

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.14.050

原发性甲状腺功能减退症的产后管理*

陈 林¹, 阳 皓²综述, 李 钊^{1△}审校

1. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆 400010; 2. 重庆市九龙坡区人民医院神内内分泌科, 重庆 400050

关键词: 甲状腺功能减退症; 产后; 左旋甲状腺激素

中图分类号: R581.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)14-2094-03

原发性甲状腺功能减退症(甲减)是由于甲状腺激素(TH)合成和分泌减少导致的全身代谢减低综合征,其最常见的病因是桥本甲状腺炎,主要分为临床甲减(OH)和亚临床甲减(SCH)两种类型。一项甲状腺功能筛查显示,妊娠期女性 SCH 发病率为 9.6%^[1]。而维持正常的妊娠及哺乳与甲状腺功能息息相关,甲减可能增加不良妊娠结局风险^[2],损害子代神经系统发育^[3],还可能影响产后哺乳^[4]。甲减产后管理与妊娠期管理同样重要。本文从甲减产后管理的重要性、安全性、指南及研究进展三个方面进行文献综述,旨在提高临床医师对妊娠期甲减产后管理的认识。

1 产后甲减的危害

乳汁是哺乳期婴儿唯一或者主要的营养来源,同时乳汁也是大多数母乳喂养婴儿获取碘营养的关键途径,为婴儿体内甲状腺激素的合成提供原料。催乳素释放是乳汁合成的基础,充足的 TH 在其中发挥重要作用^[5],而产后甲减可能会影响催乳素受体及其信号通路(JAK2/STAT5)的表达^[6]。HAPON 等^[4]报道,与甲状腺功能正常的母鼠相比,甲减母鼠分泌的催乳素减少,乳汁排出量降低,乳腺中乳汁淤积,而长期乳汁淤滞导致乳房过早退化。同时,乳汁中三酰甘油水平也减低。因此,产后甲减可能降低乳汁产量和质量,甚至引起乳房过早退化,导致婴儿能量及碘摄入不足,影响其正常的生长发育。此外,若母亲长期处于甲减状态,可能出现畏寒、乏力、体质量增加、记忆力减退、便秘、月经紊乱、不孕等表现,同时也会增加血脂代谢异常及动脉粥样硬化的风险^[7]。可见,甲减女性产后仍需维持正常的甲状腺功能,以保证正常的母乳喂养,促进母婴健康。

2 产后甲减的安全性

目前甲减患者的主要治疗方式为甲状腺激素替代治疗,即通过口服方式补充适当的外源性左旋甲状腺激素(L-T4),维持正常的血浆 TH 水平。过量服药

时,母亲可能出现心悸、怕热、多汗、体质量下降等甲状腺功能亢进症的表现,但 L-T4 减量或停药后,相关症状可逐渐消失。另外,研究表明,母乳中仅含有少量 TH,与婴儿 TH 的每日正常生理需要量相比,微不足道,不足以影响母乳喂养婴儿的甲状腺功能^[8]。可以看出,产后 TH 替代治疗的安全性较高。产后需要 L-T4 替代治疗的妇女,不应停止母乳喂养。

3 甲减的产后管理指南意见

3.1 妊娠前甲减产后管理指南意见 妊娠期体内激素及代谢水平发生显著改变,人绒毛膜促性腺激素增加、甲状腺素结合球蛋白水平升高、TH 外周代谢增加、血容量增加,母体所需 TH 增加 50% 以上^[9]。妊娠前有甲减病史的女性,妊娠期所需 L-T4 替代治疗剂量随孕周增加而逐渐升高,在妊娠末期达最大水平^[10]。产后母体 TH 需求量逐渐降至妊娠前水平,L-T4 剂量也逐渐恢复到妊娠前水平^[11]。因此,各指南推荐妊娠前甲减女性产后 L-T4 剂量恢复到妊娠前水平。

3.2 妊娠期甲减产后管理指南意见 部分女性妊娠前虽然甲状腺功能正常,但甲状腺储备下降,妊娠期无法提供足够的 TH 而在妊娠期首次诊断为甲减^[12]。目前普遍认为,妊娠期首诊 SCH 女性的 L-T4 替代治疗完全是为了满足妊娠需要,产后可以停药,但各指南意见稍有不同。2014 年欧洲甲状腺协会推荐妊娠期首次诊断 SCH 且促甲状腺激素(TSH) < 5 mIU/L、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阴性的女性产后停用 L-T4^[13]。2017 年美国甲状腺协会指南指出,部分妊娠期起始 L-T4 治疗的患者(尤其是剂量 ≤ 50 μg/d),产后可以停用 L-T4^[14]。2019 年中华医学会内分泌学分会指南建议妊娠期首诊 SCH 女性产后停用 L-T4^[15]。各指南均推荐产后 6 周重新评估母体甲状腺功能及甲状腺自身抗体,调整 L-T4 剂量。

4 甲减的产后管理研究进展

4.1 妊娠前甲减产后管理相关研究进展 2010 年一

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研项目(2015XMSB000316)。

△ 通信作者, E-mail: nickymycin@163.com。

项前瞻性研究发现,超过 50% 的妊娠前合并桥本甲状腺炎的患者产后所需 L-T4 剂量较妊娠前增加^[16]。ARGATSKA 等^[17]发现,38 例妊娠前有桥本甲状腺炎病史的女性产后恢复到妊娠前 L-T4 剂量,68.4% (26 例)在产后 4~5 月表现为甲状腺毒症或甲减。其中 15.4% (4 例)女性的 L-T4 剂量在产后 8~9 个月恢复到妊娠前水平,而 84.6% (22 例)女性产后 L-T4 剂量较妊娠前增加。

4.2 妊娠期甲减产后管理相关研究进展 一项为期 5 年的队列研究显示,65 例妊娠期首诊 SCH 女性中,75.4% 在产后 5 年内甲状腺功能恢复正常,而 24.6% TSH 仍持续大于 4.5 mU/L^[18]。NEELAVENI 等^[19]回顾了 467 例妊娠期首诊 SCH 并且在妊娠后停用 L-T4 女性的资料,发现 384 例(82.2%)女性产后 2 年。甲状腺功能正常,而其余 83 例患者仍表现为甲减,其中 22 例为 SCH,61 例为 OH。可以看出,绝大部分妊娠期首诊 SCH 女性产后甲状腺功能可恢复正常,但仍有部分女性产后发生持续性甲减。

4.3 产后甲减加重的原因 妊娠及分娩对自身免疫性甲状腺疾病有着深远的影响。随着妊娠期胎儿抗原的出现,母体内 CD4⁺ CD25⁺ 的调节性 T 细胞(Treg 细胞)增加^[20],会抑制包括细胞免疫及体液免疫在内的适应性免疫反应,而细胞免疫对 Treg 细胞的抑制作用更敏感,免疫反应由细胞免疫为主转为体液免疫为主,降低了细胞免疫过度活化导致的流产风险^[21],同时也抑制了细胞免疫介导的甲状腺组织被逐渐破坏。体内 TPOAb、甲状腺球蛋白抗体等甲状腺自身抗体滴度降低,桥本甲状腺炎缓解。产后母体内 Treg 细胞迅速减少,Treg 细胞功能紊乱,免疫抑制作用逐渐消失,抗体滴度恢复到妊娠前水平,甲状腺免疫功能异常显性化,出现暂时性免疫反弹,桥本甲状腺炎加重或复发^[22],进一步破坏甲状腺功能储备,导致产后 L-T4 剂量较妊娠前增加或妊娠期首诊 SCH 女性产后发生持续性甲减。

4.4 甲减产后管理的影响因素 现有研究提示,患病时间短、妊娠前 L-T4 剂量小、甲状腺体积小,即有甲状腺储备功能可能是甲减女性产后 L-T4 剂量较妊娠前增加的危险因素^[16]。而年龄偏大、TSH 大于 5 mU/L、甲状腺自身免疫阳性、甲状腺结节、甲状腺疾病家族史可能是妊娠期首诊 SCH 女性产后发生持续性甲减的危险因素^[19]。但目前研究有限,相关结论尚需更多研究证实。此外,研究表明,细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 基因^[23]、碘摄入过量^[24]、吸烟^[25]、维生素 D 缺乏^[26]等均可能是桥本甲状腺炎发病的危险因素,这些因素是否可能影响甲减女性产后的甲状腺功能,也值得深入探讨。

5 小 结

综上所述,甲减产后管理是甲减管理过程中不应忽视的一个环节。而目前国内外对产后替代治疗剂量较妊娠前增加的甲减女性及产后持续甲减的妊娠期首诊 SCH 女性的关注较少,关于女性产后甲状腺功能及 L-T4 生理替代剂量的影响因素的讨论更是十分有限。因此,未来有必要进一步探索甲减女性的产后替代治疗方案及其影响因素,为临床医生制订个体化的产后替代治疗方案提供参考依据,确保甲减女性产后甲状腺功能维持正常,为母乳喂养及婴儿正常生长发育打下坚实的基础。

参考文献

[1]

CASTILLO L M,VILAR S A,CANAVATE S C,et al. Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2017,17(1):438.

[2]

CHEN L M,DU W J,DAI J,et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy:a single-center cohort study of a Chinese population[J]. PLoS One,2014,9(10):e109364.

[3]

KOREVAAR T I,MUETZEL R,MEDICI M,et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood:a population-based prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2016,4(1):35-43.

[4]

HAPON M B,VARAS S M,GIMENEZ M S,et al. Reduction of mammary and liver lipogenesis and alteration of milk composition during lactation in rats by hypothyroidism[J]. Thyroid,2007,17(1):11-18.

[5]

CAPUCO A V,CONNOR E E,WOOD D L. Regulation of mammary gland sensitivity to thyroid hormones during the transition from pregnancy to lactation[J]. Exp Biol Med,2008,233(10):1309-1314.

[6]

CAMPO V R F,PERSIA F A,HAPON M B,et al. Hypothyroidism decreases JAK/STAT signaling pathway in lactating rat mammary gland[J]. Mol Cell Endocrinol,2017,450:14-23.

[7]

CHAKER L,BIANCO A C,JONKLAAS J,et al. Hypothyroidism[J]. Lancet,2017,390(10101):1550-1562.

[8]

VAN WASSENAER A G,STULP M R,VALIANPOUR F,et al. The quantity of thyroid hormone in human milk is too low to influence plasma thyroid hormone levels in the very preterm infant[J]. Clin Endocrinol,2002,56(5):621-627.

[9]

DUNTAS L H,JONKLAAS J. Levothyroxine dose adjustment to optimise therapy throughout a patient's lifetime[J]. Adv Ther,2019,36(Suppl 2):S30-S46.

[10]

MOLETI M,TRIMARCHI F,VERMIGLIO F. Thyroid physiology in pregnancy[J]. Endocr Pract,2014,20(6):589-596.

- [11] SHAN Z, TENG W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy[J]. *Endocrine*, 2019, 66(1): 35-42.
- [12] HAMMOND K R, CATALDO N A, HUBBARD J A, et al. Gestational hypothyroidism: development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(6): 1532-1536.
- [13] LAZARUS J, BROWN R S, DAUMERIE C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children[J]. *Eur Thyroid J*, 2014, 3(2): 76-94.
- [14] 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.
- [15] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会, 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(第 2 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8): 636-665.
- [16] GALOFRÉ J C, HABER R S, MITCHELL A A, et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2010, 20(8): 901-908.
- [17] ARGATSKA A, NONCHEV B, ORBETZOVA M, et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with autoimmune thyroiditis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(5): 379-382.
- [18] SHIELDS B M, KNIGHT B A, HILL A V, et al. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 1941-1945.
- [19] NEELAVENI K, KUMAR K, SAHAY R, et al. Postpartum follow-up in women diagnosed with subclinical hypothyroidism during pregnancy[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(5): 699-702.
- [20] MCGOVERN N, SHIN A, LOW G, et al. Human fetal dendritic cells promote prenatal T-cell immune suppression through arginase-2[J]. *Nature*, 2017, 546(7660): 662-666.
- [21] LA ROCCA C, CARBONE F, LONGOBARDI S, et al. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A): 41-48.
- [22] PICCINNI M P, LOMBARDELLI L, LOGIODICE F, et al. How pregnancy can affect autoimmune diseases progression[J]. *Clin Mol Allergy*, 2016, 14: 11.
- [23] FATHIMA N, NARNE P, ISHAQ M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease[J]. *Endocrine*, 2019, 64(3): 591-604.
- [24] JEON M J, KIM W G, KWON H, et al. Excessive iodine intake and thyrotropin reference interval: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Thyroid*, 2017, 27(7): 967-972.
- [25] PARK S, KIM W G, JEON M J, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels and smoking status: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV[J]. *Clin Endocrinol*, 2018, 88(6): 969-976.
- [26] MANSOURNIA N, MANSOURNIA M A, SAEEDI S, et al. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(5): 473-476.

(收稿日期: 2019-12-30 修回日期: 2020-03-19)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 14. 051

髓过氧化物酶与动脉粥样硬化的关系及在脑卒中应用的研究进展^{*}

毕玉华, 鞠卫萍, 迟晓妮, 张道强 综述, 詹 霞[△]审校
山东省威海市中心医院神经内科, 山东威海 264400

关键词: 髓过氧化物酶; 动脉粥样硬化; 脑卒中

中图分类号: R743. 1; R743. 3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)14-2096-05

髓过氧化物酶(MPO)是血红素过氧化物酶超家族的一员, 主要存在于髓系细胞嗜苯胺蓝颗粒中, 是反映中性粒细胞和巨噬细胞活化的特异性指标。MPO已被证明与多种人类疾病相关^[1], 本综述重点

阐述了 MPO 与动脉粥样硬化的关系及在脑卒中应用的研究进展。

1 MPO 的结构、活性及基因表达

MPO 是一种同源二聚体蛋白质, 相对分子质量

^{*} 基金项目: 山东省威海市自体免疫重点实验室项目(2017GGH11)。

[△] 通信作者, E-mail: wdzhx686@sina. com。