

· 临床研究 ·

## 妊娠期甲亢类型分析及对母婴结局的影响

孙璐<sup>1,2</sup>, 戴程婷<sup>1</sup>, 袁庆新<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>江苏大学附属人民医院内分泌科, 江苏 镇江 212002

[摘要] 目的:分析妊娠期甲亢的类型并探讨其对母婴结局的影响。方法:选取甲亢孕妇300例,进行甲亢类型的分析。根据诊断标准确定 Graves' 病(Graves' disease, GD) 108例(GD组)、妊娠期一过性甲亢(gestational transient thyrotoxicosis, GTT) 104例(GTT组)和桥本甲亢33例(桥本甲亢组)作为最终研究对象,选取同期正常妊娠孕妇340例作为对照,分析孕妇甲状腺功能变化及对母婴结局的影响。结果:①300例甲亢孕妇中,有36.00%(108/300)为GD,34.67%(104/300)为GTT,11.00%(33/300)为桥本甲亢;②GD组持续甲亢的比例高于GTT组( $P < 0.05$ );③GD组出现妊娠期高血压、子痫前期、早产儿及新生儿甲减的比例高于GTT组和对照组( $P < 0.05$ )。结论:有活动性GD或既往甲亢病史的妇女,孕前合理咨询及计划妊娠可减少母婴不良结局的发生。

[关键词] 妊娠期甲亢; Graves' 病; 妊娠期一过性甲亢; 桥本甲亢; 妊娠结局

[中图分类号] R581.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)02-221-05

doi:10.7655/NYDXBNS20210213

## Analysis of types of hyperthyroidism in pregnancy and its effects on maternal and neonatal outcomes

SUN Lu<sup>1,2</sup>, DAI Chengting<sup>1</sup>, YUAN Qingxin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang 212002, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to analyze the types of hyperthyroidism in pregnancy and to investigate its effects on pregnancy outcomes. **Methods:** Total 300 pregnant women were enrolled, who were diagnosed as hyperthyroidism in this study. To analyze the types of hyperthyroidism in pregnancy, according to the diagnostic criteria, there were 108 cases in Graves' disease (GD) group, 104 cases in gestational transient thyrotoxicosis (GTT) group, and 33 cases in hashitoxicosis group. Then 340 normal pregnant women were selected for control. The changes of thyroid function in pregnancy and its effects on the adverse outcomes of mothers and offspring in different groups were analyzed. **Results:** Of 300 pregnant women with hyperthyroidism, 41.67% had hyperthyroidism before pregnancy and 58.33% were diagnosed with hyperthyroidism during pregnancy. Among 300 women, 36.00% were GD, 34.67% were GTT and 11.00% were hashitoxicosis. The proportion of pregnant women who have persistent hyperthyroidism was significantly higher in GD group than in GTT group. The incidences of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, preterm birth, and neonatal hypothyroidism were significantly higher in GD group than those in GTT group or in the control group. **Conclusion:** For women with active GD or previous history of hyperthyroidism, reasonable pre-pregnancy counseling and pregnancy planning are of great significance to reduce the occurrence of adverse outcomes of mothers and offspring.

[Key words] hyperthyroidism in pregnancy; Graves' disease; gestational transient thyrotoxicosis; hashitoxicosis; pregnancy outcome

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(02):221-225]

[基金项目] 国家自然科学基金(81570697)

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

甲状腺功能亢进症(甲亢)是指甲状腺合成与分泌甲状腺激素增多,引起神经、循环、消化等系统兴奋性升高及代谢亢进的综合征<sup>[1-2]</sup>。甲亢在育龄

期女性人群中高发,妊娠期甲亢的发病率为0.05%~3.00%<sup>[3]</sup>,包括妊娠前确诊的甲亢和妊娠期新诊断的甲亢。妊娠期甲亢常见原因有Graves'病(Graves' disease, GD)、妊娠期一过性甲亢(gestational transient thyrotoxicosis, GTT)、桥本甲亢,而甲状腺高功能腺瘤、结节性甲状腺肿、甲状腺肿样卵巢瘤或功能性甲状腺癌转移较少见。许多研究表明,孕期母亲甲亢的控制情况与妊娠结局直接相关。甲亢控制不佳可增加母婴不良结局的发生,不同类型甲亢对妊娠结局的影响存在差异。本研究旨在分析妊娠期甲亢的类型及对妊娠结局的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2014年12月—2017年6月在南京医科大学第一附属医院妇幼分院进行常规产前检查且确诊为甲亢的孕妇300例。通过详细问诊确定甲亢发病时间,分为孕前确诊的甲亢(甲亢合并妊娠)和妊娠后新诊断的甲亢(妊娠合并甲亢)。根据甲亢的发病原因进一步分析甲亢类型。按照诊断标准筛选出GD孕妇(GD组)、GTT孕妇(GTT组)和桥本甲亢孕妇(桥本甲亢组)作为最终研究对象。选取同期正常妊娠孕妇340例作为对照组。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

### 1.2 方法

空腹采取静脉血,经分离得血清后置-80℃保存,统一由本院检验科测定促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),采用同一台德国罗氏诊断公司提供的自动化罗氏免疫测定仪(YZB/GEM 1815-2010型)及其配套试剂进行检测。通过铈催化分光光度法测定尿碘浓度(urinary iodine concentration, UIC)。

#### 1.2.1 诊断标准

Graves'病:①TSH < 0.1 mU/L,伴或不伴FT4 > 22 pmol/L;②TRAb阳性(>1.5 U/L)、TPOAb阴性(< 34 U/mL)。GTT:①TSH < 0.1 mU/L,伴或不伴FT4 > 22 pmol/L;②TPOAb及TRAb均为阴性;③孕前无明显甲亢表现。桥本甲亢:①TSH < 0.1 mU/L,伴或不伴FT4 > 22 pmol/L;②TPOAb阳性、TRAb阴性。新生儿甲减:新生儿于出生后48 h~4 d采足跟血,若足跟血TSH > 10 mU/L,需对患儿进行静脉血检查。如静脉血中TSH > 9 mU/L及FT4 < 7.7 pmol/L,则确诊为先天性甲减<sup>[4]</sup>。新生儿甲亢:新生儿出现明显

甲状腺毒症,血清FT4 > 22 pmol/L伴TSH < 0.1 mU/L。

#### 1.2.2 观察指标

甲状腺功能、分娩方式,流产、妊娠期高血压、子痫前期、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、甲亢危象、胎盘早剥、产后出血、早产儿、低出生体重儿及新生儿甲亢和甲状腺功能减退(甲减)的发生率。

#### 1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0对数据进行分析。正态分布数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析法进行比较。非正态分布数据以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,采用非参数检验(Mann-Whitney和Kruskal-Wallis检验)。率的比较采用卡方检验或Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般特征

本研究共有306例甲亢孕妇进行常规产前检查及分娩,排除使用辅助生殖技术4例及合并其他自身免疫系统疾病2例,300例孕妇的平均年龄( $29.51 \pm 4.24$ )岁,其中初产妇161例(65.71%)。对照组孕妇340例,平均年龄( $28.79 \pm 4.52$ )岁,初产妇215例(63.24%)。两组孕妇的年龄和产次无统计学差异( $P > 0.05$ )。

300例甲亢孕妇中妊娠前确诊的甲亢(甲亢合并妊娠)和妊娠期新诊断的甲亢(妊娠合并甲亢)分别占41.67%(125/300)和58.33%(175/300)。

### 2.2 妊娠期甲亢的分类

根据发病原因分析甲亢类型,300例甲亢孕妇中有108例GD(36%),104例GTT(34.67%),33例桥本甲亢(11%)和55例其他原因导致的甲亢(18.33%)。

对比甲亢孕妇原因明确的GD组、GTT组和桥本甲亢组及对照组孕妇的年龄、入组孕周、产次及尿碘中位数(median urinary iodine concentration, MUIC)均无统计学差异( $P > 0.05$ ),而对照组TSH明显高于、FT4明显低于甲亢各组( $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.3 各组甲亢孕妇孕期甲功的转归

GTT组孕期甲功正常的比例明显高于GD组(79.81% vs. 65.74%,  $P < 0.05$ )。GD组持续甲亢的比例明显高于GTT组(13.89% vs. 1.92%,  $P < 0.05$ )。GD组和GTT组孕妇发生甲减和低FT4的比例均无统计学差异( $P > 0.05$ )。桥本甲亢组中4种甲功转归比例与GD组和GTT组均无统计学差异(表2)。

表1 各组孕妇一般情况比较

Table 1 Baseline characteristics of pregnant women in different groups

临床资料	GD组	GTT组	桥本甲亢组	对照组
例数	108	104	33	340
年龄(岁)	29.21 ± 4.30	30.09 ± 4.44	29.12 ± 3.44	29.81 ± 3.59
入组孕周(周)	12.90 ± 7.90	14.01 ± 4.85	14.00 ± 9.57	11.88 ± 8.90
产次[n(%)]				
初产	75(69.44)	67(64.42)	19(57.58)	208(61.18)
经产	33(30.56)	37(35.58)	14(42.42)	132(38.82)
TSH(mU/L)	0.01(0.005,0.13)	0.017(0.007,0.08)	0.04(0.008,1.83)	0.87(0.55,3.93)
FT4(pmol/L)	22.87(16.17,35.98)	21.51(16.46,26.86)	21.06(15.94,30.00)	15.00(13.01,20.77)
MUIC(μg/L)	135.5	132.0	130.6	133.1

表2 甲亢孕妇孕期甲功的转归

Table 2 The changes of thyroid function in pregnant women with hyperthyroidism [n(%)]

甲功	GD组 (n=108)	GTT组 (n=104)	桥本甲亢组 (n=33)
甲功正常	71(65.74)*	83(79.81)	26(78.79)
持续甲亢	15(13.89)*	2(1.92)	2(6.06)
甲减	7(6.48)	9(8.65)	2(6.06)
低FT4	15(13.89)	10(9.62)	3(9.09)

与GTT组比较,\*P < 0.05。

#### 2.4 妊娠结局的比较

GD组出现妊娠期高血压、子痫前期、早产儿及新生儿甲减的比例明显高于GTT组,差异有统计学意义(P < 0.05)。而流产、剖宫产、GDM、甲亢危象、胎盘早剥、产后出血、低出生体重儿及新生儿甲亢在GD组和GTT组发生率无统计学差异(P >

0.05)。桥本甲亢组各种妊娠结局的发生率与GD组和GTT组均无统计学差异(P > 0.05)。GD组孕妇流产、剖宫产、妊娠期高血压、子痫前期、胎盘早剥、产后出血、低出生体重儿、新生儿甲亢及甲减的发生率明显高于对照组(P < 0.05)。GTT组和桥本甲亢组中各种妊娠结局的发生率与对照组比较无统计学差异(P > 0.05,表3)。

#### 3 讨论

妊娠期的甲状腺为了适应正常妊娠期间代谢需求的增加而发生生理性改变,如血清甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)浓度增加、有甲状腺刺激活性的HCG浓度增加及肾脏对碘的清除率增加等<sup>[5]</sup>,这些变化会影响甲状腺功能的检查结果,导致妊娠期甲状腺疾病的发生,常见的有甲亢、甲减、低甲状腺素血症(低FT4)等,处理不

表3 各组妊娠结局的比较

Table 3 Comparison of pregnancy outcomes in each group

妊娠结局	GD组(n=108)	GTT组(n=104)	桥本甲亢组(n=33)	对照组(n=340)
流产	6(5.56)#	1(0.96)	1(3.03)	3(0.88)
剖宫产	47(43.52)#	34(32.69)	8(24.24)	81(23.82)
妊娠期高血压	11(10.19)*#	2(1.92)	1(3.03)	6(1.76)
GDM	22(20.37)	17(16.35)	4(12.12)	54(15.88)
子痫前期	10(9.26)*#	1(0.96)	1(3.03)	10(2.94)
甲亢危象	1(0.93)	0(0)	0(0)	0(0)
胎盘早剥	6(5.56)#	1(0.96)	0(0)	3(0.88)
产后出血	15(13.89)#	8(7.69)	3(9.09)	15(4.41)
早产儿	13(12.04)*#	4(3.85)	1(3.03)	13(3.82)
低出生体重儿	10(9.26)#	3(2.88)	0(0)	9(2.65)
新生儿甲减	10(9.26)*#	0(0)	1(3.03)	0(0)
新生儿甲亢	5(4.63)#	0(0)	0(0)	0(0)

与GTT组比较,\*P < 0.05;各组与对照组比较,#P < 0.05。

当可能增加孕期并发症和母婴不良结局的发生。

本研究的甲亢孕妇中,有41.67%为甲亢合并妊娠,58.33%为妊娠合并甲亢,妊娠期新诊断的甲亢比例超过一半,因此孕早期常规筛查甲功可及早发现甲亢并给予适当处理,有助于减少妊娠不良结局的发生。妊娠期甲亢以GD和GTT最为常见,所以甲亢一旦确诊,需明确其发病原因,为下一步治疗方法的选择提供依据。

GTT是妊娠期甲亢最常见的非自身免疫性原因,主要发生在妊娠前半期,与人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平的升高相关。GTT的甲亢症状一般不严重,甲状腺抗体阴性,绝大多数不需要抗甲状腺药物(anti-thyroid drug, ATD)治疗,通常于妊娠后半期可自行缓解<sup>[6]</sup>。GD是一种器官特异性自身免疫性疾病,其发生、发展和转归与TRAb有关,TRAb是其活动的主要标志<sup>[7-8]</sup>,且高滴度的TRAb可影响甲亢的转归。GD通常需要ATD治疗,以控制母体甲亢而改善胎儿及新生儿预后<sup>[9]</sup>。本研究发现GTT组甲功恢复正常的比例明显高于GD组。这两组甲亢转归出现差异的原因考虑如下:①GD组高滴度的TRAb对甲亢恢复有一定的影响;②绝大多数GTT不需要ATD治疗可在妊娠后半期自行缓解;③GD组甲亢用药比例高,为尽可能减少药物用量,其甲功维持在轻微甲亢状态;④孕期甲亢不能缓解也可能和孕妇紧张、焦虑等精神因素有关。FT4在孕早期升高,随着孕期进展逐渐下降,且容易出现低FT4和甲减。本研究的GD组、GTT组及桥本甲亢组中均有孕妇出现甲减和低FT4。孕期ATD使用可加重甲减趋势而导致母亲出现甲减和低FT4,所以甲亢孕妇用ATD治疗期间需要密切监测甲功,及时调整药量,以最小剂量控制孕妇FT4接近或稍高于正常参考范围上限,避免甲减出现。

许多文献报道<sup>[10-12]</sup>,妊娠期甲亢可增加产科并发症的发生风险,不同原因所致甲亢对母婴结局的影响存在差异。本次研究中,GD组中流产、剖宫产、妊娠期高血压、子痫前期、胎盘早剥、产后出血、低出生体重儿、新生儿甲亢及甲减的发生率均明显高于对照组,其中妊娠期高血压、子痫前期、早产儿及新生儿甲减的发生率也高于GTT组。GTT组不良结局的发生率则与对照组无差异,可能是由于绝大多数GTT孕妇甲功在孕期恢复正常,对母婴结局无明显影响。GD组孕妇的TRAb滴度高,孕期持续甲亢比例高于GTT组,而甲功转归正常的比例低,孕期并发症及不良结局的发生率高于GTT组,且绝大

多数出现在孕期持续甲亢这部分孕妇,由此可见甲亢孕妇孕期甲功的转归对妊娠并发症及不良结局的发生有很大影响。有研究<sup>[11]</sup>提到孕期甲亢控制良好的孕妇出现妊娠不良结局比例低于甲亢控制不佳孕妇。所以甲亢孕妇需通过生活方式、情绪调整及必要时药物干预尽快使甲功恢复正常或轻微甲亢状态。由于甲状腺抗体可增加妊娠不良结局的发生<sup>[13]</sup>,因此对于GD孕妇发生不良结局的原因是甲状腺毒症本身还是潜在自身免疫问题尚不清楚。桥本甲亢是桥本病的一个独特的功能亚型,临床表现与GD相似,但甲亢症状为一过性,非真正甲亢,随着时间延长,甲亢症状可消失,且有发生甲减的倾向<sup>[14]</sup>。随着孕期进展,桥本甲亢孕妇的甲亢可自行缓解,因此本研究的桥本甲亢组中孕妇的甲功恢复情况与GTT组无明显差异,妊娠结局的发生比例与对照组、GTT组也无统计学差异。桥本甲亢组甲功转归及妊娠结局的发生率与GD组无明显差异,可能是因为桥本甲亢组样本量较小所致。

新生儿甲状腺功能异常的发生与母亲的TRAb水平及ATD使用剂量有关。本次研究中新生儿甲亢及甲减主要发生在GD母亲所分娩的婴儿。指南<sup>[16]</sup>提到胎儿及新生儿甲亢在GD母亲分娩的婴儿中发病率为1%~5%,由于受ATD及TRAb的双重影响,新生儿是否发生甲亢、甲亢发生和持续的时间有所不同,持续时间通常为1~3个月<sup>[15]</sup>。本研究的GD母亲分娩的婴儿中新生儿甲亢的发病率为4.63%(5/108),5例新生儿甲亢中4例在2月龄左右恢复正常,1例在3月龄恢复正常。新生儿甲减发生的最重要原因是通过胎盘进入胎儿体内的ATD抑制甲状腺激素的合成,也可能是由于孕期刺激型TRAb向阻断型TRAb转变,从而阻断新生儿TSH受体,引起新生儿暂时性甲减出现。随着出生后ATD的清除,新生儿甲功通常在3~5 d内恢复正常。TRAb的半衰期是1~2周,抗体诱导的甲减通常持续3个月或更长<sup>[15]</sup>。本文建议孕前发现甲亢的女性,尤其是需要ATD治疗和TRAb阳性的,尽量在甲功及TRAb正常或接近正常后怀孕,孕期在内分泌科医师指导下尽量减少ATD的使用,监测甲功及TRAb,关注胎儿是否出现甲状腺肿,监测胎心,这样可减少新生儿甲状腺功能异常的发生。

综上所述,甲亢对妊娠结局有不利影响,建议妊娠前后检测甲状腺功能,孕期甲亢一旦确诊,需明确其病因,尤其鉴别最常见原因是GD和GTT。GD孕妇发生妊娠期高血压、子痫前期、早产儿及新

生儿甲减的比例明显高于GTT孕妇。有活动性GD或既往甲亢病史的妇女,孕前合理咨询、计划妊娠,对于减少母婴不良结局的发生具有重要意义。

[参考文献]

- [1] DE LEOS, LEE S Y, BRAVERMAN L E. Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 906-918
- [2] SPRINGER D, JISKRA J, LIMANOVA Z, et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(2): 102-116
- [3] AZIZI F, AMOUZEGAR A, MEHRAN L, et al. Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia [J]. *Endocr J*, 2014, 61(8): 751-758
- [4] 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]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(8): 505-539
- [5] MOLETI M, TRIMARCHI F, VERMIGLIO F. Thyroid physiology in pregnancy [J]. *Endocr Pract*, 2014, 20: 589-596
- [6] CUFF R D. Hyperthyroidism during pregnancy: a clinical approach [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019, 62(2): 320-329
- [7] CAROLINE T N, JORGE H M. Graves' hyperthyroidism in pregnancy [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(5): 232-240
- [8] TUN N N, BECKETT G, ZAMMITT N, et al. Thyrotropin receptor antibody levels at diagnosis and after thionamide course predict Graves' disease relapse [J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1004-1009
- [9] NGUYEN C T, SASSO E B, BARTON L, et al. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018, 4: 4
- [10] 孙璐, 李一卉, 夏俊, 等. Graves' 甲亢对妊娠结局的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(5): 684-687
- [11] MOLETI M, DI MAURO M, STURNIOLO G, et al. Hyperthyroidism in the pregnant woman: maternal and fetal aspects [J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2019, 16: 100190
- [12] NAZARPOUR S, RAMEZANI T F, SIMBAR M, et al. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. [J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(7): 387-396
- [13] MOLETI M, STURNIOLO G, DI MAURO M, et al. Auto-immune thyroid diseases and pregnancy [J]. *Ann Thyroid*, 2018, 3: 18
- [14] SHAHBAZ A, AZIZ K, UMAIR M. Prolonged duration of hashitoxicosis in a patient with hashimoto's thyroiditis: a case report and review of literature [J]. *Cureus*, 2018, 10(6): e2804
- [15] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, 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

[收稿日期] 2020-06-17



欢迎关注本刊微博、微信公众号!