

甲状腺激素替代治疗妊娠期单纯性低甲状腺素血症的效果观察

杨芳, 王素梅, 宫小丽

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2015703)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院产科病区

作者简介: 杨芳(1979-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 围产医学。E-mail: 403214320@qq.com

通讯作者: 王素梅(1972-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 高危妊娠的诊治。E-mail: 187176076@qq.com

[摘要] **目的** 观察甲状腺激素替代治疗妊娠期单纯性低甲状腺素血症的临床效果。**方法** 采用前瞻性队列研究方法, 选取2017-03~2018-03在该院产科门诊早中孕期诊断为妊娠期单纯性低甲状腺素血症患者, 按是否采用甲状腺激素替代治疗, 分为干预组(43例)和对照组(48例), 分析两组妊娠结局及围生儿情况。**结果** 两组在分娩孕周、分娩方式、产后出血量方面差异无统计学意义($P>0.05$), 妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限、胎膜早破、胎儿窘迫等患病率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。两组新生儿出生体重、新生儿窒息率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 甲状腺素替代治疗与否对改善妊娠期单纯低甲状腺素血症患者的妊娠结局无明显影响。

[关键词] 妊娠期; 单纯性低甲状腺素血症; 甲状腺素; 妊娠结局; 围产儿

[中图分类号] R 714.256 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0032-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.08

A clinical analysis of the effect of thyroxine replacement therapy on isolated hypothyroidism during pregnancy

YANG Fang, WANG Su-mei, GONG Xiao-li. Obstetrics Ward, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect of thyroxine replacement therapy on pregnant women with isolated hypothyroxemia. **Methods** The prospective cohort study was performed in the pregnant women with isolated hypothyroidemia during the first and second trimester who were selected in our outpatients from March 2017 to March 2018. According to whether thyroxine replacement was used, the patients were divided into the intervention group ($n=43$) and the control group ($n=48$). The maternal and neonatal outcomes were analyzed. **Results** There were no significant differences in delivery weeks, delivery methods and postpartum hemorrhage between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of hypertension, gestational diabetes, fetal growth restriction, premature rupture of fetal membranes and fetal distress between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in neonatal birth weight and the rate of neonatal asphyxia between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Thyroxine replacement has no significant influences on pregnancy outcomes and perinatal events in pregnant women with isolated hypothyroxemia.

[Key words] Pregnancy; Isolated hypothyroidism; Thyroxine; Pregnancy outcomes; Perinatal infants

妊娠期甲状腺疾病是近年来母胎医学界及内分泌学界关注研究的热点之一。妊娠期甲状腺功能减退症(简称甲减)包括临床甲减、亚临床甲减和低甲状腺素血症。已知临床甲减、亚临床甲减可损害后代神经智力发育, 增加早产、流产、低体重儿、死胎和妊娠高血压等发生的风险^[1~4]。国内外指南^[5,6]

推荐孕期对于临床甲减、甲状腺自身抗体阳性的亚临床甲减, 应尽早给予左旋甲状腺素干预以减少不良妊娠结局的发生。但是对于妊娠期低甲状腺素血症的母儿预后、干预治疗目前尚无循证医学研究。本文旨在通过在妊娠早中期对孕妇进行甲状腺功能检测和抗体检测, 探讨甲状腺素替代治疗是否能改善低

甲状腺素血症患者的妊娠结局,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017-03 ~ 2018-03 我院产科门诊定期产检的早中孕期孕妇。纳入标准:(1)符合单纯性低甲状腺素血症诊断;(2)无甲状腺肿;(3)无地方性甲状腺肿病区生活史;(4)无甲状腺疾病的个人史或家族史。排除标准:(1)妊娠剧吐;(2)多胎妊娠;(3)有不良孕产史者,包括死胎史、新生儿死亡史、复发性流产史(自然流产次数≥2次);(4)合并内外科疾病,如高血压、糖尿病、肾脏疾病等;

表 1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕次	产次	分娩孕周(周)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)
干预组	43	31.21 ± 4.28	2.47 ± 1.44	1.37 ± 0.58	38.88 ± 1.28	6.03 ± 1.57	1.65 ± 1.11
对照组	48	32.9 ± 4.80	2.13 ± 0.89	1.38 ± 0.49	39.01 ± 0.97	5.90 ± 1.59	1.56 ± 1.12
<i>t</i>	-	1.854	0.978	0.662	0.549	0.392	0.384
<i>P</i>	-	0.067	0.331	0.510	0.584	0.696	0.702

1.2 标本采集 在妊娠早中期空腹抽取静脉血 4 ml,静置 2 h 后 2 500 r/min 离心 5 min,取血清至离心管内, -20 °C 冰箱保存,当天检测孕妇甲状腺功能。

1.3 标本检测 孕妇甲状腺功能及抗体指标由我院核医学科采用放免法检测,仪器为美国 BECKMAN 自动化学发光免疫测定仪及其配套试剂盒,以及我国新产业生物医学自动化学发光免疫测定仪及其配套试剂盒。妊娠期甲状腺功能相关指标参考国内相关文献^[7],早中晚期 FT₄ 分别为 8.13 ~ 15.87 pmol/L、5.68 ~ 10.85 pmol/L、5.68 ~ 10.32 pmol/L;TSH 早中晚各期分别为 0.13 ~ 3.99 mIU/L、0.47 ~ 4.86 mIU/L、0.58 ~ 5.51 mIU/L。甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)参考公司标准为 0 ~ 30 IU/ml。

1.4 诊断标准 单纯低甲状腺素血症诊断标准^[6],FT₄ 值低于妊娠期正常参考值的第 10 个百分位数,TSH 在正常范围之内(即 TSH 的 95% 参考区间,P_{2.5} ~ P_{97.5}),且 TPOAb 阴性者(TPOAb < 30 IU/ml)。

1.5 治疗方法 干预组患者均接受 L-T₄(商品名优甲乐,制造商 Merck KGaA,注册号 H20140052)治疗,起始剂量为 25 ~ 50 μg/d,并在最短的时间内使

(5)其他自身免疫性疾病史,如系统性红斑狼疮、结缔组织病、抗磷脂综合征等。入选病例共 93 例,按照是否接受左甲状腺素钠片(L-T₄)治疗,分为干预组 45 例和对照组 48 例。干预组中有 2 例患者失访(转回当地待产、分娩),最终干预组 43 例、对照组 48 例进入分析研究。本研究经我院伦理委员会批准。所有患者均已征得知情同意。两组研究对象在年龄、分娩孕周、孕产次、血清游离甲状腺素(FT₄)水平、促甲状腺素(TSH)水平等基线资料比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。见表 1。

甲状腺功能达到目标值,服用 L-T₄ 最初 1 ~ 2 周随访 1 次甲状腺功能,依据甲状腺功能调整 L-T₄ 用量,每 1 ~ 2 周增加 25 ~ 50 μg/d,维持 TSH、FT₄ 在正常范围内,然后 L-T₄ 剂量予以维持。每月复查一次甲状腺功能至分娩。对照组不作治疗处理。

1.6 观察指标 孕妇产科并发症包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限、胎膜早破、产后出血、胎儿窘迫;新生儿临床指标包括新生儿出生体重以及新生儿窒息率。

1.7 统计学方法 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组妊娠结局及产科并发症比较 两组阴道分娩、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、胎膜早破、胎儿生长受限、胎儿窘迫发生率以及产后出血量比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组均无早产发生。见表 2。

表 2 两组妊娠结局及产科并发症比较[($\bar{x} \pm s$),n(%)]

组别	例数	产后出血量(ml)	阴道分娩	胎膜早破	妊娠期糖尿病	胎儿生长受限	妊娠期高血压	胎儿窘迫
干预组	43	249.88 ± 180.64	30(69.8)	9(20.9)	4(9.3)	2(4.7)	1(2.1)	2(2.1)
对照组	48	284.10 ± 142.49	35(72.9)	6(12.5)	6(12.5)	5(10.4)	1(2.3)	1(4.7)
<i>t/\chi^2</i>	-	1.008	0.110	1.171	0.237	1.062	0.010	0.469
<i>P</i>	-	0.316	0.740	0.279	0.626	0.303	0.937	0.493

2.2 两组新生儿结局比较 两组新生儿出生体重比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预组中有1例新生儿发生轻度窒息。两组新生儿窒息率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组新生儿结局比较[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

组别	例数	出生体重(g)	新生儿窒息
干预组	43	3285.5 ± 387.8	1(2.38)
对照组	48	3135.0 ± 368.8	0(0.00)
t/χ^2	-	1.896	1.129
P	-	0.061	0.288

3 讨论

3.1 TSH 和 FT₄ 是评定甲状腺功能的重要指标,我国2012年指南推荐对妊娠早期的妇女进行甲状腺功能筛查,筛查指标包括TSH、FT₄以及TPOAb。罗军等^[8]研究应用不同厂家试剂对同一血清样本测定甲状腺激素,其测定所得值在不同组间存在差异,所得到的正常值范围也不尽相同。因此对于无人种差异的中国妊娠妇女来说,不同试剂所建立的妊娠期甲状腺功能的正常值范围会存在差异。我院采用BECKMAN试剂检测甲状腺功能,妊娠各期甲状腺激素正常值范围参考国内舒小雨等^[7]相关研究。甲状腺激素是人体生长发育所必需的激素,脑的发育依赖于碘的充足供应和正常的三碘甲腺原氨酸(T₃)浓度,脑组织中的T₃主要在局部经四碘甲腺原氨酸(T₄)转换而来。甲状腺激素促进脑发育的第一阶段是妊娠的前20周。由于胎儿自身甲状腺功能的形成在妊娠6个月以后,因此第一个快速发育期的甲状腺激素来源于母体^[9~11],此时母体甲状腺激素供应不足可以导致胎儿神经发育障碍。

3.2 妊娠期临床甲减、亚临床甲减会增加早产、低体重儿、流产等不良妊娠结局发生的风险,对胎儿的神经智力发育也会产生不良影响。L-T₄已成为治疗临床甲减、甲状腺自身抗体阳性的亚临床甲减的标准方法。但对于单纯性甲状腺素血症对妊娠结局、后代的影响,以及L-T₄是否能让这类患者受益,这些热点问题都还存在争议。Krassas等^[12]汇总了相关研究,多数研究报道早中孕期低甲状腺素血症与早期妊娠丢失、早产、胎盘早剥等的发生并无关系。但另一些学者却有不同观点,Korevaar等^[13]发现早孕期诊断低甲状腺素血症的孕妇,其早产风险增加,尤其是极早产风险显著增加。本研究发现两组均无早产发生,这可能与纳入研究的病例数少有关,需要有更高质量的前瞻性研究来验证研究结论。

对妊娠期单纯性低甲状腺素血症患者是否给予L-T₄治疗仍缺乏有力的证据。多国指南不常规推荐对孕期单纯性低甲状腺素血症患者给予L-T₄治疗,但也强调推荐证据强度弱^[5,6],有效性还需要进一步评估。少量研究评价了甲状腺素替代治疗对子代智商的影响,发现与不治疗组相比,L-T₄治疗组其子代3岁时的IQ评分并无优势^[14]。但是评价甲状腺素替代治疗对妊娠结局影响的相关报道较少。

3.3 本研究发现,两组患者在分娩孕周、分娩方式、产后出血量、妊娠期糖尿病、胎膜早破、胎儿生长受限等并发症的发生率方面差异无统计学意义($P > 0.05$),说明对孕期单纯性低甲状腺素血症患者予甲状腺素替代治疗对妊娠结局无明显影响。两组新生儿出生体重、新生儿窒息率差异无统计学意义($P > 0.05$)。可见,孕期单纯性低甲状腺素血症患者给予或不给予甲状腺素替代治疗都没有产生明显影响。另一方面,我们发现接受甲状腺素替代治疗的孕妇耐受性较好,这与从小剂量替代开始,逐步增加至靶剂量有关。对孕期单纯性低甲状腺素血症患者给予甲状腺素替代治疗未发现明显不良影响的发生。但是本研究样本数量小,且研究指标只着眼于妊娠、围产儿结局,尚未对子代的智力、体格发育进行长期随访研究,不能全面评价L-T₄对治疗孕期单纯性低甲状腺素血症的作用效果。因此,需要多中心、大样本的随机对照试验以进一步验证L-T₄的治疗效果。

参考文献

- Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(3):313-326.
- van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(4):532-533.
- 孔丽丽,周金华,黄沁.妊娠合并亚临床甲状腺功能减退的早期治疗对妊娠结局的影响[J].实用妇产科杂志,2014,30(12):937-939.
- 何颖,王海鹰,王海文.妊娠合并甲状腺功能减退的临床诊断及转归效果对照[J].中国妇幼保健,2017,14(32):3135-3136.
- 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.
- 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].中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-367.
- 舒小雨,漆洪波,蒋利华,等. BECKMAN试剂检测妊娠各期特异性甲状腺功能指标正常值范围研究[J].中国实用内科杂志,2013,33(11):881-884.

- 8 罗军, 韩密, 宋梦帆, 等. 两种免疫试剂检测妊娠期甲状腺功能结果的比较[J]. 中华围产医学杂志. 2012, 15(7):404-410.
- 9 Robert JF. Congenital hypothyroidism: long-term outcome [J]. Thyroid, 1999, 9(7):741-748.
- 10 廖二元, 超楚生. 内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 604-610.
- 11 Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, et al. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(6):1719-1722.
- 12 Krassas GE, Poppe K, Glinoor D. Thyroid function and human reproductive health[J]. Endocr Rev, 2010, 31(5):702-755.
- 13 Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11):4382-4390.
- 14 Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6):493-501.

[收稿日期 2018-06-24][本文编辑 余军 吕文娟]

课题研究·论著

甲状旁腺全切除术并改良自体移植术治疗尿毒症继发甲状旁腺功能亢进的疗效观察

李宗魁, 姚思扬, 梁斌, 陈元元, 李梦阳, 唐耘天, 刘天奇

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发项目(编号:S2017083)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院肝胆腺体外科

作者简介: 李宗魁(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 肝胆腺体外科疾病的诊治。E-mail:1282890162@qq.com

通讯作者: 刘天奇(1966-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 肝胆腺体外科疾病的诊治。E-mail:ljqqt@126.com

[摘要] **目的** 探讨甲状旁腺全切除术并自体前臂移植 5 颗甲状旁腺组织颗粒(1 mm × 1 mm × 1 mm)(TPTX + AT)治疗尿毒症继发甲状旁腺功能亢进症(SHPT)的疗效和可行性。**方法** 选择该院 2016-01 ~ 2017-12 的尿毒症 SHPT 患者, 行甲状旁腺全切除术并自体前臂移植 5 颗甲状旁腺组织颗粒, 观察患者术后甲状旁腺激素(iPTH)和血钙等生化指标变化情况、症状缓解情况、平均住院时间、并发症及复发情况。**结果** 共纳入 13 例患者进行了 TPTX + AT 手术治疗。全部患者术中喉返神经损伤, 术后第 1 天 iPTH 均降至正常水平, 术后 1 周、3 个月、6 个月、12 个月的 iPTH 水平较术前均显著降低($P < 0.05$), 且均在正常值范围内, 无复发病例。骨痛、皮肤瘙痒等症状在术后 1 周内均缓解或消失, 术后骨骼变形、身高缩短等症状均改善或未继续进展。**结论** TPTX + AT 安全有效可行, 保留了甲状旁腺功能的同时控制了术后复发情况, 可能是治疗 SHPT 的更优术式。

[关键词] 尿毒症; 继发性甲状旁腺功能亢进症; 甲状旁腺全切除术; 自体移植术

[中图分类号] R 458^{*}.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0035-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.09

Effects of total parathyroidectomy with improved autotransplantation on hyperthyroidism secondary to uremia

LI Zong-kui, YAO Si-yang, LIANG Bin, et al. Department of Hepatobiliary Surgery and Gland Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of total parathyroidectomy with improved autotransplantation (TPTX + AT) of 5 autologous parathyroid tissue pieces (each one 1 mm × 1 mm × 1 mm) on secondary hyperparathyroidism (SHPT) to uremia. **Methods** The patients with SHPT to uremia were selected from January 2016 to December 2017, and 5 autologous parathyroid tissue pieces (each one 1 mm × 1 mm × 1 mm) were transplanted into the patients' healthy forearms after total parathyroid thyroidectomy. The serum levels of total parathyroid hormone (iPTH), serum calcium and phosphorus, relief of symptoms of SHPT, operative complications, postoperative hospitalization