

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.13.016

左旋甲状腺素(L-T4)治疗亚临床甲减的临床疗效研究

王海涛

广州市妇女儿童医疗中心产科,广东广州 510623

摘要:目的 研究左甲状腺素(L-T4)治疗亚临床甲减的临床疗效,并探讨在 L-T4 治疗期间达到期望的促甲状腺激素(TSH)水平所需的时间长度对妊娠结局的影响。**方法** 纳入了 2016—2019 年该院妇产科就诊的 457 例经甲状腺功能筛查初步确诊的亚临床甲状腺功能减退症(SCH)妊娠期女性,分为治疗组(184 例)和对照组(273 例)。在治疗组中分析达到目标 TSH 水平所需的时间长度。基于达到目标 TSH 水平所需的时间(≤ 4 周和 > 4 周)将治疗组进一步分为两个亚组,比较各亚组的妊娠结局。**结果** 对照组并发症的总体风险明显高于治疗组($P < 0.05$)。L-T4 治疗后,治疗持续时间 ≤ 4 周的患者胎膜过早破(PROM)、妊娠期糖尿病、巨大儿发生率明显低于治疗持续时间 > 4 周患者($P < 0.05$)。**结论** L-T4 治疗可以明显降低 SCH 妊娠期女性不良妊娠结局的风险。达到目标 TSH 水平所需的治疗持续时间越短,并发症发生率越低。

关键词:亚临床甲减; 左甲状腺素; 妊娠结局

中图法分类号:R581.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)13-1886-04

Study on the clinical efficacy of levothyroxine (L-T4) in the treatment of subclinical hypothyroidism

WANG Haitao

Department of Obstetrics, Guangzhou Women and Children Medical Center,

Guangzhou, Guangdong 510623, China

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of levothyroxine (L-T4) in the treatment of subclinical hypothyroidism and to explore the effect of the length of time required to achieve the desired level of thyroid-stimulating hormone (TSH) during L-T4 treatment on pregnancy outcomes. **Methods** A total of 457 patients with subclinical hypothyroidism (SCH) who were initially diagnosed by thyroid function screening from January 2016 to December 2019 in the Department of Obstetrics and Gynecology were enrolled in the study, and were divided into treatment group (184 cases) and control group (273 cases). One variable was analyzed in the treatment group: the length of time required to reach the target TSH level. Based on the time required to reach the target TSH level (≤ 4 weeks and > 4 weeks), the treatment group was further divided into two subgroups, and the pregnancy outcomes of each subgroup was compared. **Results** The overall risk of complications in the control group was significantly higher than that in the treatment group ($P < 0.05$). After L-T4 treatment, the incidence rates of premature rupture of membranes (PROM), gestational diabetes, and macrosomia in patients with a treatment duration ≤ 4 weeks were significantly lower than those in patients with a treatment duration > 4 weeks ($P < 0.05$). **Conclusion** L-T4 treatment can significantly reduce the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with SCH. The shorter the duration of treatment required to reach the target TSH level, the lower the incidence of complications.

Key words: subclinical hypothyroidism; left thyroxine; pregnancy outcomes

亚临床甲状腺功能减退症(SCH)对妊娠结局的影响及 SCH 妊娠期女性是否应予以相关治疗仍然存在争议。由中国内分泌学会和中国围产期医学学会共同发布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊断与治疗指

南》指出:妊娠期 SCH 增加了不良妊娠结局及脑损伤的风险,但由于缺乏科学依据,本指南既不反对,也不推荐对甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)检测结果阴性的妊娠期女性采用 L-T4 治疗方案。有研究发现,

作者简介:王海涛,男,副主任医师,主要从事高危妊娠相关研究。

本文引用格式:王海涛.左旋甲状腺素(L-T4)治疗亚临床甲减的临床疗效研究[J].检验医学与临床,2021,18(13):1886-1889.

早期左甲状腺素(L-T4)替代疗法可以预防 SCH 进展到临床甲状腺功能减退症(简称甲减),并可显著改善患者症状^[1]。本研究旨在通过分析 L-T4 替代治疗对 TPOAb 阴性 SCH 妊娠期女性妊娠结局的影响,为临床治疗提供证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2016—2019 年在本院妇产科分娩的妊娠期女性。研究方案经本院医学伦理委员会批准,所有参与者签署书面知情同意书。纳入标准:(1)妊娠期 SCH,2.5 μIU/mL≤促甲状腺激素(TSH)<10.0 μIU/mL,血清甲状腺素(T4)正常,TPOAb 阴性的患者;(2)单胎妊娠;(3)资料完整,且自愿接受妊娠中期及晚期持续的甲状腺功能监测。排除标准:(1)确诊为甲减或伴有既往甲状腺疾病史;(2)自身免疫性疾病;(3)心、肝、肾疾病;(4)胰腺疾病。筛选、诊断和确认符合入选标准的合格受试者总数为 457 例,分为治疗组(184 例)和对照组(273 例)。两组首次产检时的年龄、体质量指数(BMI)、基线 TSH 水平和诊断时孕周等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 治疗方法 本研究采用的治疗方案是基于《中国妊娠和产后甲状腺疾病诊断与治疗指南(2012 年)》的建议:妊娠期的 SCH 治疗和监测频率与任何其他临床甲减相同,其中基于 TSH 水平升高确定初始剂量的 L-T4,并且可以根据 TSH 治疗来调整 L-T4 的剂量目标。受试对象口服 L-T4 治疗(Euthyrox, Merck Pharmaceuticals,50 微克/片)。初始剂量视妊娠期女性妊娠周期及 TSH 水平控制情况为 25~50 μg,晨间或空腹口服 1 片/次,间隔 14 d 复查 TSH、游离甲状腺素 T4(FT4)及游离三碘甲状腺原

氨酸(FT3)水平,并依据 TSH、FT4、FT3 水平与孕周变化调整左甲状腺素钠片剂量,每次调整量为 25~50 μg,待 TSH 指标水平恢复正常后每隔 4 周监测 TSH、FT4、FT3,用药直至完成分娩。治疗目标浓度设定为血清 TSH 水平低于怀孕期间具体参考值的上限(第 97.5 百分位数)。对照组每 2~4 周监测一次 TSH、FT4、FT3 水平。

1.3 评价指标 比较患者的不良妊娠结局包括胎膜早破(PROM)、巨大儿、妊娠期糖尿病(GDM),妊娠高血压疾病(PIH)、产后出血、早产、羊水过多、胎儿窘迫和低出生体质量儿(LBW)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计分析数据。计数资料以频数或百分比表示,并使用 χ^2 检验进行组内比较。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,并使用 t 检验进行组内比较。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠结局比较 对照组不良妊娠结局的总体风险明显高于治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 GDM 和巨大儿发生率明显高于治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组 PROM、PIH、早产、羊水过多、产后出血、胎儿窘迫和 LBW 发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 研究组达到目标血清 TSH 水平所需的治疗时间与妊娠结局的关系 根据达到目标 TSH 水平所需的治疗持续时间,治疗组分为两个亚组(≤ 4 周组和 > 4 周组)。使用 χ^2 检验分析两个亚组之间妊娠结局的差异,结果显示,治疗持续时间 ≤ 4 周组与治疗持续时间 > 4 周组相比,PROM、GDM、巨大儿的发生率明显降低($P<0.05$)。见表 3。

表 1 一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	诊断时孕周(周)	基准 TSH(μIU/mL)	首次产检时 BMI(kg/m ²)
治疗组	184	29.31±3.36	10.96±8.02	5.09±1.58	24.67±3.96
对照组	273	28.88±3.53	10.21±9.27	4.92±1.64	24.23±3.61

表 2 妊娠结局比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	PROM	GDM	巨大儿	PIH	早产	羊水过少	产后出血	胎儿窘迫	LBW	总计
治疗组	184	28(15.2)	24(13.0)	14(7.6)	11(6.0)	6(3.3)	9(4.9)	7(3.8)	51(27.7)	6(3.3)	105(57.1)
对照组	273	57(20.9)	69(25.3)	64(23.4)	21(7.7)	11(4.0)	9(3.3)	9(3.3)	97(35.5)	7(2.6)	252(92.3)
<i>P</i>		0.127	0.001	<0.001	0.481	0.670	0.390	0.772	0.080	0.660	<0.001
χ^2		2.327	10.145	19.470	0.496	0.181	6.739	0.084	3.065	0.193	66.204

表 3 达到目标 TSH 所需时间与妊娠结局的关系[n(%)]

组别	n	PROM	GDM	巨大儿	PIH	早产	羊水过少	产后出血	胎儿窘迫	LBW
≤4 周组	71	4(5.63)	3(4.22)	1(1.40)	3(4.22)	0(0.00)	3(4.93)	0(0.00)	20(28.16)	0(0.00)
>4 周组	113	24(21.2)	21(18.58)	13(11.50)	8(7.07)	6(5.30)	6(5.31)	7(6.19)	31(27.43)	6(5.30)
P		0.008	0.010	0.026	0.634	0.122	1.000	0.081	0.522	0.122
χ ²		8.230	7.541	6.322	0.632	3.897	0.110	4.572	0.012	3.897

3 讨 论

TPOAb 是自身免疫性甲状腺疾病的血清学标志,妊娠期 TPOAb 阳性与妊娠期女性不良妊娠结局密切相关。因此,TPOAb 与不良妊娠结局相关。TPOAb 阴性 SCH 对妊娠结局和治疗必要性的影响在国内外仍有争议。笔者希望通过前瞻性队列研究来研究该问题。治疗组为在孕早期甲状腺功能筛选期间确诊的 TPOAb 阴性的 SCH 妊娠期女性。本研究分析了 L-T4 治疗达到期望 TSH 水平所需的治疗持续时间与不良妊娠结局的关系。有研究发现,与 SCH 相关的不良妊娠结局包括 PIH、先兆子痫、早产、LBW、胎盘早剥和产后出血^[2]。另一项研究报告认为,SCH 妊娠期女性 GDM 发病率可达 47%,接受治疗的 SCH 妊娠期女性不良妊娠结局的风险是未经治疗妊娠期女性的 2~3 倍^[3]。妊娠期女性胎儿甲状腺激素转运减少,可导致胎儿脑发育受损^[4]。蒋莉莉^[5]研究报告了得到类似结论:妊娠期 SCH 的孕产妇和胎儿结局与健康妊娠期女性相比无差异。本研究分析不良妊娠结局的指标主要依据以往的研究结果。根据国内外指南,本研究选择 L-T4 作为妊娠期女性甲状腺激素替代治疗的首选,因为甲状腺激素的主要作用是增加代谢活性,从而促进生长发育;胎儿发育尤其是大脑发育取决于妊娠期女性的 T4 水平,而不是 T3 水平^[6-7]。

本研究结果显示,未经治疗的 SCH 妊娠期女性不良妊娠结局的总体风险明显高于经 L-T4 治疗的妊娠期女性。此外,治疗组与对照组之间 PROM、PIH、早产、羊水过少、产后出血、胎儿窘迫和 LBW 风险差异不显著。这些与 MARAKA 等^[8]的研究结果一致。胎儿甲状腺从妊娠 12 周开始分泌甲状腺激素,下丘脑-垂体-甲状腺轴功能在妊娠 18~20 周建立,表明甲状腺功能的成熟度^[9]。因此,孕 20 周前胎儿脑发育所需的甲状腺激素主要来自母亲的甲状腺。从妊娠第 12 周开始与甲状腺激素密切相关的为重要脑发育事件,如神经元增殖和大脑迁移^[10]。JAVED 等^[11]回顾性分析了 114 例妊娠期女性甲减患者的妊娠结局,其中 52 例为临床甲减,62 例为 SCH。他们发现,在没有接受足够的 L-T4 治疗的甲减妊娠期女性中,60.0%的临床甲减患者流产,20.0%存在有早产,

71.4%和 7.2%的 SCH 患者存在流产和早产的情况。然而,他们发现,在接受 L-T4 成功治疗的甲减妊娠期女性中,100.0%的临床甲减患者和 90.5%的 SCH 患者均足月分娩,流产率为 0.0%。他们的结论是,决定甲减对怀孕影响的关键因素与临床或亚临床型无关,而与是否接受及时和充分的治疗方法有关。因此,妊娠期的甲减情况需要定期监测。应根据监测结果及时调整替代治疗,并通过及时有效的治疗可以预防不良妊娠结局。在妊娠第 8 周前诊断的 SCH 可能导致后代的神心理和运动功能缺陷,但及时的 L-T4 治疗可将后代的智力水平恢复到与正常妊娠后代相当的水平,且研究者认为在妊娠 12 周之前应该开始治疗甲减^[12]。此外,研究者表示即使在怀孕期间甲减是轻度或无症状的,胎儿脑发育仍可能受损^[13]。临床研究表明,甲状腺激素(或外源性 L-T4)的需求在妊娠前 4~6 周开始逐渐增加,妊娠 16~20 周逐渐升高,最终达到稳定状态等^[14-16]。

通过研究治疗组达到目标 TSH 水平所需治疗持续时间对妊娠结局的影响发现,治疗持续时间≤4 周患者的 PROM、GDM、巨大儿的发生率明显低于治疗持续时间为>4 周的患者。这些结果表明,治疗后达到目标血清 TSH 水平所需的时间越短,不良妊娠结局发生的概率越小。特别是在 4 周内达到目标水平的患者中,治疗有效降低不良妊娠结局的发生率。

本研究结果表明,对 SCH 妊娠期女性采用 L-T4 替代治疗进行治疗是必要的,治疗应及时,并应尽快达到治疗目标,以有效降低不良妊娠结局的发生率。然而,这项研究受到小样本的限制,结论还需在大规模前瞻性随机对照研究中进行确认。此外,本研究中纳入的受试者在怀孕前没有进行甲状腺功能评估,因此无法评估 SCH 疾病持续时间对妊娠结局和药物疗效的影响。

参考文献

[1] 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 Thy J, 2014, 3(2): 76-94.
[2] 李春仙, 陈敏, 李美红, 等. 妊娠妇女亚临床甲状腺功能减

退症对妊娠结局的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11):937-940.

[3] GARIN M C, ARNOLD A M, LEE J S, et al. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4):1220-1226.

[4] PAPALEONTIOU M, CAPPOLA A R. Thyroid-stimulating hormone in the evaluation of subclinical hypothyroidism[J]. JAMA, 2016, 316(15):1592-1593.

[5] 蒋莉莉. 妊娠期甲状腺功能筛查及亚临床甲状腺功能减退替代治疗安全性分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(9):2224-2225.

[6] VELKENIERS B, VAN MEERHAEGHE A, POPPE K, et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. Human Reproduction update, 2013, 19(3):251-258.

[7] CASEY B M, THOM E A, PEACEMAN A M, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. New Engl J Med, 2017, 376(9):815-825.

[8] MARAKA S, SINGH OSPINA N M, O'KEEFFE D T, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism [J]. Thyroid, 2016, 26(7):980-986.

[9] HERSHMAN J M. Levothyroxine Therapy of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy does not improve cognitive function in the offspring[J]. Clin-Thyroidol, 2017, 29(4):132-135.

[10] 翟华丽, 沈建军, 杨瑞利, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症与妊娠结局的相关性[J]. 海南医学, 2016, 27(7):1065-1067.

[11] JAVED Z, SATHYAPALAN T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2016, 7(1):12-23.

[12] 于晓会, 王薇薇, 滕卫平, 等. 左旋甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲减妇女对后代神经智力发育影响的前瞻性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(11):921-925.

[13] 刘文静, 吕焱. 左旋甲状腺素片治疗对妊娠合并亚临床甲状腺功能减退孕妇妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(17):3506-3508.

[14] NAZARPOUR S, TEHRANI F R, SIMBAR M, et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(2):253-265.

[15] CASEY B. 65: Thyroid peroxidase antibodies in women with subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia [J]. Am J Obstetr Gynecol, 2017, 216(1):S47.

[16] YU X, CHEN Y, SHAN Z, et al. The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroid women with levothyroxine treatment during pregnancy[J]. Endocrine, 2013, 44(3):710-715.

[17] 陈宏, 方庆全, 陈丰庆, 等. 早孕妇女亚临床甲状腺功能减退症治疗必要性的探讨[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2):172-175.

[18] CHAN S, BOELAERT K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy[J]. Clin Endocrinol, 2015, 82(3):313-326.

(收稿日期:2020-10-23 修回日期:2021-04-11)

(上接第 1885 页)

[6] 张薇, 车玉传. 雅培 ARCHITECT i2000SR 在梅毒实验室诊断中的临床应用和评价[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(24):3721-3725.

[7] 王欣俞, 赵晋文, 丁晓娜, 等. 梅毒螺旋体、心磷脂 IgG 抗体检测在梅毒诊断中的应用分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(15):2123-2126.

[8] TAO C, HAO X, XU W, et al. Evaluation of the Elecsys syphilis immunoassay for routine screening of serum samples in China[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):9559.

[9] ZAMMARCI L, BORCHI B, CHIAPPINI E, et al. Syphilis in pregnancy in Tuscany, description of a case series from a global health perspective[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(12):2601-2605.

[10] LUU M, HAM C, KAMB M L, et al. Syphilis testing in antenatal care: policies and practices among laboratories in the Americas [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 130(Suppl 1):S37-S42.

[11] 童明宏, 吴晓辉, 王振华, 等. 化学发光微粒免疫分析法检测抗 TP 抗体的性能评价和应用[J]. 检验医学, 2020, 35(2):137-141.

[12] 蔡徐山, 齐结华, 陈宇, 等. 化学发光免疫分析法检测孕妇抗 TP 抗体阳性判断值探讨[J]. 检验医学, 2015, 30(12):1190-1192.

[13] 曾健, 顾进. 两种 CLIA 系统检测梅毒抗体的一致性及其临界值设置[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(12):1258-1260.

(收稿日期:2020-09-16 修回日期:2021-02-09)