

Effect of Intervention Therapy on the Pregnancy Outcome of Pregnant Women with Subclinical Hypothyroidism

Zhoucheng Li, Fei Peng, Yuanchu Xiang, Yanchun Huang, Yuping Liu, Mingzhu Fei, Hui Yao

The Second Affiliated Hospital of Shaoyang College, Shaoyang Hunan
Email: lizhoucheng2000@163.com

Received: Aug. 3rd, 2020; accepted: Aug. 20th, 2020; published: Aug. 27th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the effect intervention therapy on pregnancy outcome pregnant women with subclinical hypothyroidism and relevance to the state of thyroid TPOAb. **Methods:** Pregnant women who were enrolled in the department of obstetrics and gynecology of the Second Affiliated Hospital of Shaoyang University from October 2017 to October 2019 were selected for regular physical examination. According to the thyroid function test, 124 women with SCH and 600 cases without disease were chosen. SCH cases were randomly divided into the treated group and the observation group. The prevalence of these two groups and the control group was compared. The SCH group was further divided into the TPOAb positive and negative groups. Then respectively the prevalence of the treated group, the untreated group and the control group was compared as well. The comparison of rate was determined by χ^2 test. And differences were considered significant when $P < 0.05$. **Results:** By the end of the study, 1762 pregnant women were screened for thyroid function. There were 124 (7.04%) women with SCH, TPOAb positive 49 cases (39.52%), 75 cases (60.48%) of negative. The prevalence of the SCH untreated group was higher than the control group ($P < 0.05$), and the treated group got a similar prognosis ($P > 0.05$). In the TPOAb positive group, treated patients have lower prevalence than the untreated ones ($P < 0.05$). In the TPOAb negative group, treated patients have lower prevalence than the untreated ones, but there was no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion:** Patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy can significantly reduce the incidence of adverse pregnancy after treatment, especially the ones merging TPOAb positive.

Keywords

Pregnancy, Subclinical Hypothyroidism, Adverse Pregnancy Outcomes, Intervention Treatment

干预治疗对妊娠期亚临床甲减妊娠结局的影响

李洲成, 彭菲, 向元楚, 黄艳春, 刘玉平, 费明珠, 姚辉

邵阳学院附属第二医院, 湖南 邵阳

摘要

目的: 研究干预治疗对妊娠期亚临床甲减妊娠结局的影响, 探讨与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的相关性。**方法:** 选择2017年10月至2019年10月, 就诊邵阳学院附属第二医院产科门诊, 建档并定期产检的孕妇, 根据甲状腺功能检测结果选取124例亚临床甲减(SCH)患者和600例对照组, 将SCH患者随机分为治疗组和观察组后对比两组不良妊娠患病率的差异及其分别与对照组的差异是否存在统计学意义。同时将SCH组分为TPOAb阳性组和阴性组, 分别将两组中治疗和观察的患者不良妊娠患病率及其与对照组的患病率进行对比, 分析是否存在统计学差异。采用卡方检验进行率的比较, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。**结果:** 共1762例孕妇接受甲状腺功能检测, 124例(7.04%)存在SCH, 其中TPOAb阳性49例(39.52%), 阴性75例(60.48%)。未治疗的SCH患者不良妊娠率远高于对照组($P < 0.05$), 但经过治疗可获得与对照组相似的预后($P > 0.05$); SCH患者合并TPOAb阳性经治疗, 患病率低于未治疗者, 差异存在统计学意义($P < 0.05$); 合并TPOAb阴性者经治疗后不良妊娠的患病率低于未治疗者, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 妊娠期亚临床甲减患者经左甲状腺素钠片治疗可明显减少不良妊娠发生的几率, 尤其是合并TPOAb阳性的患者。

关键词

妊娠, 亚临床甲状腺功能减退症, 不良妊娠结局, 干预治疗

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 甲状腺疾病发病率呈急剧上升及年轻化趋势。妊娠期甲状腺功能异常可增加孕妇发生流产、早产及娩出低出生体重儿风险, 同时还能导致胎儿神经发育迟缓, 并可增加孕妇产后远期发生甲状腺疾病、糖尿病的风险[1], 目前已成为国内外关注的热点。亚临床甲状腺功能减退(SCH)是妊娠期甲状腺功能异常中最常见的类型, 其是指孕妇的促甲状腺激素(TSH)水平高于妊娠期特异的参考值上限, 但血清游离甲状腺素(FT4)水平处于参考范围内[2]。大量临床研究表明, SCH与妊娠不良结局相关, 但目前国内外对于妊娠期SCH尤其是TPOAb阴性者的诊断、治疗尚未达成共识[3]。ATA指南推荐: 妊娠期SCH合并TPOAb阳性者予L-T4治疗, 阴性者既不推荐也不反对[4]。美国内分泌协会和欧洲甲状腺协会则推荐对所有的妊娠期SCH患者均予以L-T4治疗[5][6]。我国2012年发布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》中指出, 对于妊娠合并TPOAb(+)患者需定期监测甲状腺功能, 当出现甲功异常时才给予L-T4治疗[7]。本研究通过前瞻性随机对照研究, 探讨妊娠期SCH患者经左甲状腺素钠片治疗及TPOAb状态对妊娠结局的影响, 旨在为临床中妊娠期SCH的治疗提供参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

选择2017年10月~2019年10月期间, 早期B超证实为单活胎, 定期在邵阳学院附属第二医院产科

门诊进行产检的孕妇。同时满足以下条件：1) 无甲状腺疾病及自身免疫性疾病；2) 无甲状腺疾病家族史；3) 妊娠期间未接受过头颈部 X 线检查及大剂量放射治疗；4) 排除滋养细胞疾病和妊娠剧吐；5) 孕妇知情同意。最终筛选出 1762 例孕妇，其中 309 例存在甲状腺功能异常，124 例为 SCH。

结果判断 参照美国 ATA 指南标准，TSH 正常范围：孕早期 0.1~2.5 mIU/L，孕中期 0.2~3.0 mIU/L，孕晚期 0.3~3.0 mIU/L。本研究中 TPOAb ≥ 60 IU/mL 为阳性[4]。根据检测结果，TSH 及 FT4 均处于参考值范围内，判断为结果正常；TSH 高于参考值上限但低于 10 mIU/L，FT4 在正常范围内，为亚临床甲减。

2.2. 研究方法

对入选的孕妇进行甲状腺功能检测，测定甲状腺激素水平。根据结果，将筛查出的 124 名亚临床甲减患者进行随机分组治疗，并随机选取 600 例甲状腺功能正常的孕妇作为对照组。

观察患者是否出现妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、流产、早产、胎儿窘迫、新生儿异常等不良妊娠结局发生情况，并记录总发病数，对各组不良妊娠的患病率进行统计分析。

2.3. 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行卡方检验统计学分析， $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 治疗情况

本研究中，124 例(7.04%)孕妇合并亚临床甲减，其中 59 例(47.58%)予左甲状腺素钠片治疗。合并 TPOAb 阳性 49 例(39.52%)，其中 30 例(61.22%)接受治疗；阴性 75 例(60.48%)，其中 29 例(38.67%)接受 L-T4 治疗。见表 1。

Table 1. Treatment of 124 pregnant women with SCH and 600 normal cases
表 1. 124 例亚临床甲减及 600 例甲功正常孕妇的治疗情况[例]

分组	例数	L-T4 治疗	单纯随访
亚临床甲减(SCH)	124	59	65
合并 TPOAb 阳性	49	30	19
合并 TPOAb 阴性	75	29	46
对照组	600	0	600

3.2. 不良妊娠结局发生情况

33 例出现不良妊娠，总患病率为 26.61%，其中经干预治疗的 59 例孕妇中，10 例(16.95%)出现不良妊娠，未经治疗的 65 例患者中 23 例(35.38%)出现不良妊娠。合并 TPOAb 阳性的孕妇中经治疗者患病率为 4/30 (13.33%)，未经治疗者为 9/19 (47.37%)；合并 TPOAb 阴性患者中经治疗和未经治疗的不良妊娠发生率分别为 6/29 (20.69%)和 14/46 (30.43%)。600 例甲功正常的孕妇中 112 例(18.67%)出现不良妊娠。见表 2。

3.3. 妊娠期 SCH 治疗与否的预后对比

妊娠期 SCH 未经治疗的孕妇不良妊娠率高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，经治疗后差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并 TPOAb 阳性的患者未经治疗组，其不良妊娠率远高于治疗组和对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，治疗组和对照组的不良妊娠率无统计学差异($P > 0.05$)。TPOAb 阴性的患者

无论是否经干预治疗, 其不良妊娠率均与对照组无统计学差异($P > 0.05$), 治疗组与未治疗组的不良妊娠率无统计学差异($P > 0.05$)。见表 3、表 4。

Table 2. Adverse pregnancy outcomes of each group

表 2. 各组不良妊娠结局发生情况[例(%)]

分组	例数	妊娠期高血压	妊娠期糖尿病	流产	早产	胎儿窘迫	新生儿异常	总发病
治疗组	59	1 (1.69)	3 (5.08)	2 (3.39)	2 (3.39)	1 (1.69)	1 (1.69)	10 (16.95)
TPOAb(+)	30	0 (0.00)	2 (6.67)	0 (0.00)	1 (3.33)	1 (3.33)	0 (0.00)	4 (13.33)
TPOAb(-)	29	1 (3.45)	1 (3.45)	2 (6.90)	1 (3.45)	0 (0.00)	1 (3.45)	6 (20.69)
未治疗组	65	9 (13.85)	9 (13.85)	3 (4.62)	1 (1.54)	0 (0.00)	1 (1.54)	23 (35.38)
TPOAb(+)	19	2 (10.53)	4 (21.05)	2 (10.53)	1 (5.26)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (47.37)
TPOAb(-)	46	7 (15.22)	5 (10.87)	1 (2.17)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.17)	14 (30.43)
对照组	600	32 (5.33)	36 (6.00)	17 (2.83)	9 (1.5)	8 (1.33)	10 (1.67)	112 (18.67)

Table 3. The comparison between treated group, observation group and control group

表 3. 妊娠期 SCH 治疗组、未治疗组与对照组不良妊娠结局的比较[例(%)]

分组	例数	不良妊娠结局例数(%)	χ^2	P	χ^2	P
SCH 治疗组	59	10 (16.95)	5.382	0.025	0.105	0.861
SCH 未治疗组	65	23 (35.38)				
对照组	600	112 (18.67)				

Table 4. The comparison between treated group, observation group and control group with different TPOAb

表 4. 妊娠期 SCH 不同 TPOAb 状态进行干预治疗效果与对照组的对比[例(%)]

分组	例数	不良妊娠结局例数(%)	χ^2	P	χ^2	P
TPOAb(+治疗组)	30	4 (13.33)	6.913	0.018	0.541	0.630
TPOAb(+未治疗组)	19	9 (47.37)				
TPOAb(-治疗组)	29	6 (20.69)	0.864	0.428	0.074	0.808
TPOAb(-未治疗组)	46	14 (30.43)				
对照组	600	112 (18.67)				

4. 讨论

甲状腺疾病是我国育龄女性的常见疾病, 是妊娠期女性发病率仅次于妊娠期糖尿病的第二大内分泌疾病, 而亚临床甲减又是其中最常见的类型[8]。亚临床甲减(SCH)由于其临床症状轻微几乎完全依赖实验室诊断而容易被忽略。目前大量的研究表明 SCH 会增加不良妊娠结局的风险, 主要表现为: 孕妇血糖异常风险增加并易发生流产、早产, 同时胎儿神经发育迟缓、视力发育不良和胎儿窘迫的风险均增加[1]。相反的, 部分学者认为 SCH 与妊娠不良结局无必然联系, Negro 等的研究认为妊娠期 SCH 不良妊娠结局的发生受 TSH 数值及 TPOAb 状态影响[9], 国内部分研究亦支持这一观点[10]。因患者存在 TPOAb 阳性及阴性两种状态, 故不能排除临床结果的不一致性双方由抗体状态影响[11], 因此目前对妊娠期 SCH 的研究尚存在较大争议。本研究通过前瞻性随机对照研究, 分析妊娠期 SCH 经 L-T4 治疗及 TPOAb 状态对妊娠结局的影响, 旨在为临床中妊娠合并 SCH 患者的治疗提供参考依据。

本研究 1762 例孕妇中 124 例出现亚临床甲减(SCH), 发病率为 7.04%, 稍高于中华内分泌学会所述 5.32%, 可能与研究人群、样本量以及甲状腺功能检测方法的差异有关。

本研究将合并 SCH 的孕妇按随机原则分为治疗组和未治疗组,并随机选取了 600 例甲状腺功能正常的孕妇作为对照组。经统计学分析发现, SCH 患者未治疗组出现不良妊娠的几率明显高于治疗组及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而经干预治疗后其不良妊娠率与对照组无统计学差异($P > 0.05$)。因此应对亚临床甲减孕妇进行常规药物干预治疗,但尚不能排除造成此种差异的原因是不同 TPOAb 状态的影响。

目前国内外关于 TPOAb 状态对妊娠不良结局影响的争议巨大,且不同指南根据 TPOAb 状态的不同对妊娠期 SCH 患者的治疗推荐也存在争议[11]。2017ATA 指南规定用 L-T4 治疗妊娠期 SCH 合并 TPOAb(+)的患者以维持血清甲状腺素水平,但对于 TPOAb(-)的患者,不推荐也不反对。美国内分泌协会和欧洲甲状腺协会则推荐对所有妊娠期 SCH 患者均予以 L-T4 治疗。2012 我国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》指出:对于 TPOAb(+)的孕妇应该定期监测甲状腺功能,出现甲功异常才给予治疗。最近有学者针对 ATA 指南关于 TPOAb 阴性患者是否需要给予治疗提出了不同的观点,他们认为无论 TPOAb(+)或(-)都应在孕早期即给予 SCH 患者 L-T4 片剂治疗[12] [13]。因此本研究将 SCH 组进一步细分为合并 TPOAb 阳性组、合并 TPOAb 阴性组,两组再按照治疗与否进一步分为:阳性治疗组、阳性未治疗组、阴性治疗组以及阴性未治疗组 4 组,两两比较同时分别与对照组进行对比分析。

进一步的分组对比后,我们发现 SCH 合并 TPOAb 阳性的患者未经治疗则不良妊娠率远高于治疗组和对照组,差异存在统计学意义($P < 0.05$),而治疗组与对照组的不良妊娠患病率则无统计学差异($P > 0.05$),结果与国内外多项研究相符[14] [15]。因此,我们认为,对于妊娠期 SCH 合并 TPOAb 阳性的患者,应尽早的进行药物干预以降低不良妊娠结局风险。

对于妊娠期 SCH 合并 TPOAb 阴性的患者,无论是否给予治疗,其不良妊娠患病率均与对照组无统计学差异($P > 0.05$),治疗组与未治疗组的差异无统计学意义($P > 0.05$)。此结果支持 ATA 指南对于 SCH 合并 TPOAb 阴性的孕妇既不推荐也不反对应用 L-T4 片剂进行治疗的推荐,尽管如此,我们仍可以看出未治疗组呈现更高的不良妊娠患病趋势。由于本研究的样本量过小,对于妊娠期 SCH 合并 TPOAb 阴性患者的临床治疗还需更多的大样本研究进一步提供循证医学证据。并且,部分学者认为目前妊娠期 SCH 的参考范围尚不明确,王颖超等[10]的研究根据 TSH 参考范围不同,将妊娠期 SCH 患者按 $TSH < 4.0 \text{ mIU/L}$ 及 $4.0 \text{ mIU/L} < TSH < 10.0 \text{ mIU/L}$ 分别入组进行研究发现,对于妊娠期 SCH 合并 TPOAb 阴性患者,当 $4.0 \text{ mIU/L} < TSH < 10.0 \text{ mIU/L}$ 时,经左甲状腺素钠片干预治疗可明显改善不良妊娠预后。因此,对于妊娠期 SCH 合并 TPOAb 阴性患者的治疗,亟待更多大样本、多方位的研究去探讨。

5. 结论

综上所述,对于妊娠期 SCH 合并 TPOAb 的孕妇应尽早进行干预治疗,而对于合并 TPOAb 阴性的孕妇,本研究暂未发现干预治疗能有效改善预后。因此,本研究支持 ATA 指南关于此类孕妇既不推荐也不反对应用 L-T4 片剂进行干预治疗的推荐。我们也会积极追踪关注相关研究,或许随着更多、更深入的研究,对于 TPOAb 阴性患者的治疗会更明朗。

本研究亦存在不足之处:1) 本研究的样本量小,未对各种不良妊娠结局进行单独的统计学分析,需更大样本量及多中心的研究。2) 本研究未对亚临床甲减根据 TSH 不同的参考范围进行分组分析,未能更深入地比较不同参考范围亚临床甲减患者经治疗后不良妊娠结局的效果,需要进一步研究。

基金项目

邵阳市科技局重点项目(2017FJ28)。

声 明

本研究经邵阳学院附属第二医院伦理委员会批准。

参考文献

- [1] 刘克娜, 王亚琴. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退的诊治进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71): 156-157.
- [2] 魏雯, 刘萍, 郭海荣. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症及 TPO-Ab 对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5): 1189-1190.
- [3] 曾姝丽. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退干预后对母儿的影响[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [4] 丁榕, 范建霞. 美国甲状腺学会《2017 年妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》解读[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(3): 165-169.
- [5] Lazarus, J., Brown, R.S., Daumerie, C., Hubalewska-Dydejczyk, A., Negro, R. and Vaidya, B. (2014) European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*, **3**, 76-94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
- [6] De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E.K., et al. (2012) Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **97**, 2543-2565. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
- [7] 张淼, 时立新. 2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(10): 761-763.
- [8] 吴美琴, 王伟业, 颜崇淮. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退的相关指南对比分析[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(2): 145-148.
- [9] Negro, R., Greco, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., Dazzi, D. and Hassan, H. (2007) The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **92**, 1263-1268. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1821>
- [10] 王颖超, 宋晓琪, 纽恩静, 刘方超, 胡建霞, 付正菊. 干预治疗对 TPOAb 阴性亚甲减孕妇妊娠结局的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(21): 4133-4136 + 4102.
- [11] 孙秀娟. 妊娠期亚临床甲减及过氧化物酶抗体与早产关系的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [12] 林静, 涂荣祖, 徐丘卡. L-T4 替代疗法在亚临床甲状腺功能减退孕妇中的研究[J]. 中国现代医生, 2017(8): 102-105.
- [13] 王亦丹, 徐友娣. 妊娠期亚临床甲减者 TPOAb 与妊娠结局相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2016(3): 308-311.
- [14] 郭媛, 马淑琴. 亚临床甲状腺功能减退症及甲状腺过氧化物酶抗体阳性与妊娠结局的关系[J]. 包头医学院学报, 2016, 32(6): 39-40.
- [15] Reid, S.M., Middleton, P., Cossich, M.C. and Crowther, C.A. (2010) Interventions for Clinical and Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 7, CD007752. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007752.pub2>