

· 临床研究 ·

## 甲状腺疾病对母婴妊娠结局的影响

李霞<sup>1,2</sup>, 孙丽洲<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院产科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>淮安市妇幼保健院产科; 江苏 淮安 223001

**[摘要]** 目的:探讨妊娠期甲状腺疾病的患病率及其对母婴结局的影响。方法:回顾性分析2018年6—12月分娩的单胎晚孕产妇,根据其孕期甲状腺功能情况,分为甲状腺功能正常组、甲状腺功能减退组、亚临床甲状腺功能减退组、甲状腺功能亢进组、亚甲状腺功能亢进组和低甲状腺素血症组。详细记录妊娠结局。结果:甲状腺功能障碍在孕期比较常见,其中亚临床甲状腺功能减退(24.1%)最为常见。与甲状腺功能正常组相比,甲状腺功能减退组低体重儿、胎儿畸形的发生率增加,差异有统计学意义;亚临床甲状腺功能减退组更容易发生妊娠期高血压(6.8%)、贫血(28.6%)、低体重儿(2.0%)和胎儿宫内生长受限(2.8%),存在统计学意义;甲状腺功能亢进组胎盘早剥、低体重儿的发生率增加,差异有统计学意义;亚甲状腺功能亢进组更容易发生羊水过多(11.5%)、低体重儿(7.7%),存在统计学意义;低甲状腺素血症组妊娠期糖尿病、羊水过多的发生率增高,分别为38.8%、7.7%,差异有统计学意义。结论:孕期甲状腺疾病较为常见,其中亚临床甲状腺功能减退的患病率最高。不同类型甲状腺疾病对母胎均有不同程度的影响,孕期需重视甲状腺功能的检测。

**[关键词]** 妊娠;甲状腺功能减退;亚临床甲状腺功能减退;甲状腺功能亢进;亚临床甲状腺功能亢进;低甲状腺素血症

**[中图分类号]** R581

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2019)10-1511-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20191024

近10年来妊娠期甲状腺疾病成为内分泌学科、围产医学科及新生儿学科研究的热点,成为仅次于妊娠期糖尿病的第二大内分泌疾病。妊娠期甲状腺疾病包括孕前患有甲状腺疾病和孕期患有甲状腺疾病。根据甲状腺功能情况分为甲状腺功能减退(甲减)和甲状腺功能亢进(甲亢),两者又包括临床型和亚临床型。既往研究表明,明显甲减或甲亢的妇女易发生不孕、流产,增加产科和胎儿并发症的风险<sup>[1]</sup>。甲减还可影响后代神经系统的发育,造成智力水平降低,但是,有关亚临床甲状腺功能减退(亚甲减)对母婴结局的影响尚存有争议。目前关于亚临床甲状腺功能亢进(亚甲亢)、低甲状腺素(FT4)血症对妊娠结局的研究也甚少。本研究为明确妊娠期甲状腺疾病的患病情况,研究不同类型甲状腺疾病对孕妇及胎儿结局的影响。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

回顾性分析南京医科大学第一附属医院2018年6—12月住院分娩的单胎晚孕孕妇共2 626例。年

龄20~36岁,平均年龄28.81岁,分娩孕周28~42<sup>+</sup>周,平均孕周39.26周。排除标准:既往有心、肝、肾等慢性病史;合并免疫系统疾病(如系统性红斑狼疮、干燥综合征、抗心磷脂抗体综合征等);妊娠期间未行甲状腺功能检查或甲状腺功能不详;孕期服用影响甲状腺功能药物或放射性碘接触史;不良产科病史;多胎妊娠。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

#### 1.2 方法

详细记录产妇的妊娠结局及胎儿结局。妊娠结局的记录指标包括胎膜早破、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、贫血、胎盘早剥、产后出血、巨大儿、羊水过多、羊水过少、妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP);胎儿结局的记录指标包括早产、低体重儿、胎儿宫内生长受限(FGR)、胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、胎儿畸形、胎儿宫内死亡。

诊断标准:甲状腺功能的检测采用德国罗氏(GEM1815)电化学发光仪检测血清促甲状腺激素(TSH)、FT4、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。妊娠期甲状腺功能诊断标准参照2011年美国甲状腺学会(ATA)推荐的TSH参考值<sup>[2]</sup>:妊娠早期为0.1~2.5 mU/L,妊娠中期为0.2~3.0 mU/L,妊娠晚期为0.3~3.0 mU/L。本地区FT4的妊娠特异参考值<sup>[3]</sup>(95%置

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81771603)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lizhou\_sun@163.com

信区间):孕早期 12.34~22.43 pmol/L,孕中期 9.29~15.62 pmol/L,孕晚期 8.69~15.20 pmol/L。甲减指 TSH 值增高伴 FT4 减少或 TSH 大于 10 mU/L;亚甲减指仅血清 TSH 轻度升高,而 FT4 水平正常;甲亢指血清 TSH 降低,而 FT4 升高;亚甲亢指血清 TSH 降低,而 FT4 正常;低 FT4 血症指 TSH 正常,FT4 低于妊娠期特异参考值的第 10 或者第 5 百分位数。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同类型甲状腺疾病的患病率

本研究的 2 626 例产妇中,合并甲减 38 例(1.4%),亚甲减 635 例(24.1%),甲亢 22 例(0.84%),

亚甲亢 26 例(0.99%),低 FT4 血症 26 例(0.99%),其余 1 879 例甲状腺功能正常(71.6%)。亚甲减在孕期的患病率最高。

### 2.2 各组产妇一般资料比较

各组产妇的孕次、产次和分娩孕周均无明显统计学差异( $P > 0.05$ )。甲减组和甲亢组的年龄较正常组偏高,差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),可能与甲亢和甲减患者不易受孕有关,其余各组年龄差异无统计学意义(表 1)。

### 2.3 甲状腺疾病组间母体结局比较

将各甲状腺疾病组与甲状腺功能正常组间进行两两比较发现,亚甲减组更容易发生妊娠期高血压(6.8% vs. 4.6%, $P=0.035$ )、贫血(28.6% vs. 13.9%, $P=0.038$ );甲亢组胎盘早剥的发生率明显增加(9.1% vs. 1.5%, $P=0.014$ );亚甲亢组更容易发生羊水过多(11.5% vs. 0.5%, $P < 0.001$ );低 FT4 血症组发生妊娠期糖尿病、羊水过多的风险明显增高,分别为 38.8%、

表 1 各组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	孕周(周)
正常组	1 879	28.84 ± 3.20	1.87 ± 1.15	1.34 ± 0.52	39.31 ± 1.75
甲减组	38	30.05 ± 2.57*	1.97 ± 1.04	1.29 ± 0.51	39.35 ± 1.85
亚甲减组	635	28.51 ± 3.33	1.79 ± 1.05	1.30 ± 0.51	39.24 ± 2.05
甲亢组	22	30.50 ± 2.91*	1.69 ± 1.03	1.19 ± 0.48	39.18 ± 1.76
亚甲亢组	26	29.13 ± 2.92	1.59 ± 0.94	1.34 ± 0.34	39.35 ± 1.48
低 FT4 组	26	28.77 ± 3.10	1.77 ± 1.29	1.31 ± 0.55	39.04 ± 1.96

与正常组比较,\* $P < 0.05$ 。

表 2 甲状腺疾病组与甲状腺功能正常组母体结局的比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	胎膜早破	妊娠期高血压	妊娠期糖尿病	胎盘早剥	ICP	贫血	羊水过多	羊水过少	产后出血	巨大儿
正常组	1 879	433(23.0)	87(4.6)	371(19.7)	29(1.5)	9(0.5)	262(13.9)	10(0.5)	55(2.9)	188(10.0)	154(8.2)
甲减组	38	7(18.4)	2(5.3)	10(26.3)	2(5.3)	0(0.0)	7(18.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(7.9)	4(10.5)
亚甲减组	635	151(23.8)	43(6.8)*	108(17.0)	13(2.0)	5(0.8)	110(28.6)*	8(1.3)	24(3.8)	78(12.3)	54(8.5)
甲亢组	22	5(22.7)	3(13.6)	5(22.7)	2(9.1)*	1(4.5)	4(18.1)	1(4.5)	2(9.1)	0(0.0)	2(9.1)
亚甲亢组	26	6(23.1)	1(3.8)	4(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.8)	3(11.5)*	0(0.0)	3(11.5)	2(7.7)
低 FT4 组	26	10(38.5)	2(7.7)	10(38.8)*	0(0.0)	0(0.0)	3(11.5)	2(7.7)*	2(7.7)	2(7.7)	3(11.5)

与正常组比较,\* $P < 0.05$ 。

7.7%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 2)。

### 2.4 甲状腺疾病组间胎儿结局的比较

甲减组低体重儿、胎儿畸形的发生率均为 5.3%,与正常组(0.8%、0.7%)相比,差异存在统计学意义;亚甲减组较正常组更容易发生低体重儿(2.0% vs. 0.8%, $P=0.01$ )、FGR(2.8% vs. 0.9%, $P=0.001$ );甲亢和亚甲亢组低体重儿的发生率(9.1%、

7.7%)较正常组(0.8%)明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表 3)。

## 3 讨论

妊娠期甲状腺疾病的患病率报道不一,王蕴慧等<sup>[4]</sup>对 3 745 例孕妇的分析表明,妊娠期各种甲状腺疾病的患病率为:甲亢 1.90%。亚甲亢 1.20%,甲

表3 甲状腺疾病组与甲状腺功能正常组胎儿结局的比较

[n(%)]

组别	例数	低体重儿	FGR	早产	新生儿窒息	胎儿窘迫	胎儿畸形
正常组	1 879	15(0.8)	18(0.9)	105(5.6)	27(1.4)	33(17.6)	14(0.7)
甲减	38	2(5.3)*	1(2.6)	4(10.5)	1(2.6)	2(5.3)	2(5.3)*
亚甲减组	635	13(2.0)*	18(2.8)*	43(6.8)	9(1.4)	10(1.6)	9(1.4)
甲亢组	22	2(9.1)*	0(0.0)	2(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
亚甲亢组	26	2(7.7)*	1(3.8)	4(15.4)	2(7.7)	0(0.0)	1(3.8)
低FT4组	26	0(0.0)	0(0.0)	2(7.7)	1(3.8)	0(0.0)	0(0.0)

与正常组比较,\* $P < 0.05$ 。

减1.17%,亚甲减6.78%,低FT4血症3.82%。Cruz-Cruz等<sup>[5]</sup>报道,妊娠期甲状腺功能减退患病率为33.9%,其中12.8%是甲减,21.1%是亚甲减,并建议在孕期进行筛查。妊娠期甲状腺疾病的患病率主要取决于TSH上限截止值的定义。本研究结果与国内外研究报道不尽一致,考虑与不同时期甲减诊断标准、诊断方法和地方碘营养状况不同有关。

碘缺乏是全世界甲减的最常见原因,在碘充足地区,自身免疫性甲状腺炎是甲减的主要原因,最主要为桥本甲状腺炎。一项对6 031例中国孕妇的研究表明,怀孕期间的低FT4水平是妊娠期糖尿病和先兆子痫的危险因素<sup>[6]</sup>。妊娠期孕妇FT4水平与胎儿出生体重呈负相关<sup>[7]</sup>。既往研究显示,甲减易增加早产、贫血、低体重儿、胎儿宫内窘迫的发生率<sup>[8]</sup>。甲减影响子代的认知功能,子代的智商降低,发育障碍增多<sup>[9]</sup>。Meta分析显示,甲减与流产、贫血、妊娠期高血压、先兆子痫、胎盘早剥、产后出血、早产、低体重儿、宫内胎儿死亡、新生儿呼吸窘迫加重和婴儿神经发育障碍有关。本研究中甲减组的母体结局与正常组相比无明显差异,仅低体重儿、胎儿畸形存在统计学差异。可能与本研究中38例甲减患者32例孕期服用左旋甲状腺素片有关。段慧等<sup>[10]</sup>研究显示,左旋甲状腺素片替代治疗能改善甲减患者的妊娠结局。

亚甲减是妊娠期最常见的甲状腺功能障碍,是妊娠20周前妇女流产的危险因素,早期治疗可以降低流产率<sup>[11]</sup>。亚甲减或甲状腺自身免疫的孕妇发生胎盘早剥、早产、流产、妊娠高血压、胎儿窘迫、重度子痫前期、新生儿窒息和糖尿病的概率较高。国外一项Meta分析显示,31项类似研究中28项支持亚甲减可增加不良妊娠结局的发生风险<sup>[12]</sup>。而美国哥伦比亚大学的一项前瞻性研究中10 990例孕妇<sup>[13]</sup>在妊娠早期和中期检测TSH、FT4和相关抗体,未发现妊娠合并亚甲减与不良妊娠结局相关。亚甲减对后代的认知影响尚未达成共识;有研究认为亚甲减孕妇所生的后代在婴儿和儿童期运动和智

力发育降低<sup>[14]</sup>,也有研究认为后代的运动和认知能力正常<sup>[15]</sup>。一项由尤尼斯·肯尼迪·施莱弗国家儿童健康与人类发展研究所和国家神经障碍和中风研究所资助的多中心研究<sup>[16]</sup>发现,治疗亚甲减或妊娠8~20周开始的甲减对5岁以下儿童的认知效果没有明显优于未治疗的儿童。国内一项回顾性研究<sup>[17]</sup>显示,早孕期亚甲减患者口服左旋甲状腺素片能显著改善妊娠结局,尤其是合并TPOAb阳性者。2017年ATA指南推荐<sup>[18]</sup>:对于亚甲减孕妇,TSH浓度>妊娠特异性参考范围上限合并TPOAb阳性,建议左甲状腺素片治疗;TSH浓度>妊娠特异性参考范围上限合并TPOAb阴性或2.5 mU/L<TSH浓度<妊娠特异性参考范围上限合并TPOAb阳性,可考虑左旋甲状腺素片治疗。

妊娠期甲亢发病率较低,1 000例妊娠中仅有2例(0.2%),而亚甲亢发生率为1.7%<sup>[19]</sup>。由于甲状腺激素的分泌增加,甲亢患者机体处于高代谢状态,供给胎盘及胎儿的能量相对减少,影响胎盘功能,导致胎儿宫内生长受限、胎儿窘迫甚至胎死宫内等。已有文献表明,甲亢对妊娠结局有几种不良影响,如流产、死产、早产、宫内生长迟缓、低体重儿、先兆子痫<sup>[20]</sup>。研究显示,甲亢患者体内的血清促甲状腺激素受体抗体(TRAb)升高<sup>[21]</sup>,并可以通过胎盘进入胎儿体内,引起胎儿甲亢或甲减。孕晚期刺激型TRAb的高水平表达(4~5倍于正常值)可以预测新生儿甲亢。Casey等<sup>[22]</sup>报道,与甲状腺功能正常的孕妇相比,合并亚甲亢的孕妇胎盘早剥、早产和低出生体重儿的发生率没有显著增加。本研究显示,亚甲亢组发生羊水过多、低体重儿的发生率明显增加,考虑与病例数较少有关。

本研究尚存有不足之处,因系回顾性研究,未能随访胎儿出生后的甲状腺功能及生长发育情况,缺乏甲状腺疾病对子代远期影响的研究。2017年ATA指南推荐妊娠早期TSH的上限值为4 mU/L,并建议各国或地区建立各自妊娠特异性血清TSH参

考值。有调查证实,我国妊娠早期妇女TSH参考值上限 $>2.5$  mU/L<sup>[23]</sup>。但由于我院尚未建立本地区妊娠早、中、晚期的TSH参考值范围,本研究仍采用了2011年ATA的诊断标准,一定程度上也导致亚甲减的患病率升高。

通过本次研究发现,妊娠期甲状腺疾病增加母婴不良妊娠结局,建议孕期或孕早期进行甲状腺功能筛查,对于合并甲状腺疾病的孕妇,需加强孕期监测及管理,以改善母婴结局。

#### [参考文献]

- [1] Rashid M, Rashid MH. Obstetric management of thyroid disease[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2007, 62(10): 680-688
- [2] 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
- [3] 杨雪, 丁虹娟, 田静. 正常妊娠妇女各孕期甲状腺激素水平比较及其参考值范围分析[J]. *江苏医药*, 2018, 44(10): 1118-1120
- [4] 王蕴慧, 张培, 赵会丹, 等. 甲状腺功能异常与妊娠结局的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(12): 1058-1062
- [5] Cruz-Cruz EA, Ramírez-Torres A, Pimentel-Nieto D, et al. Prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism during pregnancy in a pregnant women population[J]. *Ginecol Obstet Mex*, 2014, 82(11): 717-724
- [6] Zhang Y, Dai X, Yang S, et al. Maternal low thyroxin levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178100
- [7] Vrijkotte TG, Hruvey EJ, Twickler MB. Early maternal thyroid function during gestation is associated with fetal growth, particularly in male newborns[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 1059-1066
- [8] 吴海霞. 妊娠期妇女甲状腺功能减退对妊娠结局和胎儿的影响[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(4): 165-167
- [9] Opazo MC, Haensgen H, Bohmwald KA, et al. Imprinting of maternal thyroid hormones in the offspring[J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(4): 240-255
- [10] 段慧, 张冬梅, 阿依努尔. 妊娠合并甲状腺功能减退症患者经左旋甲状腺素钠片治疗后对妊娠结局及子代智力, 发育的影响分析[J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2018, 5(9): 55-57
- [11] Zhang Y, Wang H, Pan X, et al. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175708
- [12] Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence[J]. *BMJ*, 2011, 342(9): d2616
- [13] Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(1): 85-92
- [14] Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(6): 825-829
- [15] Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring[J]. *Thyroid*, 2011, 21(10): 1143-1147
- [16] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 815-825
- [17] 柴丽娅, 刘立立, 佟玉, 等. 左旋甲状腺素片治疗孕早期合并亚临床甲状腺功能减退对妊娠结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(21): 4866-4869
- [18] 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 postpartum[J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389
- [19] Banerjee S. Thyroid disorders in pregnancy [J]. *J Assoc Physicians India*, 2011, 59(Suppl): 32-34
- [20] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a Danish population-based study[J]. *Eur Thyroid J*, 2014, 3(3): 164-172
- [21] 刘超, 张静馨, 蒋须勤, 等. 自身免疫性甲状腺疾病患者血中TSAb及TSBAb的观察[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 1997, 17(6): 4-6
- [22] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(2 Pt 1): 337-341
- [23] Fan JX, Han M, Tao J, et al. Reference intervals for common thyroid function tests, during different stages of pregnancy in Chinese women [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(14): 2710-2714

[收稿日期] 2019-06-18