

## 甲状腺素片治疗妊娠合并亚临床甲状腺功能减退的研究

蔺 瑾

(云南省第三人民医院妇产科, 云南昆明 650011)

**[摘要]** **目的** 了解妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的发病率及甲状腺素替代疗法的临床转归. **方法** 通过分析早孕患者的资料, 确诊妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症, 将患者按照是否接受甲状腺素替代治疗分为治疗组与对照组, 治疗组 168 例, 对照组 69 例, 分析 2 组的妊娠结局. **结果** 5 455 例妊娠女性在研究期间完成妊娠初期甲减筛查, 237 例妊娠女性被诊断为亚临床甲减, 37 例被诊断为临床甲减, 19 例被诊断为低 T4 血症, 对于亚临床甲减孕妇, 甲状腺素替代治疗组较对照组先兆流产等不良事件发生率明显低于对照组,  $P < 0.01$ . **结论** 对妊娠妇女早期进行甲状腺素筛查, 早发现亚临床甲减孕妇, 应用甲状腺素早期干预, 可以降低临床不良事件的发生.

**[关键词]** 妊娠; 亚临床甲状腺功能减退症; 甲状腺素片; 治疗

**[中图分类号]** R581.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 03-0128-03

## Application of Thyroxine Tablets in Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy

LIN Jin

(Dept. of Gynaecology and Obstetrics, The 3rd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the incidence of subclinical hypothyroidism during pregnancy and the clinical outcome after thyroid hormone replacement therapy. **Methods** We retrospectively analyzed the data of the patients with early pregnancy, 237 cases were diagnosed subclinical hypothyroidism. According to whether the patients received thyroid hormone replacement therapy or not, the patients were divided into treatment group (168 cases) and control group (69 cases), and then we compared the clinical outcome. **Results** There were 5 455 cases enrolled in the study, and 237 cases were diagnosed with subclinical hypothyroidism, 37 cases with clinical hypothyroidism and 19 cases with hypothyroxinemia. In treatment group, the incidence of adverse pregnancy outcomes such as threatened abortion and so on were significantly lower than that in control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Thyroid hormone replacement therapy can reduce the incidence of adverse pregnancy outcomes. This study suggests it is necessary to perform the thyroid function screening for the patients in early pregnancy.

**[Key words]** Pregnancy; Subclinical hypothyroidism; Thyroxine tablets; Treatment

甲状腺功能减退症(以下简称“甲减”)属于临床上较为常见的内分泌系统疾病,一般好发于育龄期女性,妊娠期间合并甲状腺功能减低可以根据降低的程度分为临床甲减和亚临床甲减.已有的研究显示妊娠合并临床甲状腺功能减退症易

引起多种不良妊娠结局,如:先兆流产、流产、先兆子痫、胎儿宫内生长受限、胎儿畸形以及胎儿神经智力发育的缺陷.但对于妊娠合并亚临床甲状腺功能减退的妊娠结局及治疗干预结果却研究甚少,本研究拟通过回顾分析 6 237 例妊娠女性

在早孕期间进行甲状腺功能筛查的流行病学数据, 筛选出被诊断为妊娠合并亚临床甲减的患者 237 例, 对部分妊娠合并亚临床甲减的孕妇进行甲状腺激素干预, 通过分析临床结局来发现甲状腺素治疗的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2012 年 1 月至 2014 年 1 月在上海同济大学附属第十人民医院妇科首次就诊的 6 237 例妊娠女性, 妊娠 12 周内通过甲状腺功能筛查以确定是否合并甲状腺功能减退症, 通过结果分析按照妊娠合并甲减的诊断标准分为亚临床甲减、临床甲减和低 T4 血症。

### 1.2 妊娠合并甲减的诊断标准

**1.2.1 临床诊断** 妊娠合并甲减患者的临床症状一般较轻微, 又常与妊娠症状相交叉, 主要表现为: 便秘、乏力、怕冷、皮肤干燥、面颊及眼睑虚肿、毛发稀疏、粘液性水肿、食欲不佳、记忆力减退、心动过缓等。

**1.2.2 实验室诊断** 采用美国甲状腺协会确定妊娠期 TSH 标准<sup>[1]</sup>: 早孕期 (孕 12 周以内) 0.1 ~ 2.5 mU/L, 中孕期 (孕 12 ~ 28 周) 0.2 ~ 3.0 mU/L, 晚孕期 (孕 28 周以后) 0.3 ~ 3.0 mU/L, 并按此标准将妊娠合并甲减分为 3 类: (1) 妊娠合并临床甲减: TSH > 2.5 mU/L, 同时合并 ft4 异常 (< 12.0 pmol/L); (2) 妊娠合并亚临床甲减: TSH > 2.5 mU/L, ft4 在正常范围内; (3) 低 T4 血症: TSH 在正常范围, 单纯 ft4 异常 (< 12.0 pmol/L)。

### 1.3 检测方法

所有筛查患者均于早孕期间 (12 周内妊娠) 采肘静脉血约 4 mL 送中心实验室, 采用德国生产 Cobase 601 仪器行电化学发光法检测血清促甲状腺激素 (TSH)、游离甲状腺素 (ft4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (ft3)。

### 1.4 临床治疗

通过与患者进行检查、诊断、告知, 237 例亚临床甲减患者, 有 168 例选择了接受甲状腺素替代

治疗, 口服左甲状腺素钠片 (优甲乐, Merck KGaA), 起始量 25 ~ 50  $\mu\text{g}$ , 晨起顿服, 每日 1 次, 2 周复测血 TSH、ft4 与 ft3, 并根据激素水平以及时调整左旋甲状腺素钠用量, 剂量恒定后继续口服药物至分娩, 治疗期间每 2 ~ 4 周监测血 TSH、FT4 与 ft3, 其余 69 例患者仅进行随访, 未进行药物干预。

### 1.5 统计学处理

应用 SPSS 软件包进行统计学分析, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

6 237 例妊娠女性在研究期间于本研究单位完成妊娠初期首诊, 进行了甲减筛查。其中 782 例妊娠女性因数据缺失而剔除本研究, 资料齐备的 5 455 例妊娠患者资料显示, 237 例妊娠女性被诊断为亚临床甲减, 发病率约为 4.34%, 37 例被诊断为临床甲减, 发病率为 0.68%, 19 例被诊断为低 T4 血症, 发病率为 0.35%。237 例妊娠合并亚临床甲减患者中, 有 168 例接受甲状腺素替代治疗为治疗组, 余 69 例未接受正规治疗为对照组。比较 2 组患者平均年龄及体重, 差异无统计学意义。

接受甲状腺素替代治疗的亚临床甲减孕妇, 早、中期 (孕 28 周前) 妊娠发生先兆流产、流产、中 / 重度贫血和临床甲减的患者数量与对照组相比发生率明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。孕 28 周后的围产结局主要以胎膜早破、羊水过多、早产、延迟妊娠、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘早剥为主, 统计学分析显示羊水过多、延迟妊娠、妊娠期糖尿病 3 种结局在 2 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

## 3 讨论

自妊娠开始, 体内分泌的 hCG 与雌激素将反馈性抑制下丘脑 - 垂体, 母体甲状腺同时出现一系列适应性生理变化, 甲状腺原有处于稳定状态的

表 1 妊娠 28 周前合并亚临床甲减患者妊娠结局 [n (%)]

Tab. 1 Outcome in pregnancy with subclinical hypothyroidism before 28 weeks [n (%)]

组别	先兆流产	流产	中 / 重度贫血	临床甲减
治疗组	68(40.48)**	18(10.71)**	52(30.95)**	0(0.00)**
对照组	45(65.22)	17(24.64)	35(50.72)	17(24.64)

与对照组比较, \*\* $P < 0.01$ 。

表 2 妊娠 28 周后合并亚临床甲减患者妊娠结局 [n (%)]

Tab. 2 Outcome in pregnancy with subclinical hypothyroidism after 28 weeks [n (%)]

组别	n	流产	胎膜早破	延期妊娠	早产	妊高症	糖尿病	胎盘早剥	羊水过多
治疗组	150	2(1.33)	42(28.00)**	22(14.67)	8(5.33)	17(12.67)**	19(12.67)	2(1.33)	18(12.00)**
对照组	52	3(5.77)	21(40.38)	17(32.69)	6(11.54)	13(30.77)	16(30.77)	1(1.92)	16(30.77)

与对照组比较, \*\* $P < 0.01$ .

功能亦发生相应变化, 当这种变化超出甲状腺生理调节范围, 将发生亚临床甲减或临床甲减等疾病. 由于发病隐匿, 又缺少特异性症状, 直至近些年, 随着临床研究的进展, 对妊娠合并甲减越来越予以重视, 但是也出现些争论, 例如: 妊娠合并亚临床甲减是否需要治疗, 常规人群进行甲状腺功能的筛查是否必要等等. 本文通过回顾性分析 237 例亚临床甲减患者的预后来探讨了以上问题.

早在 1999 年, 美国临床内分泌协会就提出必须对妊娠妇女及所有计划妊娠者常规进行 TSH 筛查, 是否应该对全体孕妇进行 TSH 和甲状腺相关抗体筛查尚存在争议. Surks 等<sup>[2]</sup>的系统回顾分析认为, 亚临床甲减对妊娠结局的影响及其治疗后是否能改善妊娠结局的相关证据不足, 人群筛查亦无足够证据证明其有意义, 故不主张对无症状者常规筛查甲减. 本研究回顾性分析 6 237 例妊娠女性, 发现约 5.37% 的妊娠女性罹患妊娠期甲状腺功能减退症. 亚临床甲减的发病率约为 4.34%, 临床甲减的发病率约为 0.68%; 低 T4 血症的发病率为 0.35%. 虽然发病率低于 Aoki 等<sup>[3]</sup>报道的 31.3%, 但这种差异可能与入种、地域有关. 国内黄瑞萍等<sup>[4]</sup>报道妊娠合并甲减总发生率 6.09%, 甲减、亚临床甲减及低 T4 血症分别为 0.15%、3.86% 及 2.08%, 与本文的结论相似, 所以笔者建议通过大规模数据分析建立中国人、不同的地方标准.

5 455 例妊娠患者的筛查显示, 293 例被诊断为甲状腺功能异常, 其中 80.89% 为亚临床甲减, 提示临床应将这一类型的检出率作为筛查的重点. 鉴于对亚临床甲减不治疗的临床转归研究发现, 69 例未经正规治疗的患者中 17 例病情进展为临床甲减, 同时从孕期并发症评价, 先兆流产是最常见的并发症, 孕后期主要为胎膜早破, 不良事件的发生高于甲状腺激素治疗组. 笔者发现给予甲状腺素替代治疗能明显降低流产发生率, 提示及时的给予药物治疗是必要的. 妊娠合并亚临床甲减患者早、中

孕期即容易发生贫血, 可能与孕妇甲状腺激素缺乏使得造血功能受抑制, 以及胃酸缺乏又加重了铁剂、维生素 B12 的吸收障碍有关. 晚孕阶段, 应重点管理妊娠合并高血压疾病、妊娠期糖尿病、羊水异常等合并症, 同时在分娩时, 应予以充分的重视预防产后出血, 约 10% 的妊娠合并亚临床甲减患者发生产后出血, 同时补充甲状腺素似乎未明显降低发生率, 但由于样本量小, 还需进一步探讨干预的效果.

妊娠期甲状腺功能减退症是一个起病隐匿、缺乏特异性症状, 严重危害妊娠结局的疾病. 本研究提示该疾病发病率不容忽视, 而且发病类型主要以妊娠合并亚临床甲减, 临床应以检出该类型疾病为重点, 及时进行甲状腺素替代治疗, 是延缓亚临床甲减进展, 降低孕期并发症的重要方法和必要手段, 对于提高孕产妇和新生儿健康具有重要作用.

#### [参考文献]

- [1] 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): 1 081 - 1 125.
- [2] SURKS M I, ORTIZ E, DANIELS G H, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management [J]. *JAMA*, 2004, 291 (2): 228 - 238.
- [3] AOKI Y, BELIN R M, CLICKNER R, et al. Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002) [J]. *Thyroid*, 2007, 17(12): 1 211 - 1 223.
- [4] 黄瑞萍, 王秋伟, 虞斌, 等. 妊娠早中晚期甲状腺功能减退症筛查及其妊娠结局初步分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(28): 3 562 - 3 565.

(2015-02-06 收稿)