有溢乳及蝶鞍增大，需要与垂体催乳素瘤鉴别

诊断思路



注：

TSH：促甲状腺素

FT₄：游离甲状腺素

TPOAb：甲状腺过氧化物酶抗体

TgAb：甲状腺球蛋白抗体

TRH：促甲状腺激素释放激素

治疗目标

原发性临床甲减：
甲减的症状和体征消失，
血清TSH和TT4、FT4
水平维持在正常范围(A)

中枢性甲减：
TT4、FT4维持在正常范
围内 (A)

治疗药物

左甲状腺素(L-T4)
是本病的主要替
代治疗药物 (A)

治疗时间

一般需要终身
替代

- ◆ 治疗初期，每间隔4~6周测定血清TSH及FT4。
- ◆ 根据TSH及FT4水平调整剂量，直至达到治疗目标。(B)
- ◆ 治疗达标后，至少需要每6~12个月复查1次上述指标

(推荐级别)

- 甲减替代治疗药物的剂量取决于患者的病情、年龄、体重，要个体化 (A)
- 甲减替代治疗药物的起始剂量和达到完全替代剂量所需的时间要根据病情、年龄、体重及心脏功能状态确定，要个体化 (A)
- L-T₄的服药方法首选早饭前1小时，与其他药物和某些食物的服用间隔应当在4小时以上 (A)
- 不推荐单独应用L-T₃作为甲减的替代治疗药物 (F)
- 干甲状腺片是动物甲状腺的干制剂，因其甲状腺激素含量不稳定并含T₃量较大，目前不推荐作为甲减的首选替代治疗药物 (E)
- 不推荐常规使用L-T₄/L-T₃联合用药治疗甲减 (I)

(推荐级别)

►亚临床甲减

通常缺乏明显的临床症状和体征，诊断主要依赖实验室检查
需2~3个月重复测定血清TSH及FT₄或TT₄水平，TSH升高且FT₄、TT₄正常，方可诊断亚临床甲减 (A)

根据TSH水平两类：

轻度亚临床甲减（TSH<10 mIU/L）和重度亚临床甲减（TSH≥10 mIU/L）

重度亚临床甲减患者，主张给予L-T₄替代治疗。治疗的目标和方法与临床甲减一致 (B)

轻度亚临床甲减患者，如果伴甲减症状、TPOAb阳性、血脂异常或动脉粥样硬化性疾病，应予L-T₄治疗 (C)

TPOAb：甲状腺过氧化物酶抗体

(推荐级别)

治疗—妊娠期甲减

妊娠期临床甲减损害后代的神经智力发育，增加早产、流产、低体重儿、死胎和妊娠高血压等风险，必须给予治疗。(A)

根据妊娠特异性TSH和FT4参考范围诊断妊娠期甲减和亚临床甲减。(A)

L-T4是治疗妊娠期甲减和亚临床甲减的首选替代药物。(A)

既往患有甲减或亚临床甲减的育龄妇女计划妊娠，调整L-T4剂量，使TSH在正常范围、最好TSH<2.5mIU/L再妊娠。(B)

妊娠期诊断的临床甲减应立即L-T4足量治疗，TSH尽快达标。(A)

妊娠期甲减和亚临床甲减治疗的血清TSH目标：T1期0.1~2.5mIU/L，T2期0.2~3.0mIU/L，T3期0.3~3.0mIU/L。(B)

血清TSH和FT4/TT4应在妊娠前半期每4周监测一次，TSH平稳可以延长至每6周一次。(B)
妊娠期亚临床甲减妇女，TSH>正常参考范围上限，不考虑TPOAb是否阳性，应开始使用L-T4治疗。(B)

临床甲减患者产后L-T4剂量恢复到妊娠前水平，妊娠期诊断的亚临床甲减患者产后可以停用L-T4，均需在产后6周复查甲状腺功能及抗体各项指标。(B)

(推荐级别)

- ◆ 黏液性水肿昏迷是甲减的危重急症，病死率高，应积极救治。治疗上除了给予L-T₄之外，有条件时还需静脉注射L-T₃。(A)
- ◆ 中枢性甲减（继发于下丘脑和垂体的甲减），以血清FT₄、TT₄达到正常范围作为治疗的目标，不以TSH作为监测指标。(A)
- ◆ 当血清T₄、T₃水平升高，但是TSH不被抑制时，提示甲状腺激素抵抗综合征(RTH)，要注意鉴别诊断。伴有甲减症状的RTH可选择TH治疗，对伴有甲亢症状的RTH可对症和选择三碘甲腺乙酸治疗。(B)
- ◆ 甲状腺功能正常的病态综合征不建议甲状腺激素替代治疗。(E)

(推荐级

别)

治疗- L-T₄替代剂量

- 成年患者剂量：1.6-1.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$
- 儿童需要较高的剂量，大约 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$
- 老年患者则需要较低的剂量，大约 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$
- 妊娠时的替代剂量需要增加 30-50%
- 甲状腺癌术后的患者需要大剂量替代：2.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$

治疗-左甲状腺素钠片

利用外源的甲状腺素(T4)在外周组织转换为活性代谢产物T3

适应症	每日剂量	每日50μg片剂用量
成人甲状腺功能低减的替代治疗 -初始剂量 (初始剂量后每2~4周增加25~50μg,直至维持剂量) -维持剂量	25~50μg 100~200μg	1/2~1片 2~4片
预防甲状腺肿术后甲状腺肿复发	75~200μg	1 1/2~4片
治疗甲状腺功能正常的良性甲状腺肿	75~200μg	1 1/2~4片
与抗甲状腺药物合用辅助治疗甲状腺功能亢进	50~100μg	1~2片
甲状腺癌手术后	150~300μg	—
甲状腺功能抑制试验	200μg	—

表2：甲减儿童的左甲状腺素剂量指南

年龄	每日每Kg体重剂量 ^a
0-3个月	10-15 μ g/kg/日
3-6个月	8-10 μ g/kg/日
6-12个月	6-8 μ g/kg/日
1-5岁	5-6 μ g/kg/日
6-12岁	4-5 μ g/kg/日
> 12岁	2-3 μ g/kg/日
生长发育完全	1.7 μ g/kg/日

a-根据临床疗效和实验室检验参数调整剂量(参见注意事项，实验室检验和儿童用药)。

➤不良反应主要是过度治疗引起的甲亢症状

全身	发热，多汗，体重下降，乏力，食欲增加，怕热，
中枢神经系统	头痛，失眠，机能亢进，神经过敏，焦虑，易怒，情绪不稳，失眠
骨骼肌	震颤，肌无力
心血管：	心悸，心动过速，心律失常，脉搏和血压升高，心衰，心绞痛，心肌梗死，心脏停搏
肺	呼吸困难
胃肠道	腹泻，呕吐，腹部绞痛，肝功能指标升高
皮肤	潮红，脱发，
内分泌	骨密度减低
生殖系统	月经不调，生育力受损



过量使用可能对胎儿或胎儿
出生后发育产生不良影响



乳汁中含有微量的左甲状腺素

药物相互作用

影响小肠对L-T₄的吸收

肠道吸收不良及氢氧化铝、碳酸钙、消胆胺、硫糖铝、硫酸亚铁、司维拉姆、聚苯乙烯磺酸钠、大豆制品、食物纤维添加剂等

加速L-T₄的清除的药物

苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平、利福平、异烟肼、洛伐他汀、胺碘酮、舍曲林、氯喹等药物

【禁忌症】

- 1. 对本药过敏者。
- 2. 未经治疗的肾上腺功能不全、垂体功能不全、甲状腺毒症患者。
- 3. 急性心肌梗死、急性心肌炎、急性全心炎患者。
- 4. 非甲状腺功能减退性心力衰竭、快速性心律失常患者。

【慎用】

- 1. 心血管疾病(包括心肌缺血)患者。
- 2. 糖尿病患者。
- 3. 老人。

- 如何使用这个药品？



请在早晨空腹服药

请在早晨空腹用药(早餐前30分钟)，可以用适量液体(如半杯水)送服。给婴幼儿用药时，可先将药片捣碎，用适量水制成混悬液后喂服。

- ★L-T4服药方法是每日晨起空腹服药1次，如果剂量大，有不良反应，可以分多次服用。
- ★如果以TSH的控制水平为标准，那么不同的服药时间相比较从吸收**最好到最差**排序：早餐前60分钟、睡前、早餐前30分钟、餐时
- ★还要考虑到患者的依从性，尽管**空腹服药可能促进L-T4吸收**，但可能给患者带来不便。因此，如果不能早餐前1小时服用，睡前服药也可选择。
- ★L-T4的服药方法首选早饭前1小时，与其他药物和某些食物的服用间隔应当在4小时以上

1. 哪类甲减最常见？ A

A原发性甲减 B中枢性甲减 C继发性甲减 D消耗性甲减

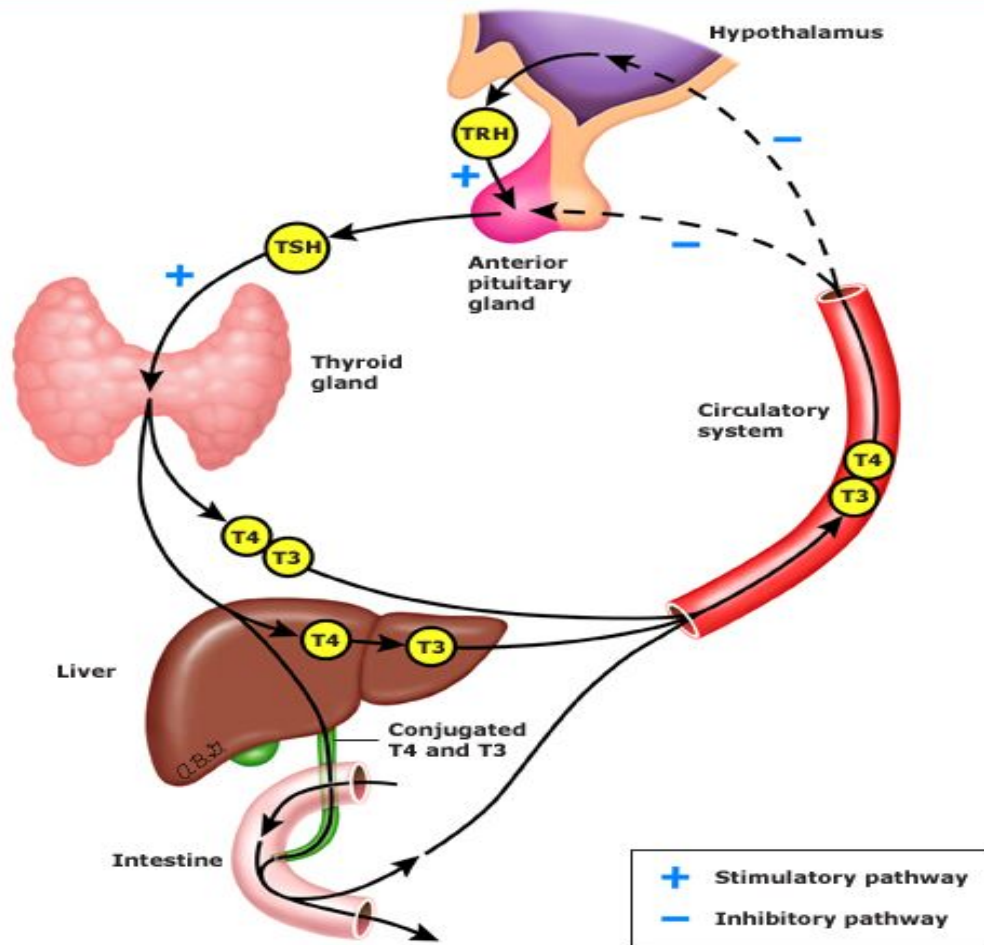
2. 成人甲减使用左甲状腺素钠片的起始剂量为多少？

答： 25-50 μ g/d



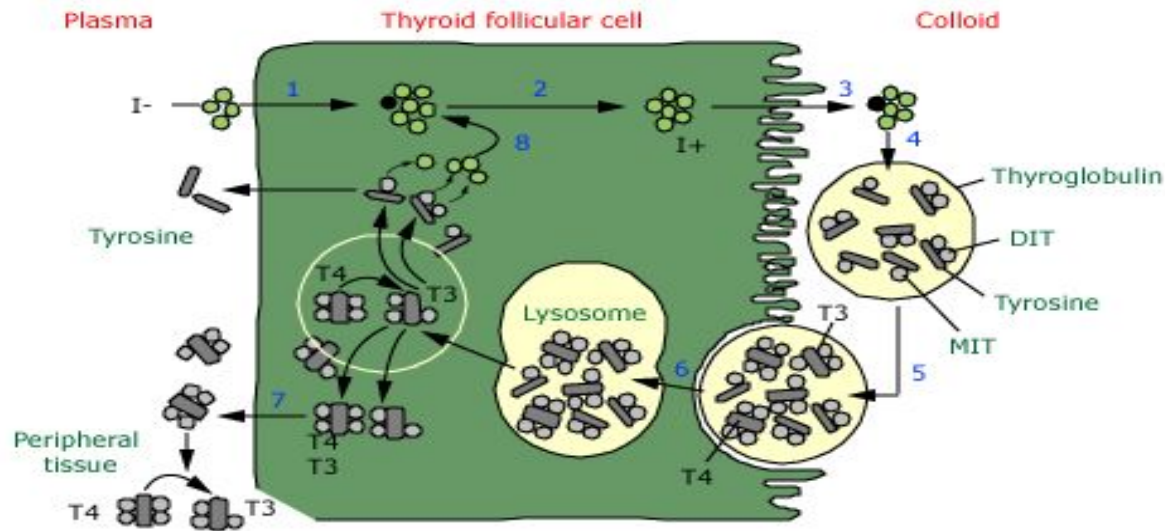
敬请指导!





TRH increases the secretion of TSH, which stimulates the synthesis and secretion of T3 and T4 by the thyroid gland. T3 and T4 inhibit the secretion of TSH, both directly and indirectly by suppressing the release of TRH. T4 is converted to T3 in the liver and many other tissues by the action of T4 monodeiodinases. Some T4 and T3 is conjugated with glucuronide and sulfate in the liver, excreted in the bile, and partially hydrolyzed in the intestine. Some T4 and T3 formed in the intestine may be reabsorbed. Drug interactions may occur at any of these sites.

TRH: thyrotropin-releasing hormone; TSH: thyroid-stimulating hormone; T4: thyroxine; T3: triiodothyronine.



Thyroid hormone synthesis includes the following steps: (1) iodide (I^-) trapped by the thyroid follicular cells; (2) diffusion of iodide to the apex of the cells; (3) transport of iodide into the colloid; (4) oxidation of inorganic iodide to iodine and incorporation of iodine into tyrosine residues within thyroglobulin molecules in the colloid; (5) combination of two DIT molecules to form tetraiodothyronine (T_4) or of MIT with DIT to form T_3 ; (6) uptake of thyroglobulin from the colloid into the follicular cell by endocytosis, fusion of the thyroglobulin with a lysosome, and proteolysis and release of T_4 , T_3 , DIT, and MIT; (7) release of T_4 and T_3 into the circulation; and (8) deiodination of DIT and MIT to yield tyrosine. T_3 is also formed from monodeiodination of T_4 in the thyroid and in peripheral tissues.

T_4 : thyroxine; T_3 : triiodothyronine; DIT: diiodotyrosine; MIT: monoiodotyrosine.

Modified from: *Scientific American Medicine, Scientific American, New York, 1995.*

起始剂量	状况良好的年轻患者可给予 $1.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ， 年龄较大患者应从较低剂量开始($25\text{--}50 \mu\text{g}/\text{d}$) 有冠状动脉性心脏病病史的患者，应为 $25 \mu\text{g}/\text{d}$ 。
剂量调整	在开始T4治疗后，6周后重新测定血清TSH浓度 如果TSH仍高于正常参考值范围，剂量可增加 $12\text{--}25 \mu\text{g}/\text{d}$ 对于2-3周后仍有症状的患者，可在3周时测定血清游离T4和TSH。 如果血清游离T4低于正常水平，那么可在3周时可增加剂量， 定期检测的血清TSH浓度值，应当继续每3-6周增加1次T4剂量， 直到原发性甲减患者的TSH由高值恢复至参考值范围
治疗目标	缓解症状，TSH浓度保持在正常参考值范围内($0.5\text{--}5.0\text{mU}/\text{L}$)

过度替代治疗会导致亚临床甲状腺功能亢进症(血清T4和T3正常，血清TSH浓度低)，甚至是显性甲亢
TSH浓度有随着年龄增加而升高的趋势，80岁时的正常上限约为 $7.5\text{mU}/\text{L}$

Characteristics of oral thyroid hormone preparations available in the United States

Generic name	Composition	Brand names*	Average adult dose/day (oral)
Levothyroxine † 碘塞罗宁	T4	Tablets ^Δ : Levoxyl, Synthroid, Unithroid, Unithroid Direct Soft gel capsules [◇] : Tirosint Oral solution: Tirosint-Sol	112 to 125 mcg
Liothyronine	T3	Cytomel [§]	37.5 mcg
Liotrix 复方甲状腺素	4:1 mixture of T4 and T3	Thyrolar	T4 (75 mcg)/T3 (18.75 mcg)
Desiccated thyroid extract (Thyroid USP) 甲状腺干粉	4:1 mixture of T4 and T3 (approximately) 1 grain of desiccated thyroid extract (60 mg) should contain approximately 38 mcg T4 and 9 mcg T3 Pork or beef origin	Armour Thyroid, Nature-Throid, NP Thyroid, WP Thyroid	90 mg

T3: triiodothyronine; T4: thyroxine.

* Generic preparations of levothyroxine and liothyronine are also available.

† Best preparation.

Δ Available in tablet strengths from 25 to 300 mcg.

◇ Available in capsule strengths from 13 to 150 mcg.

§ Available in tablet strengths of 5, 25, and 50 mcg.

Factors that increase the requirement for T4

Pregnancy	怀孕
Estrogen therapy	雌激素治疗
Weight gain	体重增加
Drugs which increase catabolism of T4	增加T4代谢的药物
Rifampin	利福平
Carbamazepine	卡马西平
Phenytoin	苯妥英钠
Phenobarbital	苯巴比妥
Imatinib	伊马替尼
Malabsorption or increased excretion of T4	T4的吸收不良或排泄增加
Gastrointestinal disorders (eg, celiac disease)	胃肠道疾病（如乳糜泻）
Impaired acid secretion	胃酸分泌受损
Drugs that interfere with T4 absorption	干扰T4吸收的药物
Ferrous sulfate	硫酸亚铁
Cholestyramine or colestipol	消胆胺或考来替泊
Sucralfate	硫糖铝
Aluminum hydroxide gels	氢氧化铝凝胶
Calcium carbonate	碳酸钙
Sertraline	舍曲林
Raloxifene	雷洛昔芬
Omeprazole	奥美拉唑
Nephrotic syndrome	肾病综合征
Progressive thyroid dysfunction	进行性甲状腺功能紊乱
Autoimmune thyroiditis	
Previous thyroid irradiation	