

孕早期甲状腺功能筛查对妊娠合并亚临床甲状腺功能减退的应用价值研究

芮桥安¹⁾, 陈 贞²⁾

(1) 丽江市人民医院检验科; 2) 妇产科, 云南 丽江 674199

[摘要] **目的** 观察妊娠妇女孕早期甲状腺功能异常的发病率, 探讨孕早期进行甲状腺功能筛查的意义. **方法** 随机选择来丽江市人民医院产科门诊做产检的孕妇 630 例, 在常规产检的同时做甲功 5 项筛查. 对检测结果统计分析, 对甲减、亚临床甲状腺功能减退 (亚甲减) 的 61 例孕妇追踪其治疗情况及不良妊娠结局, 探讨甲减、亚甲减与不良妊娠结局的相关性. **结果** 630 例孕妇中, 检出甲亢 8 例, 患病率 1.3%, 甲减、亚甲减 61 例, 发病率 9.7%, 其中甲减 5 例, 患病率 0.8%, 亚甲减 56 例, 患病率 8.9%. 甲减组 TSH、FT₄ 与正常对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 亚甲减组 TSH、FT₄、TT₄ 与正常对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 61 例甲减、亚甲减组中有 39 人接受左甲状腺素治疗, 22 人未接受治疗. 接受治疗组不良妊娠结局发生率显著低于未接受治疗组 ($P < 0.05$). **结论** 孕早期 6~20 周孕妇进行甲功检测, 对及时发现妊娠期甲状腺功能异常有重要意义, 应作为孕妇常规产检项目.

[关键词] 甲状腺功能; 甲减; 亚甲减; 发病率

[中图分类号] R582⁺.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 02 - 0086 - 04

Application Value of Thyroid Function Screening in Early Pregnancy in Diagnosis of Pregnancy Complicated with Subclinical Hypothyroidism

RUI Qiao - an¹⁾, CHEN Zhen²⁾

(1) Dept. of Laboratory Medicine; 2) Dept. of Obstetrics, Lijiang People's Hospital, Lijiang Yunnan 674199, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of abnormal thyroid function in pregnant women and explore the significance of thyroid function screening in early pregnancy. **Methods** We randomly selected 630 cases of pregnant women who received routine inspection in the obstetric clinic in our hospital, and gave them five items of thyroid function screening besides routine check at the same time. Then we statistically analyzed the test results, and followed up 61 cases of pregnant women with hypothyroidism or subclinical thyroid function (hypothyroidism) to learn the treatment and adverse pregnancy outcomes, so as to explore the correlation between hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and adverse pregnancy outcomes. **Results** In 630 cases of pregnant women, there were 8 cases of hyperthyroidism (1.3%), 61 cases of hypothyroidism or subclinical hypothyroidism (9.7%), including 5 cases of hypothyroidism (0.8%), 56 cases of subclinical hypothyroidism (8.9%). There was statistically significant difference in TSH and FT₄ between hypothyroidism group and normal control group ($P < 0.01$). There was statistically significant difference in TSH, FT₄ and TT₄ between subclinical hypothyroidism group and normal control group ($P < 0.05$). In 61 cases of hypothyroidism and subclinical hypothyroidism, 39 patients received levothyroxine therapy, 22 received no treatment. The incidence of adverse pregnancy outcomes in the treatment group was significantly lower than the untreated group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thyroid function testing in 6-20 weeks

[作者简介] 芮桥安 (1966~), 女, 云南丽江市人, 医学学士, 副主任检验师, 主要从事核医学检验工作.

in early pregnancy has important significance in timely founding gestational thyroid dysfunction, so it should be as routine examination project.

[Key words] Thyroid function; Hypothyroidism; Subclinical hypothyroidism; Morbidity

妊娠合并甲状腺功能异常疾病包括甲亢、甲减、亚甲减。亚甲减无特异的症状、体征,是唯一依赖实验室诊断的疾病,是妊娠期妇女的常见病^[1]。其诊断标准为:(1)血清促甲状腺激素(TSH)水平高于正常范围,而血清游离甲状腺激素(FT₄)水平在正常范围;(2)单纯低甲状腺激素(TT₄)血症;(3)甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)阳性。3种情况可以单独存在也可交叉存在。近年来有文献报道妊娠期亚甲减可导致早产、胎盘早剥、胎儿窘迫等围产期并发症的增加^[2,3],也有学者提出妊娠期母体轻微甲状腺激素缺乏如亚甲减可以导致后代智力不可逆损伤^[2]。因此亚甲减已受到内分泌学、妇产科学等多个学科的广泛关注。通过对孕早期630名孕妇甲功的筛查检测,观察了孕早期甲状腺功能异常的发病率,追踪观察了61例甲减、亚甲减孕妇的妊娠结局;探讨妊娠甲减、亚甲减与妊娠不良结局的相关性,以期对妊娠亚甲减的早期发现、及时治疗及预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011年1月至2012年6月来丽江市人民医院门诊做常规产检的孕妇,随机收集资料记录完整的630例孕6~20周孕妇资料。孕妇年龄20~37岁,平均(26±5.5)岁。孕次1~3次,胎次1~2胎。在常规产检的同时做甲功5项检测。

1.2 仪器及试剂

采用意大利Diasorin公司提供的LIAISON仪器及原装试剂盒。TSH灵敏度为0.004 mU/L, TSH线性范围为0.004~100 mU/L, T₄为3.2~514.8 nmol/L, FT₄为1.278~128 pmol/L。

1.3 实验室检测

1.3.1 甲功5项检测 空腹抽取孕妇静脉血4~5 mL, 3 000 rpm离心10 min, 上机测甲功5项:血清促甲状腺激素(TSH), 3碘甲状腺原氨酸(TT₃)、甲状腺激素(TT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺激素(FT₄), 测定时质控在控。

1.3.2 参考值范围 妊娠期甲状腺功能正常及异常参考范围,见表1。

1.4 统计学处理

所有数据输入Excel工作表,运用SPSS进行统计学分析。用方差分析法对多个样本均数的两两比较,用SNK法, *q*检验,不良妊娠结局发生率的比较, χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

630例妊娠6~20周孕妇甲状腺功能筛查结果,按照甲状腺功能妊娠正常参考值标准,630例孕6~20周孕妇中甲减及亚甲减共计61例,发病率9.7%,其中临床甲减5例,占0.8%,亚临床甲减56例,占8.9%;甲亢8例,占1.3%,见表2。甲减组、亚甲减组、甲功正常组的孕6~20周孕妇的血清促甲状腺激素及甲状腺激素与25例正常孕妇对照组的结果对比见表3。

从表3可知,5例妊娠甲减组的TSH、FT₄与正常对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.01$); TT₄、FT₃与正常对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。56例亚甲减组与正常对照组相比, TSH、FT₄、TT₄差异有统计学意义($P < 0.05$); 61例甲减、亚甲减孕妇中有39人转入内科接受左甲状腺素(LT₄)治疗,22人未接受治疗。各组不良妊娠结局见表4。

从表4可知,61例妊娠甲减、亚甲减组接受LT₄治疗的39例孕妇发生早产,胎儿窘息的发生率(5.1%, 2.6%)与正常对照组4.0%, 4.0%相比差异无统计学意义($P > 0.05$),而与未接受LT₄治疗的22例亚甲减孕妇之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

孕妇妊娠期间由于雌激素的作用,肝脏合成甲状腺结合球蛋白(thyroid-binding globulin, TBG)能力增强,同时由于TBG唾液酸作用,使其半衰期延长,可导致结合型TT₃、TT₄增多,游离型FT₃、FT₄减少。为了满足母体及胎儿发育所需的FT₃、FT₄,母体必须合成更多的TT₃、TT₄。当合成不足时则可能导致甲减或亚甲减。另外孕妇血容量增加,尿碘排泄增多,加之胎儿快速生长发育对碘的需求量增多,均可导致甲状腺激素合成不足,表

表 1 妊娠期血清促甲状腺激素及甲状腺激素参考值

Tab. 1 Pregnancy serum thyroid stimulating hormone and thyroid hormone reference value

组别	TSH (mU/L)	T ₃ (mU/L)	T ₄ (nmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
甲功正常	0.27 ~ 2.5	1.18 ~ 2.87	57.6 ~ 161	3.39 ~ 6.5	10.29 ~ 21.8
临床甲减	> 2.5	正常或 < 1.18	正常或 < 57.6	< 3.39	< 10.29
亚临床甲减	> 2.5	1.18 ~ 2.87	57.6 ~ 1.61	3.39 ~ 6.5	10.29 ~ 21.8

表 2 630 例妊娠 6~20 周孕妇甲状腺功能筛查结果

Tab. 2 Thyroid function screening results of 630 cases of pregnant women in 6-20 weeks of pregnancy

组别	n	发病率 (%)
甲亢	8	1.3
临床甲减	5	0.8
亚临床甲减	56	8.9
甲功正常	561	89
合计	630	100

表 3 甲减组、亚甲减组、甲功正常组与正常对照组的甲功 5 项检测结果对比表 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of test results of five items of thyroid function between hypothyroidism, subclinical hypothyroidism group, normal thyroid function group and normal control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TSH (mU/L)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
甲减组	5	8.9 ± 2.8**	1.26 ± 0.32	58 ± 17.2*	3.7 ± 0.75*	7.2 ± 2.1**
亚甲减组	56	5.1 ± 1.5*	1.95 ± 0.53	70 ± 21.8*	4.5 ± 1.1	10.3 ± 2.3*
正常对照组	25	1.8 ± 0.7	2.0 ± 0.5	119 ± 22.7	4.6 ± 0.8	19.5 ± 5.1

与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 4 甲减、亚甲减、甲功正常组与正常对照组不良妊娠结局表 [n (%)]

Tab. 4 Comparison of of adverse pregnancy outcome between hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, thyroid function in normal group and normal control group [n (%)]

组别	n	早产 (%)	胎儿窘迫 (%)
甲减及亚甲减组			
接受 LT4 治疗	39	2(5.1)	1(2.6)
未接受 LT4 治疗	22	3(14.3)*	2(9.5)*
正常对照组	25	1(4.0)	1(4.0)

与正常对照组比较, * $P < 0.05$.

现为血清 FT₄ 水平降低, 负反馈引起 TSH 分泌增加^[4]. 由此可见, 妊娠可导致孕妇甲状腺功能减退, 呈现甲减或亚甲减. 本研究提示本地孕妇妊娠合并甲减发病率 0.8%, 与文献报道 0.74% ~ 1.27% 发病率基本相符^[5]. 妊娠合并亚甲减发病率 8.9%, 比国内文献报道 2% ~ 5% 高.

另外, 妊娠时 HCG 大量增多. HCG 与 TSH 有相同的 β 亚单位、相似的 α 亚单位和受体亚单位, 有类 TSH 作用, 可刺激甲状腺素的分泌. 可表现为妊娠早期 TSH 下降而 FT₄ 在正常范围. 对大多数孕妇而言, 高浓度 HCG 的作用轻微而短暂,

不会发生甲亢, 仅有 1.5% 的孕妇由于 HCG 的刺激发生一过性甲亢^[6]. 本研究结果显示本地妊娠甲亢发生率 1.3%, 与文献报道相近.

妊娠期血清 TSH 和血清甲状腺素的正常参考范围国际上尚无统一的标准. 2004 年 4 月在美国召开“母体甲状腺功能对妊娠和后代的影响”的专题讨论会上首次提出妊娠期血清 TSH 的上限设定为 2.5 mIU/L^[1,7,8]. 按照 TSH > 2.5 mIU/L 的标准, 本研究可发现 8.9% 的亚甲减, 0.8% 的甲减.

甲减、亚甲减在本地妊娠妇女中有很高的发病率 9.7%, 亚甲减最高 8.9%. 甲功检测是发现亚甲

减的唯一途径. 本研究显示, 甲功5项检测结果中甲减组 TSH、FT₄、TT₄、FT₃、均与正常对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但以 TSH、FT₄ 的差异变化最显著 $P < 0.01$; 亚甲减组 TSH、FT₄、TT₄ 与正常对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 表明 TSH、FT₄ 是诊断甲减、亚甲减最敏感的指标.

众多研究报道^[3,6]显示孕早期甲减、亚甲减会导致不良妊娠结局的发生. 妊娠第11周以前, 胎儿的神经系统发育完全依赖母体的甲状腺激素^[6], 孕妇甲状腺素的需要量比非妊娠妇女平均增加30%~50%, 故孕妇甲状腺激素不足将对后代智力有不良影响. 有研究结果^[9]显示妊娠母亲亚甲减组后代智力评分及运动评分比对照组低. 亚甲减孕妇32周前的分娩率高, 也即亚甲减孕妇的早产发生率高^[3]. 高 TSH 也是流产、胎儿窘迫和早产的危险因素^[10]. 本研究结果显示22例未经治疗的甲减、亚甲减孕妇发生早产(14.3%)、胎儿窘迫(9.5%)的危险性是正常孕妇(4.0%)的近3倍. 而经LT₄治疗的39例甲减、亚甲减孕妇则与正常孕妇无差别. 目前用LT₄治疗甲减、亚甲减的疗效是肯定的, 而且一旦检测出甲减、亚甲减应尽早治疗, 全程治疗, 且需定期检测甲状腺功能.

本研究通过对本地630例孕早期孕妇甲状腺功能的筛查, 得出本地孕6~20周孕妇妊娠甲亢的发病率1.3%, 妊娠合并甲减发病率0.8%, 妊娠合并亚甲减发病率8.9%, 共占11%, 具有很高的发病率. 甲减、亚甲减孕妇治疗与不治疗结局, 早产与胎儿窘迫的发生率有显著性差异. 所以, 孕早期甲状腺功能检测对妊娠合并甲状腺功能异常特别是亚临床甲状腺功能减退的诊断具有重要价值, 及时的

LT₄治疗对保障母婴健康、优生优育具有重要的现实意义. 孕早期甲状腺功能检测应作为孕妇常规产检项目, 应引起临床的高度重视.

[参考文献]

- [1] 滕卫平. 对血清促甲状腺激素正常值范围的新认识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 89-90.
- [2] 于晓会, 范晨玲, 滕卫平, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症妇女甲状腺功能变化的随访研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(1): 61-65.
- [3] 刘芳, 陶芳标, 苏普玉, 等. 孕20周前母体亚临床甲状腺功能减退对不良妊娠的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(8): 574-576.
- [4] 张晓兰. 妊娠与甲状腺功能减退症[J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(1): 30-33.
- [5] 王允锋, 杨慧霞. 妊娠合并甲状腺功能患者的临床分析[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 41(3): 157-160.
- [6] 李晨阳, 滕卫平, 尚涛. 甲状腺素与妊娠[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(2): 158-160.
- [7] 何耀娟, 郭勇, 崔咏怡. 妊娠10-16周甲状腺功能减退的流行病学研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(12): 80-82.
- [8] 于晓会, 陈彦彦, 滕卫平, 等. 妊娠特异性甲状腺功能参数在评价妊娠中期甲状腺功能中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(6): 459-461.
- [9] 李元宾, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠中期临床甲状腺功能异常对后代智力发育影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 601-604.
- [10] LAZARUS J H. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: Is it worth while [J]. Thyroid Res, 2011, 20(11): 39-42.

(2014-01-03 收稿)