

# 增加左旋甲状腺素剂量对早期妊娠甲减控制不佳女性妊娠结局的影响

宁宁<sup>1</sup>, 尉春艳<sup>2</sup>, 陈庆<sup>2</sup>, 郑向红<sup>1</sup>, 曹世光<sup>1</sup>, 封娟毅<sup>1</sup>, 张杰<sup>1</sup>, 王社教<sup>1</sup>

1. 西安交通大学第二附属医院核医学科, 陕西 西安 710004;

2. 西安交通大学第二附属医院妇产科, 陕西 西安 710004

**摘要:** **目的** 评估增加左旋甲状腺素(LT4)的剂量是否能降低促甲状腺素(TSH)高于早期妊娠推荐水平者的妊娠相关风险。**方法** 选择2013年1月至2016年5月妊娠合并甲状腺功能减退(甲减)口服LT4治疗,且在妊娠早期初次检测TSH未达标的患者。研究对象分为两组:A组为LT4剂量在检测TSH后1周内增加,B组为LT4剂量保持稳定不变,比较两组妊娠不良事件的发生率。**结果** 根据纳入排除标准,共收集79例患者,包括A组54例和B组25例妊娠期女性,两组临床一般资料比较无统计学差异( $P$ 均 $>0.05$ )。A组TSH检测和LT4剂量增加之间的时间间隔为 $(4.2 \pm 2.4)$ d。两组早产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、先兆子痫或子痫、胎膜早破、胎盘早剥、低出生体重儿的发生率比较无统计学差异( $P$ 均 $>0.05$ )。同时发现A组流产率有较B组下降的趋势,但经校正 $\chi^2$ 检验,差异尚无统计学意义( $P=0.06$ )。两组均无先兆子痫、子痫或宫内发育迟缓以及新生儿死亡事件发生。**结论** 对于妊娠早期甲减控制不佳的女性,及时增加口服LT4的剂量或有望减少流产发生的风险,能否达到有统计学意义的下降,尚需进一步扩大样本量进行探讨。

**关键词:** 妊娠; 甲状腺功能减退症; 左旋甲状腺素; 剂量; 促甲状腺激素; 流产

**中图分类号:** R 714.256 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)10-1387-03

原发性甲状腺功能减退症(甲减)影响约3%~10%的妇女<sup>[1-2]</sup>,约有1%~2%的孕妇在妊娠期间接受左旋甲状腺素(levothyroxine, LT4)治疗<sup>[3]</sup>。为了应对妊娠期间代谢增加的需求,孕妇对甲状腺激素的需要量可增加约50%<sup>[4-5]</sup>,这些生理变化可能导致孕前使用甲状腺激素替代治疗甲状腺功能维持正常的女性在妊娠期甲减控制不佳。目前普遍认为2.5 mIU/L可作为妊娠早期促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)正常参考值的上限<sup>[6]</sup>。妊娠期甲减的推荐治疗是口服LT4,目标是使母体血清TSH水平达标<sup>[6]</sup>。妊娠期间甲减将增加母体和胎儿并发症的风险,并且也与临床中的不良事件相关<sup>[7-8]</sup>。既往研究表明,约有高达68%的LT4治疗甲减的孕妇在其初次产检中发现TSH水平升高<sup>[9-10]</sup>。最近一项大规模临床研究发现,大多数LT4治疗的女性在妊娠早期其TSH水平高于推荐的目标值,并明显增加流产的风险<sup>[11]</sup>。因此有学者提出,将妊娠期LT4剂量增加30%可改善妊娠早期甲状腺功能<sup>[12]</sup>。本研究的目的是评估增加LT4剂量对LT4治疗的妊娠期甲减控制不佳的女性(妊娠早期TSH  $\geq$

2.5 mIU/L)在应对不良风险方面的有效性。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入标准** 回顾性纳入2013年1月1日至2016年5月31日在西安交通大学第二附属医院核医学甲状腺专科门诊就诊的原发性甲减妊娠期女性,均在妊娠期接受LT4治疗,且妊娠早期即(0~12周)的初次检测TSH $>2.5$  mIU/L。本研究由西安交通大学第二附属医院伦理审查委员会批准。

**1.2 排除标准** 排除多胎妊娠、游离甲状腺素(FT4) $<12$  pmol/L、妊娠期未按医嘱规律治疗者、既往甲亢史、甲状腺手术史、继发性甲减者及甲状腺肿瘤、心血管疾病、糖尿病、肾脏疾病等慢性疾病史。

**1.3 分组** 纳入患者分为两组:LT4剂量增加组(在TSH检测后1周内增加LT4剂量)和LT4剂量稳定组。对满足纳入排除标准的患者进行随访,直到出现妊娠终止或分娩后出院。

**1.4 研究措施和评估** 收集一般资料如年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、伴有的甲状腺疾病类型(如桥本氏甲状腺炎、甲状腺结节)、既往流产以及早产的个人病史的信息,记录抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroperoxidase antibody, TPOAb)是否阳性,妊娠早期初次TSH和FT4水平。在随访期间,记录有关流

产、死胎、早产(37 周前)、胎盘早剥、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、先兆子痫、子痫、胎膜早破和宫内发育迟缓。记录新生儿出生体重、是否入住新生儿监护病房、是否新生儿死亡。

1.5 实验室检查 上午 8:00~10:00 取空腹肘静脉血标本,采用罗氏全自动电化学发光仪(Cobase 601 型)测定血清甲状腺激素水平和 TPOAb。妊娠早期正常参考值范围:TSH 0.1~2.5 mIU/L, FT4 12~22 pmol/L, TPOAb 0~34 IU/ml。

1.6 评价指标 流产(主要结果)、早产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、先兆子痫或子痫、胎膜早破、胎盘早剥、宫内发育迟缓、低出生体重儿(<2 500 g)、新生儿监护病房住院、新生儿死亡(仅限于分娩后直到母亲出院)。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。分类变量比较采用 $\chi^2$ 检验、校正 $\chi^2$ 检验或确切概率法;连续变量比较采用成组  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 依据纳入排除标准,共收集 79 例妊娠合并甲减女性,妊娠早期 TSH 均  $> 2.5$  mIU/L。依据妊娠早期 LT4 是否增加分为剂量增加组(A 组,  $n = 54$ )和剂量稳定组(B 组,  $n = 25$ ),其中 A 组 TSH 检测和 LT4 剂量增加之间的时间间隔为  $(4.2 \pm 2.4)$  d。A 组的初始 LT4 剂量为  $(88.2 \pm 43.8)$   $\mu\text{g}/\text{d}$ ,妊娠早期平均增加  $(29.5 \pm 12.4)\%$ ,B 组的 LT4 剂量为  $(80.4 \pm 32.0)$   $\mu\text{g}/\text{d}$ 。两组一般资料的特征无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.2 妊娠结局的随访 两组早产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、先兆子痫或子痫、胎膜早破、胎盘早剥、低出生体重儿的发生率比较无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。无先兆子痫、子痫或宫内发育迟缓以及新生儿死亡事件发生。但发现 A 组流产率有较 B 组降低的趋势,但经校正 $\chi^2$ 检验,差异无统计学意义( $P = 0.06$ )。见表 2。

A 组 54 例患者中,在早期妊娠初次检测 TSH 后,及时增加 LT4 的剂量,除 1 例在妊娠 7 周时流产外,31 例在 2 周内复查 TSH 水平达标,其余 22 例在 4 周内复查达标。B 组 25 例患者中,除 4 例在妊娠早期流产外,4 例在 2~4 周复查 TSH 时于未增加 LT4 的情况下自然达标,其余 17 例在妊娠中期调整 LT4 剂量达到 TSH  $< 3.0$  mIU/L 的参考值范围。

表 1 两组妊娠合并甲减女性一般资料比较

项目	A 组( $n = 54$ )	B 组( $n = 25$ )	$P$ 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	29.0 $\pm$ 5.2	28.0 $\pm$ 5.5	0.44
体质指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	22.0 $\pm$ 3.8	23.0 $\pm$ 2.9	0.25
初次检测 TSH 时间(孕周, $\bar{x} \pm s$ )	7.1 $\pm$ 2.3	6.6 $\pm$ 2.8	0.40
TSH(mIU/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.3 $\pm$ 1.3	4.2 $\pm$ 1.1	0.74
TPOAb 阳性[例(%)]	43(80.0)	17(68.0)	0.26
流产史[例(%)]	13(24.0)	5(20.0)	0.69
早产史[例(%)]	2(3.7)	0	0.99
吸烟史[例(%)]	2(3.7)	1(4.0)	0.99
饮酒史[例(%)]	1(1.9)	0	0.99
桥本氏甲状腺炎[例(%)]	43(80.0)	22(88.0)	0.54
甲状腺结节[例(%)]	12(22.0)	7(28.0)	0.58

表 2 妊娠合并甲减孕妇和新生儿的结局比较 例(%)

项目	A 组( $n = 54$ )	B 组( $n = 25$ )	$P$ 值
流产	1(1.8)	4(16.0)	0.06
早产	2(3.7)	1(4.0)	0.99
妊娠期糖尿病	2(3.7)	1(4.0)	0.99
妊娠期高血压	3(5.6)	1(4.0)	0.99
先兆子痫或子痫	0	0	-
胎膜早破	2(3.7)	0	0.99
胎盘早剥	1(1.8)	0	0.99
宫内发育迟缓	0	0	-
新生儿监护病房住院	2(3.7)	1(4.0)	0.99
低出生体重儿	2(3.7)	1(4.0)	0.99
新生儿死亡	0	0	-

## 3 讨论

本研究纳入的 79 例接受 LT4 治疗的妊娠期女性在妊娠早期的甲减控制未到孕期参考值范围。本研究发现增加 LT4 的剂量有降低流产风险的趋势,而对其他重要的妊娠不良结局无明显影响。这提示,一旦怀孕第一孕期的关键阶段已经完成,与甲减相关的问题将变得可控。既往研究证实,LT4 需求在妊娠 16 周时已达到高峰<sup>[3]</sup>,提示稳定服用 LT4 剂量的患者在实现最终 TSH 正常化方面与 LT4 剂量增加患者的晚期妊娠并发症类似。

最近的一项基于大规模人群的研究显示,在 1 013 名 LT4 治疗的妊娠期女性中,有 63% 的女性在早期妊娠阶段其 TSH 水平高于 2.5 mIU/L 的目标值<sup>[11]</sup>。经过对怀孕年龄、慢性疾病、社会经济等因素进行校正后发现,早期妊娠 TSH  $> 2.5$  mIU/L 的女性其流产的风险较 TSH 达标的女性显著增加,且当 TSH  $> 10$  mIU/L 时其风险更高。Abalovich 等<sup>[13]</sup>也发现,当 LT4 剂量不足时,约有 60% 临床甲减患者和 71.4% 亚临床甲减患者可出现流产,而当 LT4 剂量充足时,100% 临床甲减患者和 90.5% 亚临床甲减的患者可足月分娩。Hallgren 等<sup>[14]</sup>的研究表明,与 TSH 值达标的孕妇相比,TSH 值高于 4.0 mIU/L 的孕妇的流产比例显著增大。这些研究表明,充足的甲状腺激

素对于胎盘滋养细胞维持正常功能是非常重要的<sup>[5]</sup>。因此,在妊娠早期 LT4 剂量增加不足、甲减控制不佳可能导致流产的发生。

本研究提示对接受 LT4 治疗的妊娠期甲减女性进行严格和早期随访的必要性,在患者孕期密切进行治疗监测以便为增加 LT4 剂量提供参考。在临床指导中,可对运用 LT4 治疗并有怀孕意向的甲减患者,在月经周期推迟或自测尿妊娠试纸阳性的情况下,及时复测甲状腺激素水平,临床确认怀孕者可适当增加 LT4 的剂量约 25% ~ 30%,并及时告知其家属以便增加依从性。然而,Verga 等<sup>[15]</sup>的研究发现,LT4 剂量的增加需要从 45% 增长到约 70%。因此,为了保证妊娠早期 TSH 及时达标,需要在甲减患者的备孕期即调整好 LT4 的剂量<sup>[16]</sup>。

由于本文采用的是回顾性研究,患者不能达到随机化;还可能存在选择偏倚,因为医生对妊娠并发症较高的患者可能会更积极的进行治疗和监测。其次,部分不良妊娠结局是罕见的,由于我们的样本量有限,可能并未能反映组间的差异。

最后,本研究虽显示增加 LT4 剂量有改善妊娠早期甲减控制不佳相关流产风险的趋势;但差异尚无统计意义,该结果尚需今后更大样本量的临床研究进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160 (4): 526 - 534.
- [2] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 43 (1): 55 - 68.
- [3] Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351 (3): 241 - 249.
- [4] Cassar NJ, Grima AP, Ellul GJ, et al. Screening for thyroid disease in pregnancy: a review [J]. *Minerva Ginecol*, 2013, 65 (4): 471 - 484.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Lazarus JH, Kaklamanou M. Significance of low thyroid-stimulating hormone in pregnancy [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14 (5): 389 - 392.
- [8] 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.
- [9] Vadiveloo T, Mires GJ, Donnan PT, et al. Thyroid testing in pregnant women with thyroid dysfunction in Tayside, Scotland; the thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS) [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78 (3): 466 - 471.
- [10] Carty DM, Doogan F, Welsh P, et al. Thyroid stimulating hormone (TSH)  $\geq 2.5$  mU/l in early pregnancy: Prevalence and subsequent outcomes [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 210: 366 - 369.
- [11] Taylor PN, Minassian C, Rehman A, et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (10): 3895 - 3902.
- [12] Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (The THERAPY) trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (7): 3234 - 3241.
- [13] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy [J]. *Thyroid*, 2002, 12 (1): 63 - 68.
- [14] Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, et al. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy [J]. *Thyroid*, 2009, 19 (4): 391 - 394.
- [15] Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, et al. Adjustment of L-T 4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism [J]. *Clin Endocrinol*, 2009 (5): 798 - 802.
- [16] Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2010, 20 (10): 1175 - 1178.

收稿日期: 2017-03-15 修回日期: 2017-04-14 编辑: 王宇