

妊娠期慢性淋巴细胞性甲状腺炎与妊娠结局的临床分析

邓茗予, 钟晓翠, 蒋维贞, 王艺潼, 董晓静

(重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

【摘要】目的:建立重庆医科大学附属第二医院正常妊娠妇女早、中、晚孕期甲状腺激素水平参考值范围,探讨妊娠期桥本甲状腺炎及妊娠期甲状腺功能减退对妊娠结局的影响。**方法:**选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月本院规律产检孕妇,收集血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free thyronine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平,制定不同孕期甲状腺激素水平各项指标参考值范围。同时回顾性分析该时期诊断为桥本甲状腺炎者、妊娠期甲状腺功能减退者及同期甲状腺功能正常者,对 3 组围产结局进行对比。**结果:**①妊娠早期孕妇 1 216 例,妊娠中期 646 例,妊娠晚期 1 287 例。妊娠 3 期 TSH 参考范围分别为 0.04~3.73 $\mu\text{IU/mL}$ 、0.10~4.03 $\mu\text{IU/mL}$ 、0.68~4.30 $\mu\text{IU/mL}$, FT4 分别为 13.2~23.0 pmol/L、9.8~17.4 pmol/L、10.7~20.1 pmol/L; FT3 分别为 3.8~6.2 pmol/L、3.3~5.7 pmol/L、3.1~5.0 pmol/L。②桥本组 182 例,甲状腺功能减退组 180 例,正常组 180 例。3 组孕妇既往妊娠流产率比较,桥本组 38 例(31.4%),明显高于甲状腺功能减退组的 19 例(17.4%)及正常组的 5 例(4.8%),差异有统计学意义($P<0.05$)。③桥本甲状腺炎组自发性早产 12 例(6.6%)、妊娠期糖尿病 41 例(22.5%),发生率分别高于甲状腺功能减退组的 5 例(2.8%)及 30 例(16.7%);高于正常组的 3 例(1.7%)及 20 例(11.1%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。④桥本组胎儿生长受限 12 例(6.6%),发生率高于甲状腺功能减退组的 4 例(2.2%)及正常组的 2 例(1.1%),差异均有统计学意义($P<0.05$); 3 组新生儿出生体质量、身长、Apgar 评分、脐血血气 pH、BE 值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**妊娠不同时期,甲状腺功能各项指标参考值不同,因此建立本地区特异性甲状腺激素水平参考值范围有利于甲状腺疾病筛查及诊断。妊娠合并桥本甲状腺炎会增加流产、自发性早产、妊娠期糖尿病及胎儿生长受限的发生风险。妊娠期间应重视桥本甲状腺炎的诊治,同时进行甲状腺功能及 TPO-Ab、TG-Ab 筛查,做到早期诊断及治疗,降低不良妊娠风险。

【关键词】参考值范围;桥本甲状腺炎;妊娠结局;甲状腺抗体

【中图分类号】R714.256

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-11-28

Clinical analysis of chronic lymphocytic thyroiditis in gestational period and pregnancy outcome

Deng Mingyu, Zhong Xiaocui, Jiang Weizhen, Wang Yitong, Dong Xiaojing

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To establish the reference value range of trimester-specific thyroid hormone in pregnant women in our hospital, and to explore the impact of chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) and hypothyroidism on pregnancy outcome. **Methods:** Levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyronine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) of pregnant women in our hospital from January 2018 to June 2019 were retrospectively collected and reference value ranges of different indexes in different trimesters were established. In addition, the pregnancy outcomes and neonate status of chronic lymphocytic thyroiditis, pregnancy hypothyroidism (TPO-Ab and TG-Ab negative) and normal pregnant women were retrospectively compared. **Results:** ① There were 1 216 women in the first trimester, 646 in the second trimester and 1287 in the third trimester. The reference value range of serum TSH in three trimesters were 0.04~3.73 $\mu\text{IU/mL}$, 0.10~4.03 $\mu\text{IU/mL}$ and 0.68~4.32 $\mu\text{IU/mL}$, respectively; FT4 were 13.2~23.0 pmol/L, 9.8~17.4 pmol/L and 10.7~20.1 pmol/L; FT3 were 3.8~6.2 pmol/L, 3.3~5.7 pmol/L and 3.1~5.0 pmol/L. ② There were 182 women in the Hashimoto's group, 180 in the hypothyroidism group and 180 in the normal control group. For the comparison of previous abortion rate in three groups, there were 38 patients (31.4%) in the Hashimoto's group, which were significantly higher than 19 patients (17.4%) of the hypothyroidism group and 5 patients (4.8%) of the normal group, with statistically significant difference ($P<0.05$). ③ In the Hashimoto's thyroiditis group, 12

作者介绍: 邓茗予, Email: 837313186@qq.com,

研究方向: 妇产科。

通信作者: 董晓静, Email: xffdoctor@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200619.1630.030.html>

(2020-06-20)

women had premature birth (6.6%) and 41 women had gestational diabetes mellitus (22.5%), which were higher than those in the antigen-negative hypothyroidism group ($n=5, 2.8\%$; $n=30, 16.7\%$) and in the normal group ($n=3, 1.7\%$; $n=20, 11.1\%$), with statistically significant differences ($P<0.05$). ④ In the Hashimoto's group, 12 women (6.6%) had fetal growth restriction, which was higher than that in the hypothyroidism group ($n=4, 2.2\%$) and the normal group ($n=2, 1.1\%$), with statistically significant differences ($P<0.05$). But there were no significant differences in birth weight, body length, Apgar score and blood gas analysis of pH and BE among three groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The reference value range of thyroid function differs in different gestational periods. Therefore, establishing a reference range suitable for specific thyroid hormone is essential for screening and diagnosing thyroid diseases. Pregnancy complicated with chronic lymphocytic thyroiditis will increase the risk of miscarriage, premature delivery, gestational diabetes mellitus and fetal growth restriction. In order to diagnose thyroid diseases early and reduce the risk of adverse pregnancy outcome, diagnosis and treatment of Hashimoto's thyroiditis and screening thyroid function and TPO-Ab and TG-Ab are essential during pregnancy.

[Key words] reference range; Hashimoto's thyroiditis; pregnancy outcomes; thyroid antibodies

甲状腺激素在神经系统及骨骼系统发育中起至关重要的作用,妊娠期甲状腺功能减退是妊娠期最常见的内分泌疾病之一,其病因大都由慢性淋巴细胞性甲状腺炎引起^[1]。慢性淋巴细胞性甲状腺炎是最常见的自身免疫性甲状腺炎,又称桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis),多表现为 TPO-Ab 和 (或)TG-Ab 明显升高,伴或不伴有甲状腺功能的改变,好发于育龄期女性。研究表明,TPO-Ab 阳性的孕妇比 TPO-Ab 阴性的孕妇更易发生甲状腺功能障碍及不良妊娠结局如自然流产、死产、早产、胎儿生长发育受限、妊娠期高血压等^[2]。因此,应当重视妊娠期妇女桥本甲状腺炎的诊治,这对妊娠期甲状腺疾病的早期筛查、准确诊断和治疗都有重要临床意义。由于妊娠期间激素水平改变及代谢需求等影响,妊娠期甲状腺激素水平呈动态变化^[3]。加之地域人种、检测设备的差异,若采用非孕期诊断标准,可能出现漏诊或误诊。因此 2012 年《中国妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[4]推荐,建议各地区建立适合当地的妊娠期特异甲状腺功能参考区间。本研究对重庆医科大学附属第二医院妊娠早、中、晚期孕妇的血清甲状腺激素水平进行检测,建立适合本院的妊娠期甲状腺功能特异性参考值范围,同时回顾性分析妊娠合并桥本甲状腺炎孕妇、抗体阴性甲状腺功能减退孕妇及正常孕妇的妊娠结局,以期对妊娠期甲状腺疾病的诊治提供临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

桥本甲状腺炎诊断标准^[5]:血清中 TPO-Ab 及 TG-Ab 明

显升高。妊娠期甲状腺功能减退的诊断标准:促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 大于参考值上限,游离甲状腺素 (free thyronine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 在正常范围内。参照中华医学会围产医学分会制定的妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南推荐的标准诊断以及本研究制定的妊娠期特异性甲状腺功能正常参考值范围,其诊断标准为:TSH 0.04~3.73 $\mu\text{IU/mL}$, FT4 13.2~23.0 pmol/L, FT3 3.8~6.2 pmol/L。

1.2 资料来源

收集 2018 年 1 月至 2019 年 6 月于重庆医科大学附属第二医院进行产检并分娩的健康单胎孕妇。根据美国国家临床生化学院 (The National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)^[6]标准制定妊娠期甲状腺激素参考值。正常孕妇纳入标准:样本量至少 120 例;单胎且自然受孕;TPO-Ab、TG-Ab 均阴性。排除标准:排除妊娠相关并发症:妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、早产等其他不良妊娠结局;排除孕前合并高血压、糖尿病、其他内分泌疾病、肝肾疾病等;排除有甲状腺疾病个人史和家族史者;排除可见或者可以触及的甲状腺肿;排除服用影响甲状腺药物者;排除自身免疫性疾病者。

回顾性收集 2018 年 1 月至 2019 年 6 月于本院产检、分娩并符合桥本甲状腺炎、妊娠期甲状腺功能减退及甲状腺功能正常孕妇。其中桥本组孕妇纳入标准:18~45 岁;单胎孕妇;TPO-Ab 和 (或)TG-Ab 明显升高或经甲状腺 B 超提示为桥本甲状腺炎;排除标准:排除孕前合并高血压、糖尿病、其他内分泌疾病、肝肾疾病等。妊娠期抗体阴性甲状腺功能减退组孕妇的纳入标准:18~45 岁;单胎孕妇;孕前或妊娠期 TPO-Ab 和 TG-Ab 均阴性;TSH、FT4 符合妊娠期甲状腺功能减退诊断;排除标准:排除孕前合并高血压、糖尿病、其他内分泌疾病、肝肾疾病等。甲状腺功能正常组孕妇纳入标准:18~45 岁;单胎孕妇;孕前或妊娠期 TPO-Ab 和 TG-Ab 均阴性且甲状腺功能正常;排除标准:排除服用甲状腺药物和含碘药物影响甲状腺功能者。对于临床诊断为桥本甲状腺炎及非桥本的甲状腺功能减退的孕妇,给予左旋甲状腺素治疗,定期随

访甲状腺功能,根据随访结果调整用药剂量,使甲状腺功能处于正常水平。

1.3 妊娠结局

主要分为妊娠并发症或合并症及新生儿结局。妊娠并发症或合并症主要包括自发性早产、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、妊娠期高血压疾病、妊娠期肝内胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)、胎盘早剥、前置胎盘、胎膜早破、羊水量异常(羊水过多或羊水过少)、产后出血。新生儿结局包括胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、低体重儿、巨大儿、新生儿窒息。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用率或构成比表示,各甲状腺功能指标均采用 M_d 及 $P_{25} \sim P_{75}$ 制定参考值范围。3 组孕妇一般资料、新生儿出生情况比较选用非参数 Kruskal-Wallis H(K)检验,3 组间既往妊娠自然流产率、妊娠结局及新生儿结局比较采用列联表卡方检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 妊娠不同时期甲状腺激素的参考值范围

根据本院正常孕妇制定本研究甲状腺激素的参考值范围。不同妊娠时期血清 TSH、FT4、FT3 的参考值范围表现出以下规律:随着妊娠周数增加,TSH 呈上升趋势,而 FT4、FT3

逐渐下降(表 1)。

2.2 妊娠合并桥本甲状腺炎及妊娠期甲状腺功能减退孕妇妊娠结局分析

2.2.1 一般资料 桥本组 182 例,抗体阴性甲状腺功能减退组 180 例,正常组 180 例。3 组年龄、分娩孕周、孕次、产次等无统计学差异($P>0.05$)(表 2)。

2.2.2 3 组既往妊娠中自然流产率对比 桥本组自然流产率明显高于甲状腺功能减退组及正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。当妊娠次数 ≥ 5 次时,3 组自然流产率相近,差异无统计学意义($P>0.05$)。但总体而言,桥本组的既往自然流产率明显高于甲状腺功能减退组及正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。

2.2.3 3 组妊娠结局比较 桥本组与其余 2 组比较,自发性早产、妊娠期糖尿病发生率均更高,差异有统计学意义($P<0.05$);而妊娠期高血压疾病、ICP、胎盘早剥、前置胎盘、胎膜早破、羊水量异常、产后出血的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)(表 4)。

2.3 新生儿情况比较

2.3.1 3 组新生儿出生结局对比 桥本组胎儿生长受限的发生率明显高于甲状腺功能减退组及正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),而在低体重儿、巨大儿、新生儿窒息的发生率上,3 组并无统计学差异($P>0.05$)(表 5)。

2.3.2 3 组新生儿出生情况对比 出生体重、身长、Apgar 评分、血气 pH 值、BE 值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 6)。

表 1 不同孕期甲状腺激素参考值范围

妊娠分期	例数	TSH/(mIU·mL ⁻¹)	FT4/(pmol·L ⁻¹)	FT3/(pmol·L ⁻¹)
妊娠早期	1 216	1.53(0.04~3.73)	17.2(13.2~23.0)	4.8(3.8~6.2)
妊娠中期	646	1.89(0.10~4.03)	14.8(10.7~20.1)	4.4(3.3~5.7)
妊娠晚期	1 287	2.20(0.68~4.30)	13.1(9.8~17.4)	4.0(3.1~5.0)

表 2 3 组孕妇一般资料比较 [$M_d(P_{25}, P_{75})$]

组别	年龄/岁	孕次	产次	分娩孕周
桥本组($n=182$)	30(28,33)	2(1,3)	1(1,2)	39.0(38.1,40.0)
甲状腺功能减退组($n=180$)	29(27,33)	2(1,3)	1(1,2)	39.2(38.3,40.1)
正常组($n=180$)	29(27,31)	2(1,3)	1(1,2)	39.2(38.3,40.1)
Z 值	5.392	2.287	2.651	2.981
P 值	0.067	0.319	0.266	0.225

表 3 3 组既往妊娠次数自然流产率对比 ($n/n, \%$)

组别	2	3	4	≥ 5	总计
桥本组($n=121$)	9/54(16.7)	12/35(34.3)	10/17(58.8)	7/15(46.7)	38/12(31.4)
甲状腺功能减退组($n=109$)	7/47(14.9)	5/31(16.1)	4/17(23.5)	3/14(21.4)	19/18(17.4)
正常组($n=104$)	1/49(2.0)	1/24(4.2)	1/19(5.3)	2/12(16.7)	5/180(4.8)
χ^2 值	6.332	8.515	12.965	3.529	26.309
P 值	0.042	0.014	0.002	0.171	0.000

表 4 3 组孕妇妊娠结局的结果对比 (n, %)

组别	自发性早产	GDM	妊娠期高血压	ICP	胎膜早破	羊水量异常	前置胎盘	胎盘早剥	产后出血
桥本组(n=182)	12(6.6)	41(22.5)	3(1.6)	12(6.6)	24(13.2)	9(4.9)	4(2.2)	2(1.1)	1(0.5)
甲状腺功能减退组(n=180)	5(2.8)	30(16.7)	8(4.4)	6(3.3)	32(17.8)	6(3.3)	3(1.7)	2(1.1)	2(1.1)
正常组(n=180)	3(1.7)	20(11.1)	4(2.2)	6(3.3)	29(16.1)	3(1.7)	5(2.8)	2(1.1)	4(2.2)
χ^2 值	6.812	8.445	2.638	3.036	1.480	3.029	0.569	0.221	1.857
P 值	0.033	0.015	0.278	0.219	0.477	0.220	0.826	1.000	0.322

表 5 3 组新生儿结局对比 (n, %)

组别	胎儿生长受限	低体质量儿	巨大儿	新生儿窒息
桥本组(n=182)	12(6.6)	6(3.3)	7(3.8)	2(1.1)
甲状腺功能减退组(n=180)	4(2.2)	1(0.6)	4(2.2)	5(2.8)
正常组(n=180)	2(1.1)	2(1.1)	6(3.3)	2(1.1)
χ^2 值	9.485	3.953	0.820	1.801
P 值	0.009	0.161	0.664	0.486

表 6 3 组新生儿出生情况比较 [$\bar{x} \pm s; M_d (P_{25}, P_{75})$]

组别	出生体质量/g	身长/cm	Apgar 评分 1 min/分	Apgar 评分 5 min/分	血气 pH 值	剩余碱 BE 值
桥本组(n=182)	3 198.49 $\pm$ 472.26	50(49, 51)	10(10, 10)	10(10, 10)	7.294(7.255, 7.336)	-4.87(-6.40, -2.575)
甲状腺功能减退组(n=180)	3 274.74 $\pm$ 395.28	50(50, 51)	10(10, 10)	10(10, 10)	7.288(7.251, 7.329)	-5.41(-7.18, -3.00)
正常组(n=180)	3 286.11 $\pm$ 438.07	50(49, 51)	10(10, 10)	10(10, 10)	7.294(7.237, 7.327)	-4.72(-6.60, -3.00)
Z 值	4.868	5.598	1.604	2.065	2.397	3.572
P 值	0.880	0.610	0.448	0.356	0.302	0.168

3 讨 论

妊娠期间,母体甲状腺激素因胎盘及下丘脑垂体分泌激素的影响而产生一系列生理变化。胎盘分泌的人绒毛促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)与 TSH 作用相似,抑制垂体分泌 TSH。胎盘滋养细胞分泌的 HCG 从妊娠第 7 天开始,第 8~10 周达高峰,持续至 12 周后下降,妊娠结束后转阴。因此 TSH 在妊娠第 8~10 周下降至最低,12 周后逐渐恢复正常。此外,由于雌激素的作用,甲状腺结合球蛋白升高,使妊娠早期血清总 T4(total T4, TT4)升高,可达非妊娠妇女的 1.5~2 倍,约为胎儿的 50%。FT4 和 FT3 的水平在妊娠早期达高峰,随后(妊娠中期和晚期)下降到低于正常水平 20%~40%^[4]。本研究中,妊娠不同时期的 TSH 水平随着孕周增加而逐渐升高;FT4、FT3 妊娠早期最高,随着孕周的增加而逐渐下降,妊娠晚期达到最低。本研究结果与之前的研究结果基本一致^[7-8]。由于种族、地域、碘状况、检测方法等影响,不同人群妊娠不同时期的甲状腺功能指标水平存在差异。因此,2017 年 ATA 指南^[4]建议,基于甲状腺自身免疫抗体阴性、碘摄入合适及无甲状腺疾病史的正常人群指标建立特

异性诊断标准。所以,本研究建立的妊娠期甲状腺激素参考值可以作为本院孕期甲状腺疾病的参考标准。

1 项荟萃分析认为,亚临床甲状腺功能减退与复发性流产无明确联系,而甲状腺自身免疫与复发性流产之间有确切联系^[9]。桥本甲状腺炎为自身免疫性甲状腺疾病,TPO-Ab 和 TG-Ab 的升高是自身免疫状态紊乱的临床标志。TPO-Ab 和 TG-Ab 可损伤卵泡,降低卵泡质量,同时可干扰胚胎着床,影响胚胎发育^[10]。桥本甲状腺炎使机体处于自身免疫状态亢进,引起全身免疫系统激活,尤其是母胎界面的免疫系统失调,异常的免疫状态可能是导致胚胎丢失的主要原因。本研究通过对比 3 组孕妇既往妊娠中自然流产率发现,桥本组中有自然流产病史者高达 31.4%,为甲状腺功能减退组的 2 倍,为正常组的 10 倍左右。这一结果表明妊娠早期母体对甲状腺激素需求增加,若桥本甲状腺炎患者不能适应妊娠期变化,加之 TPO-Ab 和(或)TG-Ab 对机体免疫状态的持续影响,使得甲状腺功能受损,必定会增加早期妊娠丢失的风险。

最新的荟萃分析发现,亚临床甲状腺功能减退症患者的早产风险高于甲状腺功能正常的孕妇(分别为 6.1%和 5.0%);甲状腺过氧化物酶抗体阳性妇

女的早产风险高于 TPO 抗体阴性妇女(分别为 6.6% 和 4.9%)^[11]。本研究发现,桥本组自发性早产较甲状腺功能减退组及正常组高,表明桥本甲状腺炎及甲状腺功能减退妇女早产风险较正常妇女增高。早产原因众多,胎盘功能不足是早产的重要原因之一^[12]。甲状腺素能参与调节胎盘发育有关的生长因子和细胞因子^[13]。有研究认为,在 TPO-Ab 阳性的孕妇中,TPO-Ab 可通过影响 HCG 及 TSH 间接使胎盘功能减退,从而导致早产风险较高^[14]。此外,还可能与自身抗体通过胎盘造成胎盘直接损伤,从而引起胎盘功能下降。

甲状腺激素对糖代谢的平衡起重要作用,通过胰腺、肝脏、骨骼肌、脂肪组织等不同器官组织的不同机制发挥对葡萄糖代谢的作用。主要作用机制如下:增加胰岛 B 细胞的数量,促进胰岛细胞合成分泌胰岛素;改善胰岛素敏感性;通过上调糖异生酶通路、促进糖异生和糖原分解,减少肝糖原的合成;促进葡萄糖转运;增强儿茶酚胺诱导的脂肪分解,影响脂肪合成从而参与胰岛素抵抗。

亚临床甲状腺功能减退患者低甲状腺激素或高 TSH 会降低胰岛素对外周组织中葡萄糖摄取,从而导致胰岛素抵抗及高胰岛素血症形成^[15]。加之妊娠中晚期糖耐量异常或受损,从而使 GDM 发生风险增加。目前,国内外多项研究报道妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 GDM 有关^[16-17],而自身免疫性甲状腺疾病与妊娠期糖尿病两者的关系则存在一定争议。Karakosa P 等^[18]的研究首先发现,在甲状腺功能正常的自身抗体阳性的妊娠早期患者其 GDM 的风险并未增加,而高 TSH 及自身抗体升高的患者其 GDM 的发生风险增加了 4 倍。Ying H 等^[19]的大样本队列研究认为,甲状腺功能正常的自身抗体阳性患者的 GDM 风险增加 1.64 倍。本研究中,桥本组及甲状腺功能减退组 GDM 发生率均高于正常组,且桥本组 GDM 发生率约为正常组的 2 倍。这一结果表明桥本甲状腺炎会增加 GDM 发生风险。尽管妊娠前甲状腺功能可能处于正常状态,但由于该时期甲状腺素需求增加,使其进展为甲状腺功能减退。胰岛素抵抗为 GDM 发病的主要原因。由于桥本甲状腺炎患者自身抗体存在,使得免疫系统激活,炎症因子增加,诱发胰岛素抵抗。因此认为,桥本甲状腺炎孕妇 GDM 发生率增加可能与自身免疫状态异常导致的胰岛素抵抗加重有一定关联。

另有研究表明,TPO-Ab 和(或)TG-Ab 阳性的妇女胎膜早破^[20]、胎盘早剥^[21]发生率会显著增加,亚

临床甲状腺功能减退症与胎盘早剥、子痫前期等不良妊娠结局相关^[22-23]。也有研究认为,亚临床甲状腺功能减退症及甲状腺自身免疫状态与母儿结局并无明显关联^[24]。本研究中,桥本组及甲状腺功能减退组在妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、前置胎盘、胎膜早破、羊水量异常的发生率与正常组之间并无统计学差异,表明甲状腺自身免疫状态及甲状腺功能减低与上述结局之间并无明确关联。

本研究为回顾性研究,但研究中所纳入的桥本甲状腺炎及非桥本的甲状腺功能减退孕妇临床上均给予了相应的干预措施,因此本研究结果并不能完全反映未治疗的甲状腺功能异常与妊娠结局的关系。治疗后的桥本甲状腺炎及非桥本甲状腺功能减退与正常组妊娠结局之间的差异或许会被弱化。即使给予治疗,3 组在自发性早产、GDM 的发生率上仍然存在差异,表明疾病本身可能会影响部分妊娠结局。

本研究还比较分析了 3 组新生儿状况,桥本组胎儿生长受限的发生率约为正常组的 6 倍。该结果与其他甲状腺功能减退对早产和宫内生长受限影响的队列研究基本一致^[25]。甲状腺激素对胎儿发育成熟是必不可少的,胎儿生长受限与甲状腺素潜在机制有关。若甲状腺素 T4 供应不足可能会干扰子宫内循环系统正常反应性和稳定性^[26],影响新生儿垂体-甲状腺轴的发育^[27]。另外,本研究 3 组新生儿出生体质量、身长、Apgar 评分及新生儿血气 pH 及 BE 值,差异无统计学差异,表明经过规范治疗后,桥本甲状腺炎甲状腺功能得到控制,新生儿出生情况可能得到一定程度改善。甲状腺激素对胎儿生长发育起至关重要的作用,而左旋甲状腺素片替代治疗是否能改善日后儿童认知及智力发育,目前仍无确切证据证明^[28]。

众所周知,甲状腺功能减退可使流产率增加。本文为仅回顾性分析本院桥本甲状腺炎孕妇建档、产检直至住院分娩的相关妊娠结局的发生,但对于妊娠早期的桥本甲状腺炎孕妇未纳入研究,使得研究结果欠完善。同时本研究仅对比分析 TPO-Ab、TG-Ab 阴性的甲状腺功能减退孕妇妊娠结局,未进一步分析单纯 TPO-Ab 阳性或 TG-Ab 阳性甲状腺功能减退孕妇的妊娠结局。此外,回顾性研究的结果为下一步进行前瞻性研究提供有力证据,可使设计更加完善,进一步分析桥本甲状腺炎孕妇治疗效果与妊娠结局的关系。

综上所述,妊娠期甲状腺激素水平存在一定的

变化趋势。不同地区、不同医院应制定适合本地区人群的妊娠期特异的甲状腺激素水平参考值范围。甲状腺自身免疫抗体 TPO-Ab 及 TG-Ab 为甲状腺疾病高危因素,慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者若异常的甲状腺功能得不到控制,与妊娠相关的多种不良结局相关,甚至还可能影响新生儿甲状腺功能,临床应予以高度重视。既往妊娠中自然流产率较高的妇女,可能存在自身免疫性甲状腺疾病,应在妊娠前及妊娠期常规检查甲状腺功能及甲状腺自身抗体,有助于早期诊断、合理干预、改善妊娠结局。

参 考 文 献

- [1] Ajjanl RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47: 702-710.
- [2] Kumru P, Erdogdu E, Arisoy R, et al. Effect of thyroid dysfunction and autoimmunity on pregnancy outcomes in low risk population[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(5): 1047-1054.
- [3] 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.
- [4] 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): 354-371.
- [5] 孙丽洲, 姜子燕. 妊娠合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(12): 915-917.
- [6] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13(1): 3-126.
- [7] 王春芳, 徐 焕, 李笑天, 等. 亚临床甲状腺功能障碍孕妇妊娠期甲状腺功能的自然变化趋势[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(10): 689-695.
- [8] 郭苑青, 胡荷宇, 蔡蓓珩, 等. 妊娠早、中期甲状腺激素正常参考值范围及变化趋势探究[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(11): 1488-1491.
- [9] Dong AC, Morgan J, Kane M, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(3): 587-600.
- [10] Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66(2): 108-114.
- [11] Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2019, 322(7): 632-641.
- [12] Vinnars MT, Papadogiannakis N, Nasiell J, et al. Placental pathology in relation to stillbirth and neonatal outcome in an extremely preterm population: a prospective cohort study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(6): 584-590.
- [13] Vasilopoulou E, Loubière LS, Lash GE, et al. Triiodothyronine regulates angiogenic growth factor and cytokine secretion by isolated human decidua cells in a cell-type specific and gestational age-dependent manner[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(6): 1161-1172.
- [14] Korevaar TIM, Steegers EAP, Chaker L, et al. Thyroid function and premature delivery in TPO antibody-negative women: the added value of HCG[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9): 3360-3367.
- [15] Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(5): 983-988.
- [16] Yang S, Shi FT, Leung PCK, et al. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4237-4243.
- [17] 朱雨霏, 赖亚新, 姜凤伟, 等. 亚临床甲状腺功能减退症患者及甲状腺功能正常者甲状腺功能与血糖水平的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(3): 139-143.
- [18] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4464-4472.
- [19] Ying H, Tang YP, Bao YR, et al. Maternal TSH level and TPO-Ab status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2016, 54: 742-750.
- [20] Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1): 58-62.
- [21] Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, et al. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(2 Pt 1): 381-386.
- [22] Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119: 315-320.
- [23] Zhang C, Yang X, Zhang Y, et al. Association between maternal thyroid hormones and birth weight at early and late pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12): 5853-5863.
- [24] Plowden TC, Schistermann EF, Sjaarda LA, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss or live birth[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 2358-2365.
- [25] Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3234-3241.
- [26] Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. *Am J Med*, 1990, 88(6): 631-637.
- [27] Blazer S, Moreh-Waterman Y, Miller-Lotan R, et al. Maternal hypothyroidism may affect fetal growth and neonatal thyroid function[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 102(2): 232-241.
- [28] Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy[J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 82(3): 313-326.

(责任编辑: 冉明会)