

Graves' 甲亢对妊娠结局的影响

孙璐, 李一卉, 夏俊, 袁庆新*

南京医科大学第一附属医院内分泌与代谢, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨Graves'甲亢对妊娠结局的影响。方法:选取Graves'甲亢孕妇95例,其中37例入组时甲状腺功能控制良好(控制组),58例入组时甲状腺功能控制不佳(未控制组);根据入组时是否使用抗甲状腺药物(ATDs)再分成用ATDs与未用ATDs亚组。选取同期正常妊娠产妇125例作为正常对照组。分析各组孕期甲状腺功能和促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平变化及其对妊娠结局的影响。结果:控制组中孕期甲功持续缓解占24.32%(9/37),缓解及甲功完全正常的比例为37.84%(14/37)和16.22%(6/37),有8.11%的孕妇甲亢复发。未控制组62.07%的孕妇孕期持续甲亢,甲功缓解及完全正常分别有18.97%(11/58)和15.51%(9/58)。未控制组TRAb水平在孕早、中、晚期及产后均显著高于控制组($P < 0.05$);两组孕早期TRAb均显著高于孕中期($P < 0.05$)。未控制组妊娠高血压、子痫前期、低出生体重、产后出血及新生儿甲减的发生率显著高于控制组及对照组($P < 0.05$),控制组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:Graves'甲亢对妊娠结局产生不良影响。孕期甲亢控制不佳增加母婴不良结局的发生。合理使用抗甲状腺药物可稳定甲功和TRAb,但由于其可通过胎盘,可能导致胎儿或新生儿甲减的发生,仍需谨慎使用。

[关键词] Graves'甲亢;甲状腺功能;促甲状腺激素受体抗体;妊娠结局

[中图分类号] R581.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)05-684-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180523

Graves'病是一种器官特异性自身免疫性疾病,是妊娠合并甲亢的主要原因,约占85%^[1],包括孕前确诊及孕期新发的Graves'病,其发生、发展及转归与促甲状腺激素(TSH)受体抗体(TRAb)密切相关。TRAb有TSH受体刺激抗体(TSAb)和TSH受体阻断抗体(TBAAb)2种类型,高滴度时可发生互相转换,其滴度是Graves'病活动的主要标志^[2-4]。母体的TRAb可自由穿过胎盘,刺激胎儿甲状腺,增加甲状腺激素分泌,造成胎儿和新生儿甲亢发生。抗甲状腺药物也可通过胎盘,孕期药物控制母体甲亢而改善胎儿及新生儿预后的同时,可能会影响胎儿发育导致胎儿甲减的发生风险增加^[5]。已有研究发现,Graves'甲亢控制不良与流产、妊娠高血压、甲状腺危象、剖宫产、产后出血及新生儿甲状腺功能异常的发生相关^[2,5]。本研究通过分析95例Graves'甲亢孕妇的临床资料,探讨Graves'甲亢孕期抗甲状腺药物(ATDs)的使用、甲状腺功能和TRAb变化情况及其对妊娠结局的影响。

[基金项目] 国家自然科学基金(81570697);吴江市科技计划项目(WS201214)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yqx@njma.edu.cn

1 对象和方法

1.1 对象

选择2014年1月—2017年1月在南京医科大学第一附属医院妇幼分院进行产检且确诊为Graves'甲亢的孕妇95例,其中37例入组时甲状腺功能控制良好(控制组),平均年龄(29.0 ± 4.2)岁,孕周为(11.0 ± 8.9)周,孕前确诊Graves'甲亢的有33例(89.19%);58例入组时甲状腺功能控制不佳(未控制组),平均年龄(28.6 ± 4.3)岁,孕周(15.0 ± 7.9)周,孕前确诊Graves'甲亢的有26例(44.83%)。根据入组时是否服用抗甲状腺药物(ATDs)再分成用ATDs与未用ATDs亚组;同时选取同期正常妊娠及分娩产妇125例作为正常对照组,平均年龄(28.4 ± 4.4)岁。控制组、未控制组及正常对照组的年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 甲状腺功能3项及TRAb检测

采集孕妇空腹静脉血3 mL,对各项指标进行检测,孕妇每2~4周检测1次甲状腺功能,分别于孕早、中、晚期检测至少1次TRAb。应用电化学发光法检测血清TSH、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲

状腺素(FT3),放射免疫法检测TRAb。

1.2.2 甲状腺功能的评估标准

本研究孕期甲状腺功能的参考范围:妊娠早、中、晚期TSH分别为0.1~2.5、0.2~3.0和0.3~3.0 mU/L; FT3和FT4参考范围分别为3.1~6.8 pmol/L和12~22 pmol/L;TRAb参考值:0~1.5 U/L。

Graves'甲亢甲状腺功能转归标准:根据孕期甲状腺激素水平是否转为正常,将孕期甲功变化分类如下:持续缓解:入组时及入组后均未用ATDs,甲功一直正常;缓解:孕期需使用ATDs维持甲功正常;完全正常:孕期停用ATDs后甲功可保持正常;甲亢:孕期甲亢复发或者持续甲亢;甲减:孕期转为临床或亚临床甲减。

1.2.3 观察指标

观察分娩孕周、分娩方式及妊娠结局,如妊娠高血压、子痫前期、妊娠合并糖尿病(GDM)、低出生体重、胎膜早破、早产、产后出血及新生儿甲亢或甲减等。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0对数据进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Graves'甲亢孕妇孕期甲状腺功能变化情况

控制组中孕期甲功持续缓解9例(24.32%)、缓解14例(37.84%),均显著高于未控制组(0例和11例),差异有统计学意义($P < 0.05$)。控制组有3例(8.11%)孕妇甲亢复发,未控制组36例(62.07%)孕妇孕期持续甲亢,差异有统计学意义($P < 0.05$)。控制组孕期甲功完全正常及转为甲减比例均高于未控制组[16.22%(6/37) vs. 15.51%(9/58), 13.51%(5/37) vs. 3.45%(2/58)],但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。在控制组,用ATDs亚组缓解比例明显高于未用ATDs亚组(54.55% vs. 13.33%, $P < 0.05$),未用ATDs亚组孕期甲功持续缓解比例为60%。未控制组中5种甲功变化状态的比例在两亚组间均无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 孕期血清TRAb滴度的变化

控制组和未控制组的TRAb滴度均于孕期逐渐下降,产后再次升高。两组孕早期TRAb滴度均明显高于孕中期($t=2.49, P=0.003; t=3.24, P=0.006$),而孕中期和晚期的比较无统计学差异($t=1.86, P=$

0.11; $t=2.08, P=0.07$)。未控制组产后TRAb滴度明显高于孕晚期($t=2.76, P=0.02$)。未控制组TRAb滴度在孕早、中、晚期及产后均显著高于控制组($P < 0.05$,表1)。

表1 控制组与未控制组孕期及产后TRAb滴度的变化(IU/L)

时期	控制组	未控制组
孕早期(0~12周)	2.82 ± 1.93 [△]	7.59 ± 7.71
孕中期(13~27周)	1.95 ± 2.00 ^{△*}	4.26 ± 4.84 [*]
孕晚期(28~40周)	1.02 ± 1.44 [△]	3.14 ± 3.32
产后	1.70 ± 0.96 [△]	7.96 ± 6.80 [#]

与未控制组比较,[△] $P < 0.05$;与孕早期比较,^{*} $P < 0.05$;与孕晚期比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 妊娠结局的比较

如表2所示,控制组、未控制组及对照组的分娩孕周,GDM、剖宫产、甲亢危象、胎膜早破、胎盘早剥、早产及胎儿窘迫发生率均无统计学差异($P > 0.05$)。未控制组妊娠高血压、子痫前期、低出生体重、产后出血及新生儿甲减的发生率显著高于控制组及正常对照组($P < 0.05$),对照组与控制组的比较无统计学差异($P > 0.05$);未控制组人工流产及新生儿甲亢的发生率高于控制组和正常对照组,与正常对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),控制组与正常对照组的比较无统计学差异($P > 0.05$)。Graves'甲亢组妊娠高血压、产后出血及新生儿甲减、

表2 妊娠结局的比较

妊娠结局	Graves'甲亢组(n=95)		对照组(n=125)
	控制组(n=37)	未控制组(n=58)	
分娩孕周(周)	38.6 ± 1.5	37.5 ± 2.7	38.3 ± 2.4
人工流产[n(%)]	1(2.7)	5(5.2) [#]	1(1.4)
子痫前期[n(%)]	0(0.0)	7(12.1) ^{**}	5(4.0)
妊娠高血压 [△] [n(%)]	0(0.0)	8(13.8) ^{**}	2(1.6)
妊娠合并糖尿病[n(%)]	7(18.9)	9(15.5)	19(15.2)
低出生体重[n(%)]	1(2.7)	9(15.5) ^{**}	8(6.4)
甲亢危象[n(%)]	0(0.0)	1(1.7)	0(0.0)
剖宫产[n(%)]	11(29.7)	18(31.0)	37(29.6)
胎膜早破[n(%)]	3(8.1)	7(8.6)	15(9.9)
胎盘早剥[n(%)]	0(0.0)	8(13.8)	5(7.2)
早产[n(%)]	7(18.9)	6(10.3)	10(12.8)
胎儿窘迫[n(%)]	0(0.0)	1(1.7)	2(1.6)
产后出血 [△] [n(%)]	1(2.7)	11(19.0) ^{**}	5(4.0)
新生儿甲减 [△] [n(%)]	1(2.7)	9(15.5) ^{**}	0(0.0)
新生儿甲亢 [△] [n(%)]	1(2.7)	3(5.1) [#]	0(0.0)

与控制组比较,^{*} $P < 0.05$,;与对照组比较,[#] $P < 0.05$;Graves'甲亢组与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

甲亢的发生率显著高于正常对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

甲亢在妊娠期的发生率为0.1%~0.4%,最常见的原因是Graves'病,其次是妊娠一过性甲亢,甲状腺高功能腺瘤、结节性甲状腺肿较少见^[6]。孕期Graves'甲亢的高代谢状态不仅会影响母体多个系统及器官功能,还影响妊娠过程及胎儿发育。

孕期一些激素及妊娠免疫的变化可使Graves'甲亢自然病程发生改变。孕早期升高的人绒毛膜促性腺激素(HCG),具有TSH生物活性,可促使FT4升高,造成一过性甲亢。TRAb是Graves'甲亢活动的标志,孕期的“免疫赦免”可使TRAb滴度下降,甲亢有所改善,而产后可能会复发^[7]。本研究结果显示,Graves'甲亢控制组和未控制组的TRAb滴度均于孕早期最高,孕中晚期逐渐下降,产后升高。与相关文献报道类似^[8-9],但也有研究发现TRAb在孕期呈现先升高后降低的波动性变化^[3]。本研究中,未控制组TRAb滴度在孕早、中、晚期均明显高于控制组($P < 0.05$),未控制组孕晚期滴度仍较高,高滴度TRAb可能影响甲功的转归。控制组大部分孕妇的甲状腺功能孕期可维持正常,而未控制组超过一半的孕妇孕期处于持续甲亢状态。控制组中入组时未用ATDs孕妇孕期有60%甲状腺功能一直正常且无需加用ATDs,未控制组中入组时未用ATDs的孕妇在孕期经过ATDs的干预只有19.35%甲状腺功能缓解和22.58%的完全正常状态。两组甲状腺功能转归出现这样差异的原因除TRAb滴度的影响外,可能是控制组孕前确诊Graves'甲亢的比例明显高于未控制组,怀孕前发现Graves'病的女性若有怀孕打算,绝大多数在备孕期间会积极治疗甲亢,待甲功达标后才怀孕,孕早期也重视甲功的监测及药物的调整。而孕期新发Graves'甲亢孕妇往往是症状明显才至医院就诊,开始治疗的时间相对延迟,孕期甲功恢复情况相比于孕前即确诊的孕妇要差。控制组大部分孕妇甲状腺功能控制良好,同正常妊娠一样,FT4在孕早期升高,随着妊娠进展,FT4逐渐下降^[10],且容易出现甲减。因此,对于孕妇甲亢,应以最小剂量ATDs控制FT4接近或稍高于正常范围上限,从而减少孕妇甲减及ATDs不良反应的发生。

孕期并发症及不良结局的发生与母亲甲亢的控制及孕期甲状腺功能状态直接相关^[11-13]。本研究发现,Graves'甲亢未控制组的妊娠高血压、子痫前期、产后出血、低出生体重及新生儿甲减的发生率

明显高于控制组及对照组,说明有效控制甲亢,可减少孕期并发症及不良妊娠结局的发生。甲亢危象是一种罕见而致命的并发症,在甲亢孕妇的发生率1%~2%,其诱因主要有感染、前置胎盘、分娩等^[2]。本研究未控制组有1例甲亢危象,该孕妇孕中期末至我院就诊,甲亢严重,予抗ATDs治疗,但其治疗依从性差,甲功控制不佳,在孕33周是因出现肺部感染而诱发甲亢危象的发生。

母亲Graves'甲亢导致的新生儿甲状腺功能异常大多为暂时性,由于孕期ATDs和TRAb可通过胎盘进入胎儿体内,新生儿甲状腺功能异常与母亲血清TRAb水平、孕期ATDs的剂量有关^[14]。本研究中,未控制组新生儿甲亢3例、甲减9例,控制组新生儿甲亢和甲减各1例,母亲孕期TRAb水平均较高,且使用ATDs治疗甲亢。通过胎盘的TRAb刺激胎儿甲状腺,是导致新生儿甲亢的重要原因。发生新生儿甲减的主要原因是进入胎儿体内的ATDs可抑制甲状腺激素的合成而造成新生儿一过性甲减。此外,孕期也可能出现TRAb类型的转变,抑制型抗体作用占主导时,将阻断新生儿TSH受体的功能,从而引起新生儿暂时性甲减,随着出生后抑制型抗体和药物作用的消失,新生儿甲功恢复正常^[15]。孕期过量甲状腺素的使用也可能影响胎儿下丘脑—垂体—甲状腺轴的发育成熟,从而导致新生儿出现垂体性甲减^[16]。一旦确诊新生儿甲减后,应立即补充左旋甲状腺素钠,并密切监测甲状腺功能^[17]。因此,建议孕前发现Graves'甲亢的女性在TRAb正常或接近正常后备孕,母亲甲亢在内分泌医师指导下孕期尽量减少ATDs的使用,这样可以减少新生儿甲状腺功能异常的发生。

本研究结果得出,Graves'甲亢对妊娠结局产生不良影响。孕期甲亢控制不佳显著增加妊娠高血压、子痫前期、低出生体重、产后出血及新生儿甲减等不良结局的发生。高滴度的TRAb影响Graves'甲亢孕妇甲功转归,且增加新生儿甲亢或甲减发生。合理使用ATDs可稳定甲功和TRAb,但由于其能够通过胎盘,可能导致胎儿或新生儿甲减发生,仍需谨慎使用。本研究尚存在不足之处,由于样本量小,未能分析甲亢不同程度、TRAb不同滴度及ATD不同种类和剂量对妊娠结局的影响,有待扩大样本量进行深入研究。

[参考文献]

- [1] Hawken C, Sarreau M, Bernardin M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy in the Poitou-Charen-

- tes Region [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77(5): 570-577
- [2] Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(1): 118-129
- [3] 熊业春. Graves'病孕产妇不同孕期TRAb水平的变化及临床意义[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(8): 22-23
- [4] Matthews DC, Syed AA. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(3): 213-216
- [5] Gietka-Czernel M, Debska M, Kretowicz P, et al. Hyperthyroidism during pregnancy--the role of measuring maternal TSH receptor antibodies and foetal ultrasound monitoring [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(4): 259-268
- [6] Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18(2): 267-288
- [7] Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, et al. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease [J]. *Thyroid*, 2007, 17(8): 767-772
- [8] Amino N, Izumi Y, Hidaka Y, et al. No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(12): 5871-5874
- [9] Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(6): 470-478
- [10] Panesar NS, Li CY. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women [J]. *Ann Clin Biochem*, 2001, 38(4): 329-332
- [11] 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
- [12] Wang Y, Sun XL, Wang CL, et al. Influence of screening and intervention of hyperthyroidism on pregnancy outcome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(8): 1932-1937
- [13] Millar LK, Wing DA, Leung AS, et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism [J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 84(6): 946-949
- [14] Uenaka M, Tanimura K, Tairaku S, et al. Risk factors for neonatal thyroid dysfunction in pregnancies complicated by Graves' disease [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 177(1): 89-93
- [15] 周进福, 罗金英, 赵红, 等. 125例新生儿先天性甲状腺功能减低症围产因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(7): 747-751
- [16] Matsuura N, Konishi J, Fujieda K, et al. TSH-receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring [J]. *Lancet*, 1988, 1(6): 14-17
- [17] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(6): 421-424

[收稿日期] 2017-10-18

科技出版物中数字的用法

1. 凡是可以用阿拉伯数字且很得体的地方, 均应使用阿拉伯数字。
2. 日期和时刻的表示。需注意年份不能简写, 如1997年不能写成97年。
3. 计量或计数单位前的数字应采用阿拉伯数字; 多位阿拉伯数字不能拆开转行; 小数点前或后超过4位数(含4位)的应从小数点起向左或向右每3位空出适当间隙, 不用千分撇“,”; 数值的有效数字应全部写出, 如“1.50、1.75、2.00”, 不能写成“1.5、1.75、2”。
4. 参数与偏差范围的表示:
 - (1) 数值范围: 5~10; 注意 $3 \times 10^3 \sim 8 \times 10^3$, 不能写成 $3 \sim 8 \times 10^3$;
 - (2) 百分数范围: 20%~30%, 不能写成 20~30%;
 - (3) 具有相同单位的量值范围: 1.5~3.6 mA 不必写成 1.5 mA~3.6 mA;
 - (4) 偏差范围: $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ 不写成 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, $(85 \pm 2)\%$ 不能写成 $85 \pm 2\%$;
5. 附带尺寸单位的量值相乘写为: 50 cm×80 cm×100 cm, 不能写成 50×80×100 cm, 或 50×80×100 cm³。