

文章编号: 1003-6946(2020)10-0741-04

《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)》 解读

李春雨, 牟童, 白明暄, 李杨, 张雨薇
(四川大学华西医院内分泌科, 四川 成都, 610041)

中图分类号: R714.256

文献标志码: B



扫一扫下载指南原文

妊娠期甲状腺疾病一直是近年来内分泌学界和围产医学界的热点领域之一, 其对母体及胎儿神经系统和智力发育的影响也受到广泛的关注。2017 年, 美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA) 颁布《妊娠期和产后甲状腺疾病诊断和管理指南》^[1]。在此基础上, 我国中华医学会内分泌学分会、中华围产医学分会和国家卫生健康委员会结合国内外诸多新的研究证据, 颁布了 2019 年《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)》^[2]。现结合国内外最新研究解读该指南中的重点内容。

1 妊娠早期促甲状腺激素参考范围上限变化

在妊娠早期, 由于人绒毛膜促性腺激素浓度的增高刺激促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) 受体, 使游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) 轻度增加, 进而引起 TSH 水平的降低。2011 年 ATA《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[1] 及 2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[3] 推荐以 2.5 mU/L 作为妊娠早期 TSH 上限切点值。而近年大量研究证明, 妊娠早期 TSH 上限值明显高于 2.5 mU/L。国内一项研究对 4800 例妊娠早期妇女的甲状腺功能进行筛查, 对其中 TSH > 2.5 mU/L 的妇女进行妊娠 20 周和 30 周的随访, 随访结果表明 20 周和 30 周时 TSH > 3.0 mU/L 的妇女分别只占 30.2% 和 24.0%^[4]。提示若以 2.5 mU/L 作为妊娠早期 TSH 上限切点值, 会导致亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH) 的过度诊断。2019 年新版指南纳入了国内一项基于 11 个研究、涵盖 5 种试剂和 13046 例妊娠女性的 Meta 分析^[5], 分析显示妊娠早期 TSH 上限比普通人群上限下降约 22%, 据此计算所得数值非常接近 4.0 mU/L。所以, 4.0 mU/L 也可以作为中国妇女妊娠早期 TSH 上限的切点值。故新版指南修改为: 妊娠早期 TSH 上限的切点值为普通人群 TSH 参考范围上限下降 22% 得到的数值或 4.0 mU/L。这一变动是近年来国内外学者对妊娠期甲状腺正常参考值范

围认识的推进。

2 妊娠期甲状腺功能减退的治疗目标改变

孕妇妊娠期临床甲状腺功能减退(简称甲减) 发生率约为 0.2% ~ 1%, 甲减会增加妊娠不良结局的风险, 包括子痫前期、早产、低出生体质量儿和流产等, 还可能损害婴儿神经系统功能发育, 因此必须予以治疗^[6]。中国 2012 版指南推荐妊娠期甲减治疗目标是妊娠早期 TSH 值 0.1 ~ 2.5 mU/L, 妊娠中期 TSH 值 0.2 ~ 3.0 mU/L, 妊娠晚期 TSH 值 0.3 ~ 3.0 mU/L。对此, 新版指南修改为: 将 TSH 控制在妊娠期特异性参考范围的下 1/2, 如无法获得妊娠期特异性参考范围, 则可控制血清 TSH 在 2.5 mU/L 以下。由于妊娠期甲减对妊娠结局及新生儿均会产生不良影响, 应及时在妊娠早期对孕妇进行常规甲状腺筛查, 早期诊断有利于积极控制病情, 改善妊娠结局。目前临床首选左旋甲状腺素(levothyroxine, L-T4) 治疗妊娠期甲减, 它能有效调节 TSH 水平, 达到指南要求的治疗目标, 且副反应较小。

3 妊娠期 SCH 的治疗策略分层细化

大量病例对照及回顾性研究结果表明妊娠期 SCH 可导致早产、流产、妊娠期糖尿病等不良妊娠结局。近年来, 妊娠期 SCH 是否需要干预治疗引起医学界的广泛关注。美国一项研究纳入 5405 例妊娠期 SCH 患者, 研究甲状腺激素治疗对孕妇及胎儿的影响, 结果提示与未接受治疗的患者相比, 妊娠期 SCH 患者接受甲状腺激素治疗可降低流产、死产风险, 但增加早产、妊娠糖尿病和先兆子痫的风险^[7]。而妊娠期 SCH 的干预治疗能否改善后代智力是该研究领域的热点问题。CATS 研究^[8] 结果显示: 对 SCH 或低甲状腺素血症的妊娠妇女, 在妊娠 13 周启动筛查与 L-T4 干预对于后代 3 岁时的智力并无改善; 另外, 美国的一项研究也表明, 妊娠 17 周接受 L-T4 治疗干预 SCH 和低甲状腺素血症未能改善后代智力^[9]。然而这两项研究的阴性结果是否与其

基金项目: 四川省区域创新合作项目(20QYCX0100), 四川大学创新火花项目 2018SCUH0084。

通讯作者: 张雨薇, E-mail: doczhangyuwei@sina.com

干预时间较晚有关,仍值得探讨。一项关于妊娠期母体甲状腺功能与儿童脑形态的前瞻性队列研究^[1]表明,母体甲状腺功能与后代神经发育的相关性从妊娠早期开始逐渐减弱,即妊娠早期是胎儿受母体甲状腺功能影响最大的时期。研究结果提示,未来的研究宜纳入妊娠早期的研究对象,且最好根据母亲采血时的孕周进行分层分析。在妊娠期间服用左甲状腺素钠片是相对安全的,到目前为止,国内外暂无报道表明该药品会产生致畸等危害,若将妊娠早期孕妇纳入为研究对象,需严密监测其甲状腺功能及胎儿情况。

关于妊娠期 SCH 患者的治疗策略,新版指南进一步分层细化。由于妊娠早期甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)/抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin antibody, TgAb)阳性显著增加 SCH 流产发生风险^[2],因此治疗妊娠期 SCH 时必须考虑 TPOAb 是否阳性。伊朗的一项研究表明若 $2.5 \text{ mU/L} < \text{TSH} < 4.0 \text{ mU/L}$, TPOAb 阴性的 SCH 患者在整个妊娠过程接受 L-T4 治疗与未接受治疗组相比,在早产方面没有显著差异($P = 0.61$)^[3]。然而, $\text{TSH} > 4.0 \text{ mU/L}$ 时,与未接受治疗的妇女相比,接受 L-T4 治疗的妇女的早产率明显较低($P = 0.04$)。新版指南推荐根据血清 TSH 水平、TPOAb 是否阳性选择妊娠期 SCH 的不同治疗方案。若 $\text{TSH} >$ 妊娠期特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),无论 TPOAb 是否阳性,均推荐 L-T4 治疗;若 $\text{TSH} > 2.5 \text{ mU/L}$ 且低于妊娠特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),伴 TPOAb 阳性,考虑 L-T4 治疗;若 $\text{TSH} > 2.5 \text{ mU/L}$ 且低于妊娠特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),伴 TPOAb 阴性,不推荐 L-T4 治疗;若 $\text{TSH} < 2.5 \text{ mU/L}$ 且高于妊娠特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L),不推荐 L-T4 治疗,伴 TPOAb 阳性时,需要监测 TSH,反之无需监测。检测血清 TSH、TPOAb 对妊娠期 SCH 的诊断、鉴别诊断以及治疗方案的确定均有重要的临床意义。

4 妊娠期单纯低甲状腺素血症

妊娠期单纯低甲状腺素血症病因暂时不明,可能与碘缺乏或碘过量有关。一项在碘充足地区的调查发现,妊娠早期碘过量会增加低甲状腺素血症的患病风险^[4]。另一项研究结果提示:备孕期和妊娠早期铁缺乏将显著降低 FT4 的水平,导致低甲状腺素血症患病率增加约 1 倍^[5]。目前妊娠期低甲状腺素血症是否与妊娠不良结局相关,是否对胎儿神经及智力发育存在危害仍未可知。关于妊娠期低甲状腺素血症是否需要治疗,目前证据不足,国际指南观点不一,但仍以不推荐治疗为主。新版指南沿用 2012 版指南意见,既不推荐也不反对在妊娠早期给予 L-T4 治疗,同

时建议查找低甲状腺素血症的原因(如铁缺乏、碘缺乏或碘过量等)。

5 妊娠期甲状腺自身抗体阳性

目前,对于妊娠期单纯甲状腺自身抗体阳性患者干预治疗的相关研究甚少。Negro 等^[6]证实 L-T4 治疗妊娠期单纯甲状腺自身抗体阳性妇女后早产率及流产率均显著低于非治疗组。但 2019 年一项研究表明单纯 TPOAb 阳性的孕妇接受 L-T4 治疗并没有比非治疗组更高的活产率^[7]。2012 版指南中不推荐也不反对给予干预治疗。新版指南则推荐对单纯甲状腺自身抗体阳性且有不明原因流产史的妊娠妇女予小剂量 L-T4 治疗。

目前,国内外关于 TPOAb 阳性的孕妇是否接受补硒治疗证据不足。有研究显示给予单纯 TPOAb 阳性的妊娠妇女 $200 \mu\text{g/d}$ 硒治疗(妊娠 12 周至产后 12 月),与安慰剂组相比,可降低妊娠期间 TPOAb 浓度,同时减少产后甲状腺功能异常和永久性甲减的发生率^[8]。然而,英国的一项临床试验发现:与安慰剂组相比,单纯 TPOAb 阳性的孕妇(轻、中度缺碘)接受 $60 \mu\text{g/d}$ 的硒治疗(妊娠 12 周至分娩),并未影响其 TPOAb 的浓度或阳性率,且长期硒治疗可能增加患 2 型糖尿病的风险^[9]。现有研究缺乏硒制剂降低 TPOAb 浓度的持续时间、量效关系的证明,且其副反应有待进一步考量。因此,新版指南不推荐妊娠期 TPOAb 阳性的妇女接受补硒治疗。

6 妊娠期甲状腺毒症

韩国一项研究纳入了 2886970 例妊娠妇女,研究抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)与新生儿先天性畸形的关系^[10]。结果表明,接受 ATD 治疗(妊娠早期)的孕妇产子代畸形患病率为 7.27% ,而未使用 ATD 的孕妇产子代畸形患病率为 5.94% ($P < 0.001$)。同时,在甲硫咪唑(methimazole, MMI)治疗组中,与低剂量($1 \sim 126 \text{ mg}$)相比,妊娠早期的高累积剂量($> 495 \text{ mg}$)增加了先天性畸形的风险。研究表明妊娠早期 ATD 治疗可增加新生儿先天性畸形风险,特别是对于接受 MMI 治疗或曾接受两种抗甲状腺药物[MMI 和丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)]治疗的孕妇。有研究发现,妊娠 6~10 周是 ATD 致后代出生缺陷的危险窗口期^[11]。因此,新版指南建议正在接受 ATD 治疗的妇女一旦确定妊娠,立即检测甲状腺功能和促甲状腺素受体抗体,并在妊娠早期密切监测甲状腺功能。根据 FT4 和三碘甲状腺原氨酸水平,决定是否继续应用 ATD 治疗,尽量在致畸关键期(妊娠 6~10 周)之前停药。

研究发现备孕期及妊娠早期应用 PTU 导致子代

出生缺陷率低于 MMI, 分别为 8.0% 和 9.1%^[2]。因此, 既往应用 MMI 的甲状腺功能亢进妇女妊娠后若继续用药应转换为 PTU, 且妊娠早期甲状腺功能亢进妇女用药首选为 PTU。关于妊娠中晚期用药建议, 新版指南对于妊娠中晚期是否将 PTU 更换为 MMI 没有明确推荐, 但建议仅在妊娠早期使用 PTU, 以减少造成肝脏损伤的概率。

7 妊娠期碘营养

妊娠期间, 甲状腺激素的分泌、肾脏碘排泄、胎儿碘需求均会增加。因此, 妊娠妇女的碘需要量显著高于非妊娠妇女。新版指南推荐备孕、妊娠和哺乳期妇女每天要保证至少 250 μg 的碘摄入量, 但不宜超过 500 μg , 否则有导致胎儿甲减的危险。

碘最主要的来源是食盐, 普通人群从食物中摄入的碘是有限的。中国人每天摄入约 10 g 食盐, 其中含碘 200 ~ 300 μg , 可满足妊娠期间的碘需要量; 如果不食用含碘盐, 妊娠期每天需要以碘化钾的形式额外补碘 150 μg , 或者补充含相同剂量碘化钾的复合维生素。

新版指南新增关于妊娠期碘营养的评估。国内一项研究通过评估妊娠期碘营养的动态变化, 发现尿碘/尿肌酐比值和血清无机碘均是良好的评估指标^[3]。而应用单次尿碘评估妊娠期碘营养有其局限性: 其变化受到地区碘营养状态、尿碘清除率、采样时间点的影响。2017 年 ATA 指南推荐尿碘浓度中位值为评估指标而非单次尿碘浓度, 我国新版指南也指出评估妊娠妇女碘营养时, 单次尿碘与尿肌酐的比值优于单次尿碘浓度。

8 妊娠期甲状腺结节和甲状腺癌

妊娠早期行甲状腺切除术可能导致流产和胎儿器官发育受损, 妊娠晚期行手术会增加早产的风险, 因此, 妊娠中期的甲状腺切除术对母亲和胎儿的风险最低。但是, 如果在妊娠期间进行手术, 则应考虑到术后产妇甲减和潜在的甲状旁腺功能减退的风险。对此, 新版指南增加超声监测频率和推迟手术的适应证: 妊娠早期发现的乳头状甲状腺癌应该进行超声监测, 每 3 个月复查甲状腺超声, 监测肿瘤的增长速度。如果妊娠中期结节仍然保持稳定, 或者是在妊娠后半期发现的结节, 手术或许可以推迟到产后。指南还修改了 TSH 抑制目标: 对暂不手术的妊娠期分化型甲状腺癌, 2017 年 ATA 指南及我国新版指南则修改为 TSH > 2.0 mU/L 时, 考虑 L-T4 治疗, 控制血清 TSH 在 0.3 ~ 2.0 mU/L。

9 不孕与辅助生殖和甲状腺疾病

印度的一项研究纳入 394 例不孕患者, 其中

23.9% 为甲减(临床甲减或 SCH)患者, 76% 的甲减患者在治疗后 1 年内成功自然妊娠^[4]。同时, 应用 L-T4 能够防止妊娠后 SCH 向临床甲减的发展, 而且低剂量 L-T4 治疗风险较低。因此新版指南推荐对患有 SCH 的不孕症的备孕妇女给予 L-T4 治疗, 起始剂量 25 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

一项开放性随机临床试验表明, 在甲状腺功能正常、TPOAb 阳性且正在接受体外受精 - 胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 的中国女性中, 使用 L-T4 治疗与不接受 L-T4 治疗相比, 并未降低流产率或增加活产率^[5]。对于甲状腺功能正常、TPOAb 阳性进行辅助生殖的不孕妇女, 新版指南指出应用 L-T4 改善辅助生殖结局的证据不足, 但若其有流产史, 则应选择 L-T4 治疗。

10 结 语

妊娠期及产后甲状腺疾病的发病率不断增加, 我们对其认识也在逐步深入。随着我国在妊娠和产后甲状腺疾病诊治方面的循证医学证据的增多, 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》将会进一步修改完善。指南的推广应用, 会对我国妊娠和产后甲状腺疾病的规范化诊断和治疗起到指导和推动作用。对于妊娠期 SCH 的干预治疗能否改善后代智力、妊娠期低甲状腺素血症是否治疗、TPOAb 阳性妇女是否需要补硒治疗等问题, 也亟待更多高质量的医学研究证据。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636 - 665.
- [3] 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): 1466 - 1467.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 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 - 367.
- [5] 中华医学会, 中华医学会内分泌学分会. 中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编 [C]. 中华医学会, 中华医学会内分泌学分会: 中华医学会, 2013: 1.
- [6] Gao XT, Li YZ, Li JS, et al. Gestational TSH and FT4 reference intervals in Chinese women: a systematic review and Meta-analysis [J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2018, 9: 432.
- [7] American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(4): 996 - 1005.
- [8] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment [J]. BMJ, 2017, 356: i6865.
- [9] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screen-

- ing and childhood cognitive function [1]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(6): 493–501.
- [10] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy [1]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(9): 815–825.
- [11] Jansen TA, Korevaar TIM, Mulder TA, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort [1]. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2019, 7(8): 629–637.
- [12] Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study [1]. *Thyroid*, 2014, 24(11): 1642–1649.
- [13] Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies [1]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 103(3): 926–935.
- [14] Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China [1]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(4): 1630–1638.
- [15] Yu X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China [1]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(4): 1594–1601.
- [16] Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications [1]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91(7): 2587–2591.
- [17] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception [1]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380(14): 1316–1325.
- [18] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies [1]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 92(4): 1263–1268.
- [19] Mao J, Pop VJ, Bath SC, et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency [1]. *European Journal of Nutrition*, 2016, 55(1): 55–61.
- [20] Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study [1]. *Annals of Internal Medicine*, 2018, 168(6): 405–413.
- [21] Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk [1]. *European Journal of Endocrinology*, 2014, 171(1): R13–R20.
- [22] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study [1]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(11): 4373–4381.
- [23] Li C, Peng S, Zhang X, et al. The urine iodine to creatinine as an optimal index of iodine during pregnancy in an iodine adequate area in China [1]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101(3): 1290–1298.
- [24] Verma I, Sood R, Juneja S, et al. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility [1]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2012, 2(1): 17–19.
- [25] Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial [1]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2190–2198.

(收稿日期: 2020-07-28)

启 事

1. 欢迎广大读者、作者积极投稿,投稿前请认真阅读本刊《稿约》(jpog.sma.org.cn),以了解本刊对来稿的要求,并遵照撰写。
2. 本刊微信公众号已开通,欢迎登录。微信公众号二维码见目次页。
3. 凡收到本刊有发现缺页、错页等情况,请寄回编辑部调换。