·述 评·

2017 年成人甲状腺功能减退症诊治指南解读

李连喜
（上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科，上海 200233）

摘要：成人甲状腺功能减退症是十分常见的内分泌疾病，分为原发性甲状腺功能减退症、中枢性甲状腺功能减退症及甲状腺激素抵抗综合征。2017 年中华医学会内分泌学分会发布了“成人甲状腺功能减退症诊治指南”，根据不同的推荐等级，提出了 27 条甲状腺功能减退症诊断及治疗建议，本文对 27 条诊疗建议进行解读。

关键词：甲状腺功能减退症；妊娠期甲状腺功能减退症；指南
中图分类号：R581.2；R977.1^{+}4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)12-0793-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.12.001

Interpretation of guideline for diagnosis and treatment of adult hypothyroidism in 2017

LI Lian-xi
(*Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*)

Abstract: Adult hypothyroidism is a common endocrine disease, which could be divided into primary hypothyroidism, central hypothyroidism and thyroid hormone resistance syndrome. In 2017, the Chinese society of endocrinology issued a guideline for the diagnosis and treatment to adult hypothyroidism. According to different recommended grades, 27 suggestions for the diagnosis and treatment of hypothyroidism were put forward. This article interprets 27 recommendations for diagnosis and treatment.

Key words: hypothyroidism; pregnancy hypothyroidism; guildline

甲状腺功能减退症简称甲减，是由于甲状腺激素合成和分泌减少或外周组织作用减弱而引起的全身代谢减低综合征。甲减根据程度分为临床甲减及亚临床甲减。由于促甲状腺激素（TSH）正常值上限标准的不同，不同研究中成人甲减的患病率存在一定的差异，但总体而言，女性甲减患病率高于男性，年龄越大，甲减患病率越高[1-3]。根据病因的不同，甲减又分为原发性甲减（即甲状腺本身病变导致的甲减）、中枢性甲减或继发性甲减［即下丘脑或垂体病变引起促甲状腺激素释放激素（TRH）或 TSH 合成和分泌减少所致的甲减］、甲状腺激素抵抗综合征（RTH，即由于甲状腺激素在外周组织生物效应不足引起的甲减）。原发性甲减临床最常见，其中自身免疫性甲状腺炎、甲状腺手术及甲亢同位素碘治疗是导致甲减的三大主要原因，占 90% 以上[4]。

2017 年中华医学会内分泌学分会发布的“成人甲状腺功能减退症诊治指南”依据不同的推荐分级共提出了 27 条建议[4]。推荐等级分为：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

收稿日期：2018-07-26；**修回日期**：2018-09-21
作者简介：李连喜，主任医师，博士生导师，研究方向：甲状腺疾病及糖尿病大血管并发症诊治。

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 不作推荐或不作常规推荐。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。本文对 27 条诊疗建议进行解读。

1 甲减的诊断思路

目前对于在普通人群中是否需要进行甲减筛查尚未达成共识，但一般建议在甲减高危人群如患有自身免疫性疾病、血脂紊乱等人群中进行甲减的筛查。指南建议将血清 TSH、游离 T_4(FT_4)、总 T_4(TT_4) 作为诊断原发性甲减的第一线指标（推荐 1，推荐级别：A）[4]。笔者认为，考虑到 TT_4 受较多因素如妊娠及肝病的影响而波动较大 [5]，因此如果实验室条件允许，诊断时可考虑检测 FT_4 而不是 TT_4。因此怀疑甲减的初诊患者可以考虑 TSH 和 FT_4 的联合检测，如果 TSH 和 /（或）FT_4 有异常，再进一步进行甲状腺自身抗体、垂体磁共振等检查以进一步明确甲减的原因 [6]。

2 原发性甲减的治疗及目标

指南认为，临床原发性甲减的治疗目标是甲减的症状及体征消失，血清 TSH 以及 TT_4、FT_4 水平维持在正常范围（推荐 2，推荐级别：A）[4]。

笔者认为，由于不同原因所致甲减 TSH 控制目标并不一样，因此需要根据不同的甲减病因及患者具体情况制定个体化的 TSH 控制目标。例如，对于分化型甲状腺癌手术后 TSH 的控制目标需要根据患者对治疗的反应性及左甲状腺素（$L\text{-}T_4$）的不良反应综合考虑，制定个体化的控制目标 [7]。指南认为，目前 $L\text{-}T_4$ 是甲减的主要替代治疗药物（推荐 3，推荐级别：A）[4]，甲减替代治疗药物的剂量取决于患者的病情、年龄、体质量，要个体化（推荐 4，推荐级别：A）[4]。

笔者强调，$L\text{-}T_4$ 的治疗剂量一定要遵循个体化原则。一般而言，妊娠期甲减、甲状腺癌手术后甲减及年轻甲减患者所需的 $L\text{-}T_4$ 剂量相对会更大 [7-9]，另外，临床医生需要知道，常用的 $L\text{-}T_4$ 药物左甲状腺素钠片（优甲乐）辅料中含有乳糖，所以对乳糖不耐受患者慎用或禁用，否则可能出现乳糖不耐受的症状如腹泻、腹痛等，此时可以考虑换用不含乳糖的其他 $L\text{-}T_4$ 药物 [10]。指南建议，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、体质量及心脏功能状态确定，要个体化（推荐 5，推荐级别：A）[4]。

笔者建议，年龄＜ 50 岁、未合并心脏病的甲减患者可尽快达到完全替代剂量；年龄＞ 50 岁的甲减患者 $L\text{-}T_4$ 治疗前建议常规检查心脏状态，有心脏疾病者 $L\text{-}T_4$ 起始剂量宜低，可以从每天 12.5 ～ 25 μg 甚至更低剂量开始 [5]，调整剂量宜慢，可以每 2 周增加 12.5 μg，直至甲状腺功能指标达到理想范围内，以免诱发、加重心脏病。另外，笔者强调，考虑到妊娠期甲减对怀孕及胎儿的不良影响，因此甲减孕妇起始 $L\text{-}T_4$ 治疗必须足量 [11]，服用半个月后复查甲状腺功能再调整 $L\text{-}T_4$ 剂量，目的是尽快纠正甲减，减少甲减对妊娠的不良影响。

指南认为，$L\text{-}T_4$ 的服药方法首选早饭前 1 h，与其他药物和某些食物的服用间隔应＞ 4 h（推荐 6，推荐级别：A）[4]。

一般而言，胃肠道对 $L\text{-}T_4$ 吸收从最好到最差的顺序是早餐前 1 h、睡前、早餐前 30 min、餐时 [4]。笔者强调，甲减需要终身 $L\text{-}T_4$ 替代治疗，由于 $L\text{-}T_4$ 半衰期长达 7 d，故每日 1 次给药即可。另外，考虑到患者的依从性，$L\text{-}T_4$ 服用时间可以考虑在睡前或早餐前 30 min[5]，除非患者的依从性很差，尽可能避免餐时服药，因为餐时服用 $L\text{-}T_4$ 会引起比较大的 TSH 水平波动 [12]。另外必须强调，睡前服用 $L\text{-}T_4$ 的话，需要保证服药前 2 ～ 4 h 不进食以利 $L\text{-}T_4$ 的吸收。另外部分甲减患者在 $L\text{-}T_4$ 剂量较大时有心悸等不良反应，可以考虑分两次服用，即早上空腹和睡前服用。

由于目前缺乏 L- 三碘甲状腺原氨酸（$L\text{-}T_3$）单药治疗长期效果，尤其是骨代谢和整体安全性评价方

面的临床资料，而且 L-T_3 替代治疗的剂量较难掌握。因此指南不推荐单独应用 L-T_3 作为甲减的替代治疗药物（推荐 7，推荐级别：F）[4]。另外，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 T_3 量较大，目前不推荐作为甲减的首选替代治疗药物（推荐 8，推荐级别：E）[4]。此外，由于缺乏充分的证据证实 L-T_4 和 L-T_3 联合用药比单一药物治疗具有优越性。因此，指南也不推荐常规使用 L-T_4 和 L-T_3 联合用药治疗甲减（推荐 9，推荐级别：I）[4]。

笔者认为，虽然大多数情况下不需要单独服用 L-T_3 或联合 L-T_3 及 L-T_4 治疗，但某些特殊情况下仍可考虑单用 L-T_3 及联合 L-T_3 及 L-T_4 治疗甲减，例如甲状腺激素抵抗综合征时服用 L-T_3（如无法获得 L-T_3 时可以选择甲状腺片）效果更好 [13]。另外，某些甲减患者服用 L-T_4 后复查血 FT_3 和 FT_4 变化趋势不一致，表现为 FT_3 为正常水平或正常值下限但 FT_4 已在正常值上限或高于正常值但同时 TSH 没有达标，这种情况下需要减少 L-T_4 的量并同时加用 L-T_3 或甲状腺片治疗，通过 L-T_4 联合 L-T_3 / 甲状腺片治疗，常可取得意想不到的效果。另有研究认为，L-T_4 联合 L-T_3 / 甲状腺片治疗甲减疗效确切，患者血清 TSH 指标恢复更快，且患者的自我感觉更好 [14-15]。同时必须强调，甲状腺片 30 ～ 40 mg 约相当于 L-T_4 50 μg，L-T_3 25 μg [16]，临床医生在调整甲减治疗方案时可以依据 3 种甲减治疗药物的换算比例更加精确地调整药物剂量。

3　治疗监测指标

由于补充甲状腺激素重新建立下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴的平衡一般需要 4 ～ 6 周的时间，所以治疗初期，每 4 ～ 6 周测定血清 TSH 及 FT_4 以调整药物剂量。故指南建议，补充 L-T_4 治疗初期，每间隔 4 ～ 6 周测定血清 TSH 及 FT_4，根据 TSH 及 FT_4 水平调整 L-T_4 剂量直至达到治疗目标，治疗达标后至少需要每 6 ～ 12 个月复查 1 次上述指标（推荐 10，推荐级别：B）[4]。

笔者强调，考虑到甲减对妊娠的严重不良影响，因此妊娠期甲减孕妇在 L-T_4 治疗初期，建议间隔半个月复查 TSH 及 FT_4，甲状腺功能指标达标后复查时间可以延长到 4 ～ 6 周复查一次，目的是根据复查的甲状腺功能指标尽快调整 L-T_4 剂量以使 TSH 及 FT_4 尽快达标，从而减小甲减对妊娠及胎儿的不良影响。

4　亚临床甲减

亚临床甲减是指血清 TSH 水平升高而 TT_4 及 FT_4 水平正常。指南认为，由于亚临床甲减通常缺乏明显的临床症状及体征，因此诊断主要依赖实验室检查，需 2 ～ 3 个月重复测定血清 TSH 及 FT_4 或 TT_4 水平，TSH 升高且 FT_4、TT_4 正常，方可诊断亚临床甲减（推荐 11，推荐级别：A）[4]。根据 TSH 水平，亚临床甲减可分为两类：轻度亚临床甲减（TSH ＜ 10 mIU/L）和重度亚临床甲减（TSH ≥ 10 mIU/L）（推荐 12，推荐级别：C）[4]。指南建议，重度亚临床甲减患者应接受 L-T_4 替代治疗，治疗的目标及方法与临床甲减一致（推荐 13，推荐级别：B）[4]。而轻度亚临床甲减患者，若伴甲减症状、甲状腺自身抗体（TPOAb）阳性、血脂异常或动脉粥样硬化性疾病，则应予 L-T_4 治疗（推荐 14，推荐级别：C）[4]。

笔者强调，由于血清 TSH 水平受多种因素如糖皮质激素及雌激素等影响而发生变化 [17]，因此亚临床甲减的诊断需 2 ～ 3 个月后复查甲状腺功能才能明确诊断 [18]。目前一般以 TSH 值 10 mIU/L 作为区分轻度及重度亚临床甲减的界限 [19]，对 TSH ≥ 10 mIU/L 以上的亚临床甲减即重度亚临床甲减的治疗意见基本达成一致，即需要 L-T_4 治疗 [4-5]。对于 TSH ＜ 10 mIU/L 的亚临床甲减即轻度亚临床甲减是否需要 L-T_4 治疗需结合患者的具体情况来决定，一般而言，年龄轻的轻度亚临床甲减治疗比老年轻度亚临床甲减的治疗更积极，另外，除指南所建议的伴甲减症状、TPOAb 阳性、血脂异常或动脉粥样硬化性疾病的轻度亚临床甲减需 L-T_4 治疗外，以下情况也建议接受 L-T_4 治疗：备孕或妊娠女性；伴甲状

腺肿大；出现抑郁等情感障碍；不育、排卵机能障碍；伴甲状腺结节。

5 妊娠期甲减

妊娠期甲减包括临床甲减及亚临床甲减。另外，妊娠期女性会出现一种比较特殊的甲减状态，称为妊娠期母体孤立性低 T_4 血症，是指 TSH 在正常参考值范围而 FT_4 低于妊娠正常参考值范围的第 2.5 个或第 5 个百分位点[9]。指南指出，妊娠期临床甲减损害后代的神经智力发育，增加早产、流产、低体质量儿、死胎及妊娠高血压等风险，必须给予治疗（推荐 15，推荐级别：A）[4]。指南认为，需根据妊娠特异性 TSH 及 FT_4 参考范围诊断妊娠期甲减和亚临床甲减（推荐 16，推荐级别：A）[4]。

笔者认为，由于检测方法及试剂的不一样，临床 TSH 的测定值并不一致，此外，妊娠期 TSH 的正常参考值的制定并非易事，因此建议无条件建立正常参考值的医疗机构可以按以下标准作为血清 TSH 的正常参考值：妊娠早期（T1 期）0.1 ～ 2.5 mIU/L，妊娠中期（T2 期）0.2 ～ 3.0 mIU/L，妊娠晚期（T3 期）0.3 ～ 3.0 mIU/L[20]。虽然美国甲状腺协会 2017 年妊娠期及产后甲状腺疾病诊治指南把 TSH 正常值上限定为 4.0 mIU/L[9]，但这个参考值对于妊娠期 TSH 的正常值上限可能偏高。有研究发现，与妊娠 T1 期 TSH 在 2.5 mIU/L 以下的孕妇相比，TSH 在 2.5 ～ 5.0 mIU/L 的孕妇流产风险明显增加[21]。

对于妊娠期甲减的治疗，指南认为 L-T_4 是治疗妊娠期甲减和亚临床甲减的首选药物（推荐 17，推荐级别：A）[4]。对于既往患有甲减或亚临床甲减的育龄妇女计划妊娠，调整 L-T_4 剂量，使 TSH 在正常范围（最好使 TSH 控制在 2.5 mIU/L 内）再妊娠（推荐 18，推荐级别：B）[4]。

笔者认为，对于育龄期女性，调整 L-T_4 剂量使 TSH 控制在 2.5 mIU/L 以下再备孕比较关键[20]，因为妊娠后 L-T_4 剂量常需增加[9, 20]，怀孕前如果 TSH 偏高常容易导致妊娠后 TSH 进一步升高出现亚临床甲减或临床甲减，因此怀孕前把 TSH 控制在 2.5 mIU/L 以下再妊娠可以明显减少妊娠后甲减的发生。另外，对于妊娠期甲减 L-T_4 为首选治疗药物，但是对少部分 FT_3 低于正常、FT_4 接近正常高限或高于正常但 TSH 仍未达标的孕妇，可以考虑联合 L-T4 和甲状腺片（或 L-T_3）进行治疗，目的是利用甲状腺片（或 L-T_3）提升 FT_3 水平从而使 FT_3 恢复正常的同时 FT_4 也不会超出正常值上限，而且 TSH 也会控制在目标值范围内。

妊娠期临床甲减诊断明确后，需尽快启动 L-T_4 的治疗。因此指南建议，妊娠期诊断的临床甲减应立即接受 L-T_4 足量治疗，TSH 尽快达标（推荐 19，推荐级别：A）[4]。另外指南制定了妊娠期甲减及亚临床甲减治疗的血清 TSH 目标：T1 期 0.1 ～ 2.5 mIU/L，T2 期 0.2 ～ 3.0 mIU/L，T3 期 0.3 ～ –3.0 mIU/L（推荐 20，推荐级别：B）[4]。L-T_4 治疗后，指南建议血清 TSH 和 FT_4/TT_4 应在妊娠前半期每 4 周监测一次，TSH 平稳后可以延长至每 6 周一次（推荐 21，推荐级别：B）[4]。

笔者强调，妊娠期临床甲减的治疗起始 L-T_4 一定要足量，尽快把 TSH 控制在妊娠期 TSH 正常值上限以下，即 T1 期 TSH ＜ 2.5 mIU/L，T2 和 T3 期 TSH ＜ 3.0 mIU/L [20]，临床医生不要过于担心 L-T_4 过量出现甲亢，因为妊娠期轻度甲亢的危害远远小于妊娠期甲减，妊娠期亚临床甲亢甚至可以不予任何处理[9, 20]，但妊娠期甲减和亚临床甲减是需要积极处理的。一般建议服药后半个月复查甲状腺功能，再根据复查的甲状腺功能结果进一步调整 L-T_4 剂量，如果 TSH 没有达标的话，建议每半个月复查一次，目的是调整 L-T_4 剂量，尽快使 TSH 达标。TSH 达标后复查时间可以延长到 4 ～ 6 周复查一次。

对于妊娠期亚临床甲减，指南建议妊娠期亚临床甲减妇女，如果 TSH ＞正常参考范围上限，不考虑 TPOAb 是否阳性，均应开始使用 L-T_4 治疗（推荐 22，推荐级别：B）[4]。对于产后甲减治疗方案的选择，指南建议临床甲减患者产后 L-T_4 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-T_4，且均需在产后 6 周复查甲状腺功能及抗体各项指标（推荐 23，推荐级别：B）[4]。

笔者认为，积极治疗妊娠期亚临床甲减目前没有争议，但是对于 TPOAb 阳性但 TSH 在妊娠期 TSH 正常参考值范围以内的孕妇是否需要治疗尚有争议，虽然有研究认为对此类孕妇给予 L-T_4 治疗并不能改善妊娠不良结局，但是考虑到 TPOAb 阳性而 TSH 处于正常参考值范围内（尤其是 TSH 在正常值高限）进一步发展为亚临床甲减的风险较大，而 L-T_4 本身对妊娠和胎儿的不良影响甚小；另外单纯 TPOAb 阳性也会增加胎停、早产及流产等妊娠不良事件 [22-24]，也有研究发现给予 TPOAb 阳性但甲状腺功能正常的孕妇 L-T4 替代治疗可显著降低孕妇早产及死胎等妊娠不良事件的发生风险 [25-26]，因此对于 TPOAb 阳性但 TSH 处于正常参考值范围（尤其是 TSH 在正常值高限）的孕妇笔者建议给予 L-T_4 治疗。另外，笔者强调，产后甲减如果服用 L-T_4 的话，对于哺乳没有任何影响，所以无需服用 L-T_4 后过段时间再哺乳，可以在任何时间哺乳。

6　黏液性水肿昏迷

黏液性水肿昏迷是一种罕见的、危及生命的甲减危重急症，多见于老年患者 [27]，通常由并发疾病（如感染）所诱发。由于黏液性水肿昏迷预后差、死亡率高 [27]，故应积极治疗。指南认为，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-T_4 之外，有条件时还需静脉注射 L-T_3（推荐 24，推荐级别：A）[4]。

笔者认为，由于目前国内并无 L-T_3 注射剂使用，而黏液性水肿患者由于组织器官的水肿，酶活性降低，T_4 转换为 T_3 存在障碍。因此可以考虑联合 L-T_4 和 L-T_3 治疗黏液性水肿昏迷 [28]。由于目前国内很多医院并无 L-T_3 可用，所以可以用含有 T_3 的甲状腺片替代，如患者不能进食，可以胃管给药。另外，需要强调的是，除了补充甲状腺激素以外，对于黏液性水肿患者的抢救一定要同时补充糖皮质激素，开始可以考虑静脉补充氢化可的松 [29]，病情稳定后可以改为可的松口服。

7　中枢性甲减

中枢性甲减是由于垂体 TSH 或者下丘脑 TRH 合成和分泌不足而导致的甲状腺激素合成减少引起的甲减。指南建议，继发于下丘脑和垂体的甲减，以血清 FT_4、TT_4 达到正常范围作为治疗的目标，不以 TSH 作为监测指标（推荐 25，推荐级别：A）[4]。

笔者强调，部分中枢性甲减患者血清 TSH 水平可以正常甚至轻度升高 [30-32]，所以临床上需要警惕，不要误诊。另外，切记在中枢性甲减治疗前，一定要排除肾上腺皮质功能减退，否则可能诱发肾上腺危象，危及生命 [32]，如果中枢性甲减患者服用 L-T_4 后病情未见好转反而恶化，常提示可能存在肾上腺皮质功能减退，此时一定要及时调整治疗方案，检测血皮质醇及促肾上腺皮质激素以明确诊断。

8　RTH

RTH 的病因主要是由于编码甲状腺激素受体 β 链（THRβ）的基因发生突变，少部分是由于甲状腺激素受体 α 链（THRα）的基因突变导致 T_3 与受体结合障碍，从而降低甲状腺激素的生物活性 [13, 33]。主要包括全身型、垂体选择型及外周选择型 RTH[4]。指南建议，当血清 T_4、T_3 水平升高，但是 TSH 不被抑制时，提示 RTH，要注意鉴别诊断。伴有甲减症状的 RTH 可选择甲状腺激素治疗，对伴有甲亢症状的 RTH 可对症选择三碘甲腺乙酸治疗（推荐 26，推荐级别：B）[4]。

笔者强调，临床上遇到 T_3、T_4 水平增高但 TSH 水平正常或反而增高的患者，应考虑 RTH 的可能，另外，垂体 TSH 瘤也会出现这种反常现象，需要通过 TRH 兴奋试验、T_3 抑制试验、生长抑素试验及垂体影像学检查加以鉴别。对于 RTH 的治疗，L-T_4 治疗常无效，需 L-T_3 治疗以反馈抑制 TSH 分泌，如果无法获得 L-T_3，可以考虑甲状腺片替代，当然，如果能获得三碘甲腺乙酸则更理想，因为三碘甲腺乙酸与 T_3 受体的亲和力明显高于 T_3，但生物学活性低，故可有效地抑制 TSH 水平、减轻甲状腺肿大，进而

减少 T_3、T_4 的分泌[34-35]。另外，多巴胺能药物如溴隐亭等也可以考虑使用，需要强调的是，RTH 禁用甲亢的处理手段如抗甲状腺药物、手术、^{131}I 等。

9 甲状腺功能正常病态综合征（ESS）

ESS 也称为非甲状腺疾病综合征，甲状腺本身并无病变，而是由于其他严重疾病、饥饿状态等导致循环甲状腺激素水平减低，是机体的一种保护性反应。ESS 的临床特征是血清 FT_3、TT_3 减低，反 T_3 增高，TT_4 或 FT_4 一般正常或者轻度增高，TSH 正常，严重的 ESS 病例可以出现 TT_4 和 FT_4 减低，但 TSH 一般仍然正常。由于基础疾病经治疗恢复以后，甲状腺激素水平可以逐渐恢复正常；相反，ESS 若给予甲状腺激素替代治疗，因甲状腺激素可增加机体代谢率，进而产生不良反应。因此，指南建议，甲状腺功能正常的ESS不推荐甲状腺激素替代治疗（推荐 27, 推荐级别：E）[4]。

参考文献：

[1] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, *et al*. Serum TSH, T(4), 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.

[2] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, *et al*. The Colorado thyroid disease prevalence study[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(4): 526-534.

[3] Shan Z, Chen L, Lian X, *et al*. 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.

[4] 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): 167-180.

[5] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, *et al*. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American association of clinical endocrinologists and the American thyroid association[J]. Endocr Pract, 2012, 18(6): 988-1028.

[6] Brent GA, Davies TF. Williams textbook of endocrinology[M]. Elsevier Health Sciences eds, 2016: 369-415.

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

[8] Aleksander PE, Bruckner-Spieler M, Stoehr AM, *et al*. Mean high-dose l-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(4): 1459-1469.

[9] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, *et al*. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. Thyroid, 2017, 27(3): 315-389.

[10] Schaffler A. Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery[J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(47): 827-834.

[11] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 28(7): 385-403.

[12] Perez CL, Araki FS, Graf H, *et al*. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast[J]. Thyroid, 2013, 23(7): 779-784.

[13] Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone[J]. Endocr Dev, 2014, 26(1): 118-129.

[14] 李洋. 优甲乐联合甲状腺片治疗甲状腺功能减退症的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(3): 185-186.

[15] Tariq A, Wert Y, Cheriyath P, *et al*. Effects of Long-term combination LT_4 and LT_3 therapy for improving hypothyroidism and overall quality of life[J]. South Med J, 2018, 111(6): 363-369.

[16] 史轶蘩. 协和内分泌和代谢学[M]. 北京: 科学出版社, 1999, 1057: 2003-2003.

[17] Benvenga S, Di BF, Granese R, *et al*. Circulating thyrotropin is upregulated by estradiol[J]. J Clin Transl Endocrinol, 2018, 11(1): 11-17.

[18] Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, *et al*. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2013, 2(4): 215-228.

[19] Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26): 2556-2565.

[20] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, *et al*. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1081-1125.

[21] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, *et al*. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): E44-E48.
[22] Meena M, Chopra S, Jain V, *et al.* The effect of anti-thyroid peroxidase antibodies on pregnancy outcomes in euthyroid women[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(9): QC04-QC07.
[23] Meena A, Nagar P. Pregnancy outcome in euthyroid women with anti-thyroid peroxidase antibodies[J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(3): 160-165.
[24] Loh TP, Tee JC, Tee NW, *et al.* Association between thyroid function tests and anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies in pregnancy[J]. Endocrine, 2016, 53(3): 865-867.
[25] Negro R, Formoso G, Mangieri T, *et al*. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(7): 2587-2591.
[26] Nazarpour S, Ramezani TF, Simbar M, *et al*. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(2): 253-265.
[27] Ono Y, Ono S, Yasunaga H, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: analysis of a national inpatient database in Japan[J]. J Epidemiol, 2017, 27(3): 117-122.
[28] Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma[J]. J Intensive Care Med, 2007, 22(4): 224-231.
[29] 何忠杰, 张玉红. 黏液性水肿昏迷的诊疗[J]. 中国临床医生, 2011, 39(7): 3-6.
[30] Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, *et al*. Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(10): 588-598.
[31] Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT_4 Concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroidal hypothyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(4): 1342-1348.
[32] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, *et al*. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 3888-3921.
[33] Tylki-Szymanska A, Acuna-Hidalgo R, Krajewska-Walasek M, *et al.* Thyroid hormone resistance syndrome due to mutations in the thyroid hormone receptor alpha gene (THRA)[J]. J Med Genet, 2015, 52(5): 312-316.
[34] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, *et al*. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 458: 82-90.
[35] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, *et al*. Triiodothyroacetic acid in health and disease[J]. J Endocrinol, 2017, 234(2): R99-R121.

（责任编辑：雷　玲）

本刊“医药专论”专题预告

近年来肺癌已成为严重威胁人类健康与生命的恶性肿瘤之一，随着研究的深入，其治疗方案不断更新。由苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科**曾大雄**教授撰写的**美国国家综合癌症网络非小细胞肺癌指南 2019 V1 版更新要点解读**一文从肺结节的处理原则、病理诊断、分子靶向治疗、免疫治疗、化疗和放疗等 6 个方面对指南的更新要点进行解读。近年来，靶向治疗成为了肺癌治疗领域的热点，由温州医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科**戴元荣**教授组织撰写的**原发性支气管肺癌分子靶向治疗的研究进展**一文就肺癌的分子靶向治疗进展进行阐述与探讨。免疫治疗是近年肺癌治疗的另一热点，其中程序性死亡受体 1(PD-1) 抑制剂更是备受关注，由上海交通大学附属第一人民医院呼吸科**周新**主任组织撰写的**程序性死亡受体 1 及其配体抑制剂在肺癌治疗中的研究进展**一文综述了 PD-1 抑制剂的作用特点、治疗肺癌的相关研究进展及不良反应；由**郭海英**主任组织撰写的**免疫检查点抑制剂生物标志物在非小细胞肺癌中的应用**一文则对免疫治疗的生物标志物进行综述，以期为临床治疗提供参考。

敬请关注本刊近期发表的由上海交通大学附属第一人民医院呼吸科**周新**主任撰稿的**肺癌诊断和药物治疗的研究进展**专题。