左甲状腺素替代治疗对绝经后亚临床甲状腺功能减退症患者的效果分析

陈兴强[1]，曾国良[2*]，蔡少莲[1]
（1. 肇庆医学院，广东肇庆 526020；2. 肇庆市第一人民医院内科，广东肇庆 526000）

摘要：目的 探讨左甲状腺素替代治疗对绝经后亚临床甲状腺功能减退症（subclinical hypothyroidism，SCH）患者的效果。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 6 月肇庆市第一人民医院确诊的绝经后 SCH 患者 90 例作为研究对象，采用简单排序随机化分成研究组和对照组，每组 45 例。对照组接受常规对症治疗方案，研究组接受左甲状腺素替代治疗方案。比较两组治疗后临床有效率、甲状腺功能、血脂水平及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，研究组总有效率高于对照组（95.56% *vs* 80.00%，$P < 0.05$）。治疗后，两组游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素、抗甲状腺过氧化物酶抗体水平无显著差异（$P > 0.05$），但研究组促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）水平高于对照组（$P < 0.05$）。研究组血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组（$P < 0.05$），高密度脂蛋白胆固醇水平高于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应发生情况无显著差异（$P > 0.05$）。**结论** 左甲状腺素替代治疗对于绝经后 SCH 患者不失为一种有效、可行的用药方案，可帮助控制 TSH 水平，有助调节血脂，且安全性较佳。

关键词： 左甲状腺素；替代治疗；绝经；亚临床甲状腺功能减退症
中图分类号： R581.2 **文献标志码：** A **文章编号：** 1672-9188 (2024) 10-1053-005
引用： 陈兴强, 曾国良, 蔡少莲. 左甲状腺素替代治疗对绝经后亚临床甲状腺功能减退症患者的效果分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45 (10) : 1053-1057. DOI：10.13683/j.wph.2024.10.009

Effect analysis of levothyroxine replacement therapy in postmenopausal patients with subclinical hypothyroidism

CHEN Xingqiang[1], ZENG Guoliang[2*], CAI Shaolian[1]
(*1. Zhaoqing Medical College, Zhaoqing 526020, Guangdong Province, China;*
2. Department of Internal Medicine, the First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing 526000, Guangdong Province, China)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of levothyroxine replacement therapy on subclinical hypothyroidism (SCH) after menopause. ***Methods*** A total of 90 postmenopausal SCH patients diagnosed in the First People's Hospital of Zhaoqing from January 2020 to June 2022 were selected as research objects and divided into control group and study group according to simple sort randomization method, with 45 cases in each group. The control group received conventional symptomatic treatment, and the study group received levothyroxine replacement treatment. The clinical effective rate, thyroid function, blood lipid level and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the total effective rate of the study group was higher than that of the control group (95.56% *vs* 80.00%, $P<0.05$). After treatment, there were no significant differences between the two groups in the levels of free triiodothyronine, serum free thyroxine and anti-thyroid peroxidase antibody ($P>0.05$), but the level of thyroid stimulating hormone (TSH) in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the level of high density lipoprotein cholesterol was higher than that in the control group

收稿日期： 2024-06-28；**修回日期：** 2024-09-02
作者简介： 陈兴强，硕士，讲师，研究方向：临床教学与管理。
通信作者： 曾国良，硕士，副主任医师，研究方向：甲状腺功能减退症等临床疾病。

($P<0.05$). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** Levothyroxine replacement therapy is an effective and feasible medication regimen for postmenopausal SCH patients, which can help control TSH level, regulate blood lipid, and has good drug safety.

Key words: levothyroxine; alternative therapy; menopause; subclinical hypothyroidism

亚临床甲状腺功能减退症（subclinical hypothyroidism，SCH）是一种临床常见的内分泌代谢性疾病，以血中促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）水平升高、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT_3）、游离甲状腺素（free Thyroxine，FT_4）、总三碘甲状腺原氨酸（total triiodothyronine，TT_3）、甲状腺素（thyroxine，T_4）水平无异常为基本特征[1]。SCH 可引发老年患者骨质疏松、骨关节疾病，严重甚至影响心血管功能[3]，故早期、及时的治疗十分关键。

近年来，TSH 检测方法不断完善，SCH 检出率呈逐年上升趋势，一般在 2% ～ 8%，且好发于女性，尤其是围绝经期女性[2]。绝经由雌激素水平逐渐下降引起，而 SCH 是由体内甲状腺激素（thyroid hormones，TH）水平下降或不足引起的一系列低代谢症状。雌激素和 TH 都会影响月经、骨骼结构、新陈代谢及心理。SCH 患者一般 TH 水平正常，临床多主诉乏力、便秘和记忆力减退等，但症状并不特异。绝经后女性心血管疾病发生率较前增高，其可能的影响因素得到广泛关注。目前，临床对于 SCH 以药物治疗为主，但对于绝经后患者能否使用 TH 仍存争议[4]。现探究左甲状腺素替代治疗对绝经后 SCH 患者的效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于肇庆市第一人民医院确诊的绝经后 SCH 患者 90 例为研究对象，以 SAS 软件产生随机数字，采用简单排序随机化方法将入组患者分成研究组和对照组，每组 45 例。本研究经受试者知情同意，经我院伦理委员会批准实施（2020WQNCX217）。

根据临床有效率，采用公式 $n=\{(Z_{1-\alpha/2}+Z_{\beta})^2\times[p_0(1-p_0)+p_1(1-p_1)]\}/(\varepsilon+\delta)$ 计算样本量，式中 $Z_{1-\alpha/2}$ 取 1.96（$\alpha=0.05$ 双侧），Z_{β} 常取 1.28（$\beta=0.1$），δ 为优效界值取 0.1；ε 为两组的实际差值。p_0 为试验组率 96%，p_1 为对照组率 70%，经计算样本量 $n=80$，考虑到 10% ～ 20% 失访率，样本最终确定为 $n=90$，$n_1=n_2=45$。

纳入标准：①符合 SCH 诊断标准[5]，包括 TSH ＞ 4.2 mIU/L，3.1 ＜ FT_3 ＜ 6.8 pmol/L 和 10.3 ＜ FT_4 ＜ 25.7 pmol/L，FT_3 和 FT_4 在正常参考水平范围内等。②绝经时间＞ 12 个月或更长。③耐受本研究治疗。④依从性佳。⑤资料完整。⑥未同时参与其他相似研究项目。

排除标准：①对本研究药物过敏。②存在精神疾病史。③合并血液、免疫系统疾病。⑤合并糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病合并瓣膜性心脏病、肺源性心脏病、心房颤动、先天性心脏病等影响心肌运动疾病。⑥恶性肿瘤。⑦肝肾功能不全。

1.2 方法

对照组接受常规对症治疗，包括降糖、降压治疗等，并予阿托伐他汀钙片（10 mg/ 片，宁波美诺华天康药业有限公司，8171696）口服，初始用药剂量为 10 mg，一日 1 次，最大用药剂量不超过 40 mg。

研究组在对照组治疗基础上加用左旋甲状腺素钠片（100 μg/ 片，默克制药有限公司，601U73）口服。最初每日用 25 ～ 50 μg，最大量不超过 100 μg，可每隔 2 ～ 4 周增加 25 ～ 50 μg，直至维持正常代谢为止。一般维持剂量为一日 50 ～ 200 μg；≥ 60 岁或心血管疾病患者起始量以 12.5 ～ 25 μg 为宜。用药 4 周后检测 TSH 水平，并以此指标适当调整用药剂量，平均给药剂量为一日 75 μg，治疗期间不可

中断或自行更改药物剂量。

两组疗程均为 4 周，在实施治疗后 3 个月，对两组进行 2 年电话随访，每 3 个月进行 1 次随访。

1.3 观察指标

主要指标：临床有效率。显效：症状体征消失，甲状腺生化指标恢复正常；有效：症状体征有所改善，甲状腺生化指标改善＞ 50%；无效：症状体征无改善或恶化，甲状腺生化指标改善≤ 50%。总有效率＝显效率＋有效率。

次要指标：①甲状腺功能：分别在治疗前、治疗 4 周后，取受检者晨空腹静脉血 4 ml，送检做离心处理，分离血清后取上清低温保存。后以化学发光方法对血清内的 TSH、FT_4、FT_3 及甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody，TPOAb）等指标进行检测，采用贝克曼库尔特 ACCESS2 化学发光免疫分析仪及配套试剂。②使用日立 7600 全自动生化分析仪检测患者肝功能情况，采用 GPO-POD 法检测总胆固醇（total cholesterol，TC），选择酶法检测三酰甘油（triacylglycerol，TG），用直接法 - 表面活性剂清除法测定低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）。③疗程中两组不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

选择 SPSS22.0 计算软件处理数据，计量资料如符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；如不符合正态分布，以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者年龄、病程等基线资料无明显差异（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	年龄/岁	病程/年	绝经/年
研究组（n=45）	50.52±8.98	12.52±1.11	1.96±0.35
对照组（n=45）	50.61±8.89	12.51±1.14	1.94±0.33
χ^2/t值	0.048	0.042	0.279
P值	0.962	0.966	0.781

2.2 临床疗效比较

研究组显效 26 例，有效 17 例，无效 2 例，总有效 43 例（95.56%）；对照组显效 20 例，有效 16 例，无效 9 例，总有效 36 例（80.00%）。研究组临床有效率高于对照组（$\chi^2 = 5.075$，$P < 0.05$）。

2.3 甲状腺功能有关指标比较

治疗前，两组甲状腺功能指标无显著差异（$P > 0.05$）。治疗后，两组 FT_3、TPOAb 水平无显著差异（$P > 0.05$），研究组 TSH、FT_4 水平低于对照组（$P < 0.05$），见表 2。

2.4 血脂指标比较

治疗前，两组各项血脂指标无显著差异（$P > 0.05$）。治疗后，研究组 TC、TG、LDL-C 水平较对照组高，HDL-C 水平较对照组低（$P < 0.05$），见表 3。

2.5 不良反应比较

治疗后，对照组发生失眠 3 例，呕吐 2 例，心悸 1 例，不良反应共发生 6 例（13.33%）；研究组发生失眠 2 例，呕吐 3 例，心悸 2 例，不良反应共发生 7 例（15.56%）。两组不良反应发生情况无显著差异（$\chi^2 = 0.090$，$P > 0.05$）。

3 讨论

甲状腺功能减退症是一组由多种原因引起的 TH 合成、分泌或生物效应不足，而对 TSH 反馈抑制所致的内分泌疾病 [6—7]。绝经人群生理存在特殊性，罹患 SCH 概率明显高于普通女性人群 [8]。SCH 可导致患者血流动力学、心肌收缩蛋白发生变化，造成血脂异常及心功能损伤，影响心室舒张功

表 2 两组甲状腺功能指标对比

Table 2 Comparison of thyroid function indicators between the two groups

组别		FT_3/pmol·L^{-1}	FT_4/pmol·L^{-1}	TSH/mU·L^{-1}		TPOAb/IU·ml^{-1}
				轻型	重型	
研究组	治疗前	4.36±0.36	4.40±1.45	7.28±1.56	18.25±1.45	55.26±9.45
	治疗后	4.51±0.93	3.50±1.33	4.52±0.45	12.35±0.65	52.10±8.36
(n=45)	t值	1.009	3.068	11.403	24.907	1.680
	P值	0.316	0.003	<0.001	<0.001	0.096
对照组	治疗前	4.32±0.41	4.32±1.56	7.51±1.95	18.52±1.68	53.57±7.32
	治疗后	4.39±0.65	4.35±2.30	5.95±0.81	13.64±0.78	51.13±10.21
(n=45)	t值	0.611	0.072	4.956	17.674	1.303
	P值	0.543	0.942	<0.001	<0.001	0.196
	$t_{治疗前组间}$值	0.492	0.252	0.618	0.816	0.948
	$P_{治疗前组间}$值	0.624	0.802	0.538	0.417	0.346
	$t_{治疗后组间}$值	0.709	2.146	10.353	8.523	0.493
	$P_{治疗后组间}$值	0.480	0.035	<0.001	<0.001	0.623

表 3 两组血脂指标比较（单位：mmol/L）

Table 3 Comparison of blood lipid indicators between the two groups (unit: mmol/L)

组别		TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组(n=45)	治疗前	31.64±3.23	1.11±0.32	13.76±3.54	2.66±0.12
	治疗后	27.85±2.65	1.20±0.23	13.57±3.05	2.37±0.43
	t值	6.085	1.532	0.273	4.358
	P值	<0.001	0.129	0.786	<0.001
研究组(n=45)	治疗前	30.96±2.46	1.20±0.54	13.58±2.76	2.63±0.23
	治疗后	29.57±3.96	1.41±0.13	15.29±1.67	2.14±0.35
	t值	2.000	2.536	3.556	7.849
	P值	0.049	0.013	0.001	<0.001
	$t_{组间治疗前比较}$值	1.126	0.962	0.269	0.776
	$P_{组间治疗前比较}$值	0.264	0.339	0.789	0.440
	$t_{组间治疗后比较}$值	2.421	5.332	3.318	2.783
	$P_{组间治疗后比较}$值	0.018	<0.001	0.001	0.007

能；亦可影响患者内分泌水平和机体代谢能力，增加脂类代谢紊乱和动脉粥样硬化风险[9]。考虑到 SCH 对机体损伤相对较轻，临床常选择改变患者生活习惯、调护饮食等方式进行干预，但可能延长甲状腺功能恢复时间，且部分干预效果并不理想[10]。

王海涛[3]研究显示，左旋甲状腺素可明显降低 SCH 妊娠期女性不良妊娠结局风险；试验组达到目标 TSH 水平所需治疗持续时间越短，并发症发生率越低。本研究中，研究组治疗有效率高于对照组；治疗后两组 FT_3、FT_4、TPOAb 水平无明显差异；研究组 TSH 水平明显低对照组。提示左甲状腺素替代治疗能有效降低 TSH 水平，同时不影响 FT_3、FT_4、TPOAb 水平。结合既往研究，笔者推测原因主要为 TSH 刺激甲状腺分泌，而左甲状腺素能降低垂体 TSH 正反馈作用，从而降低 TSH 水平[12—13]。已有学者提出，左甲状腺素替代治疗可显著改善绝经后 SCH 患者的甲状腺功能及血脂水平，血清 TC、TG、LDL 水平较治疗前均显著降低，且安全

性有保障[7,14]；对妊娠期甲状腺功能减退症患者予左甲状腺素，可有效改善其甲状腺功能，降低妊娠不良结局[15]。本研究中，研究组 TC、TG、LDL-C 水平较对照组更低，HDL-C 水平较对照组更高，与既往文献[16—17]结论类似，这可能与左甲状腺素可抑制 TSH 释放，加强 TH 调节蛋白质、糖类及脂质作用，从而达到控制血脂平衡作用有关。两组治疗后不良反应发生情况无显著差异，说明联合左甲状腺素替代治疗安全性尚佳。

4 结论

综上所述，左甲状腺素替代治疗绝经 SCH 患者不失为一种有效、可行的用药方案，可帮助控制 TSH 水平、调节血脂，且安全性较佳。然而，长期疗效及其可能存在的不良反应尚待进一步开展大样本、长期的研究。

参考文献：

[1] 郭灵, 邱丽君, 费蓓蓓, 等. 左甲状腺素治疗TPOAb阴性妊娠期亚甲减与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2020, 30(3): 363-366.

[2] 郑莉霞, 宋艳宁, 赵岗, 等. 妊娠期甲状腺功能减退对糖脂代谢影响及左旋甲状腺素干预后妊娠结局[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(11): 1827-1831.

[3] 王海涛. 左旋甲状腺素(L-T4)治疗亚临床甲减的临床疗效研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(13): 1886-1889.

[4] 张玲, 徐晓英, 忽平, 等. 妊娠合并亚临床甲减孕妇孕晚期血压及血压变异性[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(4): 511-514.

[5] 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.

[6] 沈莉敏, 曹小俊, 曹琳雁, 等. 左甲状腺素钠治疗妊娠合并TPO-Ab阴性亚临床甲减临床效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(9): 1459-1461.

[7] 邱静. 左甲状腺素替代治疗对绝经后亚临床甲减患者的效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(8): 103-105.

[8] 包丽颖, 张宁, 刘海霞, 等. 硒补充治疗甲状腺功能减退症临床疗效的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15): 2079-2081.

[9] 孙宇, 王艳, 徐书杭, 等. 精准分层、合理干预: 从《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)》探讨老年亚临床甲减的合理诊治[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2023, 43(6): 521-524.

[10] 温霜威, 武青梅. 有氧运动联合左旋甲状腺素与维生素D3改善亚临床甲减大鼠骨质疏松的作用[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(26): 4118-4124.

[11] 王冬青, 闫志刚. 左旋甲状腺素治疗亚临床甲状腺功能减退症临床效果及对血脂水平的影响评估[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(15): 2596-2598.

[12] 陆红, 朱世论. 左甲状腺素替代治疗对绝经后亚临床甲减患者心室结构和功能的影响[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(8): 955-958.

[13] 李艳艳, 赵旭敏. 妊娠期亚临床甲减TPOAb阴性孕妇不同时间左甲状腺素钠片治疗对妊娠结局及幼儿神经功能影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(7): 1383-1387.

[14] 张国峰. 左甲状腺素对甲状腺功能减退症及亚临床甲状腺功能减退症患者血脂的影响[J]. 中国全科医学, 2010, 13(20): 3.

[15] 王桂芹. 左甲状腺素钠片治疗妊娠期甲状腺功能减退症患者的效果观察[J]. 山西医药杂志, 2024, 53(15): 1170-1171.

[16] 王鑫, 聂青, 张琴, 等. 左旋甲状腺素对亚临床甲状腺功能减退症孕妇血管内皮功能及血清促甲状腺激素和脂质水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3182-3185.

[17] 张月芳, 叶飞雪, 田玉华. 左甲状腺素钠片治疗对妊娠合并甲状腺功能减退患者甲状腺激素、血脂水平的影响[J]. 内科, 2019, 14(3): 271-273.

(编辑：虞 瑛)