

妊娠晚期合并亚临床甲状腺功能减退症对妊娠和胎儿影响的临床分析

庄咏梅^{1,2}, 孙丽洲^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院产科, 江苏 南京 210029; ²江苏省计划生育科学技术研究所, 江苏 南京 210036)

[摘要] 目的: 研究妊娠晚期合并亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)对妊娠和胎儿的影响。方法: 选择 2008 年 1 月—2013 年 6 月经甲状腺功能筛查诊断为 SCH 的妊娠晚期妇女 56 例作为观察组, 甲状腺功能正常且无其他合并症的同期妊娠妇女 95 例作为对照组。比较分析观察组和对照组, 以及观察组中甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)阳性孕妇 15 例和阴性孕妇 41 例的妊娠结局、妊娠合并症及并发症的差异。结果: 观察组早产发生率 23.21%, 死胎发生率 1.79%, 足月产率为 75.00%, 观察组早产率、死胎发生率均明显高于对照组($P < 0.05$); 观察组妊娠合并贫血发生率 76.79%, 妊娠期糖代谢异常发生率 48.21%, 妊娠期高血压疾病发生率 23.21%, 胎盘早剥发生率 10.71%, 出生低体重儿发生率为 12.50%, 均明显高于对照组($P < 0.05$); 观察组中 TPOAb 阳性孕妇早产发生率 60.00%, 妊娠期高血压疾病发生率 53.33%, 均高于 TPOAb 阴性孕妇($P < 0.05$); 总体不良妊娠结局发生率, TPOAb 阳性孕妇为 66.67%, 阴性孕妇为 63.41%, 两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 妊娠晚期 SCH 会增加不良妊娠结局、妊娠合并症及并发症的发病风险, 早期发现 SCH 并及时治疗可降低妊娠合并症和并发症, 减少不良妊娠结局。

[关键词] 亚临床甲状腺功能减退症; 妊娠晚期; 发病率; 妊娠结局; 妊娠合并症及并发症

[中图分类号] R714.256

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)08-1012-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20160826

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是指血清促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平超过正常参考值上限, 而血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平在妊娠期特异参考值范围内。SCH 仅能通过血清学检查甲状腺相关指标得以诊断, 以往常因缺乏特异性临床表现而未能得到临床医师的重视和及时治疗。大量研究发现 SCH 并非罕见病, 而是妊娠期常见的内分泌疾病之一, Casey 等^[1]对妊娠小于 20 周的 17 298 例妊娠妇女调查发现, SCH 的患病率为 2.3%, 占全部甲减患者的 92%, 国内有研究报道发病率可达 4%~10%^[2], 且 SCH 的患病率总体呈逐年上升趋势。由于 SCH 可影响妊娠的过程和结局, 会导致妊娠期并发症和胎儿神经系统发育障碍, 近年来引起围产医学、优生医学和内分泌学界医师的高度重视, 并成为研究热点。本文旨在研究妊娠晚期合并 SCH 对妊娠结局、子代发育、妊娠合并症及并发症等的影响, 分析甲状腺功能孕早期筛查和对 SCH 患者进行定期监测和干预的重要性。

[基金项目] 江苏省优生优育公共服务平台网络建设项目(BM2013058)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lizhou_sun1213@hotmail.com

1 对象和方法

1.1 对象

从 2008 年 1 月—2013 年 6 月在南京医科大学附属淮安市第一人民医院产科门诊产检的妊娠晚期妇女中筛选出妊娠合并 SCH 患者 56 例作为观察组(SCH 诊断标准为血清 TSH>3.0 mIU/L, FT4 在正常范围)。同期甲状腺功能正常的妊娠妇女 95 例作为对照组。入选标准: ①年龄>18 岁; ②单胎妊娠; ③无其他自身免疫性疾病史; ④无影响甲状腺功能的用药史。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测

甲状腺功能筛查: 所有研究对象均抽取空腹静脉血 3 mL, 用德国罗氏(GEM1815)电化学发光仪检测孕妇血清中 TSH、FT4、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)值。

1.2.2 观察指标的参考值及诊断标准

妊娠期甲状腺功能诊断标准参照美国甲状腺学会(ATA)颁布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》。孕晚期 TSH 正常值范围: 0.3~3.0 mIU/L; FT4 正常值范围: 12~22 pmol/L; TPOAb 正常值范围: 0~12 IU/L。孕期并发症及合并症具体标准参照乐杰主

编的第 7 版《妇产科学》。

1.2.3 研究内容

观察组 56 例 SCH 孕妇均未进行干预,按照筛查结果分为 TPOAb 阳性孕妇和阴性孕妇,随访妊娠结局。分析比较观察组和对照组、观察组中 TPOAb 阳性孕妇和阴性孕妇早产、死胎、贫血、妊娠期糖耐量异常、妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、胎膜早破、前置胎盘、出生低体重和先天性甲减等不良妊娠结局及常见妊娠合并症、并发症的发生率差异。本研究得到患者的知情同意及医院伦理委员会的批准。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析处理,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,计数资料采用 χ^2 检验进行分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

观察组孕妇年龄 21~41 岁,平均(28.30 ± 5.15)岁,孕次 1~3 次,对照组孕妇年龄 21~36 岁,平均(27.15 ± 3.75)岁,孕次 1~4 次,两组平均年龄差异无统计学意义($t=1.589, P=0.114 > 0.05$);观察组孕妇孕龄 31~42 周,平均(38.98 ± 3.3)周,对照组孕妇孕龄 29~42 周,平均(39.64 ± 2.4)周,两组孕龄差异无统计学意义($t=-1.432, P=0.157 > 0.05$)。

观察组孕妇中 TPOAb 阳性者 15 例,平均(27.87 ± 4.85)岁;TPOAb 阴性者 41 例,平均(28.46 ± 5.31)岁,两者平均年龄差异无统计学意义($t=-0.381, P=0.705 > 0.05$)。

2.2 观察组与对照组的妊娠结局比较

观察组早产发生率为 23.21%(13/56),死胎发生率为 1.79%(1/56),足月顺产(或剖宫产)发生率为 75.00%(42/56)。对比观察组与对照组妊娠结局,观察组早产发生率高于对照组($P < 0.05$),足月产发生率低于对照组($P < 0.05$),差异均有统计学意义。死胎发生率在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

2.3 观察组 TPOAb 阳性者与阴性者妊娠结局比较

观察组 TPOAb 阳性者早产发生率为 60.00%

表 1 观察组与对照组孕妇妊娠结局比较 [n(%)]

组别	观察组(n=56)	对照组(n=95)	χ^2 值	P 值
早产	13(23.21)	8(8.42)	6.439	0.011
死胎	1(1.79)	0(0.00)	1.708	0.191
足月产	42(75.00)	87(91.58)	7.780	0.005

(9/15),死胎发生率为 6.67%(1/15),足月顺产(或剖宫产)发生率为 33.33%(5/15)。对比 TPOAb 阳性者与阴性者妊娠结局,阳性者的早产发生率高于阴性者 ($P < 0.001$),足月产发生率低于阴性者 ($P < 0.001$),死胎发生率在两者间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 2)。

表 2 观察组 TPOAb 阳性者与阴性者妊娠结局比较 [n(%)]

组别	阳性(n=15)	阴性(n=41)	χ^2 值	P 值
早产	9(60.00)	4(9.76)	15.553	<0.001
死胎	1(6.67)	0(0.00)	2.783	0.095
足月产	5(33.33)	37(90.24)	18.970	<0.001

2.4 观察组与对照组的孕期合并症和并发症比较

观察组贫血、妊娠期糖耐量异常、妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、出生低体重的发生率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而胎膜早破、前置胎盘、先天性甲减的发生率在两组间的差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 观察组与对照组孕妇合并症和并发症比较 [n(%)]

组别	观察组(n=56)	对照组(n=95)	χ^2 值	P 值
贫血	43(76.79)	31(32.63)	27.486	<0.001
妊娠期糖代谢异常	27(48.21)	7(7.37)	33.691	<0.001
妊娠期高血压疾病	13(23.21)	5(5.26)	10.813	0.001
胎盘早剥	6(10.71)	2(2.11)	5.204	0.023
胎膜早破	8(14.29)	15(15.79)	0.062	0.804
前置胎盘	1(1.79)	2(2.11)	0.018	0.892
先天性甲减	2(3.57)	1(1.05)	1.148	0.284
出生低体重	7(12.50)	2(2.11)	6.792	0.009

2.5 观察组 TPOAb 阳性者与阴性者孕期合并症和并发症比较

观察组 TPOAb 阳性者妊娠期高血压疾病发生率为 53.33%(8/15),明显高于阴性者($P < 0.05$)。但就总体不良妊娠结局发生率而言,TPOAb 阳性组为 66.67%(10/15),阴性组为 63.41%(26/41),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 妊娠晚期合并 SCH 对孕妇的影响

妊娠是对甲状腺负荷能力的一种考验,会导致碘缺乏或体内甲状腺储备不足的女性表现出甲状腺功能减退并可导致不良妊娠结局^[4]。Casey 等^[1]研究发现妊娠合并 SCH 孕妇的早产发生率为正常孕妇的 2 倍。Allan 等^[5]的大样本研究显示,SCH 孕妇死胎发生率明显增高($P < 0.05$)。贫血是甲减患者

常见合并症,甲状腺素缺乏会抑制造血功能,导致红细胞生成素减少,胃酸缺乏,维生素和铁吸收产生障碍,从而导致小细胞性贫血的发生,多为轻、中度贫血。SCH患者尤其合并TPOAb阳性时,可能存在自身免疫功能异常使得胰岛素抵抗增加,从而导致妊娠期糖代谢异常。国内王允锋等^[6]报道妊娠合并甲减患者的糖代谢异常发生率高达16.15%,明显超过同期孕妇糖代谢异常的发生。甲状腺素能够增强心肌收缩力,加快心率,扩张外周血管,使外周血管张力降低,SCH患者甲状腺素相对不足,可能是导致妊娠期高血压疾病的一个独立高危因素^[7]。Willson等^[8]研究发现SCH患者发生妊娠期高血压疾病的风险增加。Casey等^[1]报道未经治疗的妊娠合并SCH的患者发生胎盘早剥的风险是正常妊娠的3倍。妊娠晚期甲减增加胎膜早破的风险,而SCH并不增加这种风险^[9]。本研究中观察组SCH孕妇均未进行治疗干预,早产、贫血、妊娠期糖耐量异常、妊娠期高血压疾病、胎盘早剥的发生率均高于对照组,而胎膜早破、前置胎盘的发生率与对照组无明显差异,与上述研究基本一致。

3.2 妊娠合并SCH对胎儿的影响

胎儿12周之前生长发育完全依赖于母体甲状腺素水平,其后胎儿甲状腺才开始分泌甲状腺素,直至36周方可达到成人水平。甲状腺素是大脑及体格生长发育必不可少的激素,SCH患者甲状腺素处于相对不足的状态,可导致胎儿宫内生长发育障碍及降低子代智力水平。于晓会等^[10]对40例亚临床甲减和24名正常妊娠妇女进行了前瞻性研究,发现SCH孕妇的子代智力和运动评分与正常组比较明显下降,提示妊娠期合并SCH可影响子代大脑发育。本研究中观察组出生低体重儿发生率明显高于对照组,差异有统计学意义;而先天性甲减发生率与对照组相比,差异无统计学意义,且缺乏对后代的远期随访,有待于今后开展更深入的研究。为了预防因甲状腺激素水平不足而引起的子代神经发育障碍,及时发现孕妇伴有甲状腺功能异常应成为孕期保健必不可少的部分。

3.3 SCH孕妇TPOAb阳性对妊娠的影响

TPOAb即抗甲状腺过氧化物酶抗体,可破坏甲状腺细胞使甲状腺素合成减少,从而导致甲状腺功能减退。TPOAb是甲状腺自身免疫性疾病特异指标之一,阳性提示甲状腺自身免疫功能紊乱。Negro认为^[11],妊娠期TPOAb阳性的孕妇,即使甲状腺激素

水平在正常值,其甲状腺功能已经受损,TPOAb阳性孕妇组的早产率明显高于阴性组,推测早产应该与TPOAb阳性相关。本研究中,虽然SCH孕妇TPOAb阳性者早产和妊娠期高血压疾病发生率都明显高于阴性者,且差异有统计学意义,但就不良妊娠结局、合并症和并发症总体发生率而言,两者之间差异无统计学意义。目前关于TPOAb对妊娠影响的研究还存在争议,有待于大样本的流行病学调查及临床进一步研究。

[参考文献]

- [1] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(2): 239-245
- [2] 于晓慧, 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
- [3] 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
- [4] 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): 1081-1125
- [5] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications; implications for population screening[J]. *Med Screen*, 2000, 7(3): 127-130
- [6] 王允锋, 杨慧霞. 妊娠合并甲状腺功能减退患者的临床分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 41(3): 157-160
- [7] 陈海平, 宫建, 杨传家, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退对血压的影响[J]. *现代预防医学*, 2012, 39(15): 3822-3823
- [8] Willson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(2 Pt 1): 315-320
- [9] Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(1): 85-92
- [10] 于晓会, 王薇薇, 滕卫平, 等. 左旋甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲减妇女对后代神经智力发育影响的前瞻性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(11): 921-925
- [11] Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2587-2591

[收稿日期] 2015-10-13