

妊娠期甲状腺激素不足与子痫前期相关性研究进展

王一涵*, 王志梅, 刘雪梅

新疆医科大学第一附属医院产科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月27日

摘要

甲状腺功能异常是影响孕妇的第二大内分泌疾病, 严重的甲状腺疾病会导致孕妇不良妊娠结局的出现。子痫前期与甲状腺激素不足关系密切, 且都严重影响妊娠结局, 文章阐述了子痫前期与妊娠期甲状腺激素不足的关系及不良结局。建议在临床工作中高度重视子痫前期患者的甲状腺功能筛查, 以降低子痫前期合并甲状腺激素不足对母婴不良妊娠结局的影响, 最大程度地保证母婴安全。

关键词

孕妇, 妊娠期, 甲状腺功能减退, 亚临床甲状腺功能减退, 子痫前期

Advances in the Study of the Correlation between Thyroid Hormone Deficiency in Pregnancy and Pre-Eclampsia

Yihan Wang*, Zhimei Wang, Xuemei Liu

Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 27th, 2023

Abstract

Thyroid dysfunction is the second most common endocrine disease affecting pregnant women, and severe thyroid disease can lead to adverse pregnancy outcomes. Preeclampsia is closely related to thyroid hormone insufficiency, and both of them seriously affect pregnancy outcomes. This article

*通讯作者。

describes the relationship between preeclampsia and thyroid hormone insufficiency during pregnancy and adverse outcomes. It is suggested that great attention should be paid to thyroid function screening in patients with preeclampsia in clinical work, in order to reduce the impact of preeclampsia combined with thyroid hormone insufficiency on adverse pregnancy outcomes of mother and child, and to ensure the safety of mother and child to the greatest extent.

Keywords

Pregnant Women, Pregnancy, Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism, Pre-Eclampsia

Copyright © 2023 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. 前言

妊娠期甲状腺疾病是一种以甲状腺合成、分泌和生物作用不足导致的低甲状腺素血症为特征的代谢综合征[1]。由于甲状腺在母体和胎儿的钙磷代谢以及胎儿的生长和发育中发挥着重要作用，妊娠期甲状腺激素不足包括临床甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退(subclinical hypothyroidism, SCH)和低甲状腺素血症(hypothyroxinemia, HIA)。甲状腺激素不足可导致母亲和胎儿的几种不良妊娠结果，包括先兆子痫、胎儿宫内窘迫、早产和低出生体重[2]。子痫前期是妊娠期的一种特殊病症，以高血压、蛋白尿及多种器官为特征。Vandana Kumar 研究证实，妊娠高血压与甲状腺功能低下有很大关系[3]，其严重与否对妊娠期高血压的发展和进程有一定的影响[4]。笔者打算调查和评估妊娠期甲状腺激素不足和妊娠高血压之间的关联及其对母体和胎儿结果的影响。

2. 妊娠期间甲状腺的生理特点

在妊娠期间，甲状腺激素水平主要从以下几个方面受到影响：1) TG 结合球蛋白(TBG)水平增加：从怀孕第六周开始，由于雌激素水平的提高，TG 在肝脏中合成，TBG 水平明显增加，TBG 的半衰期延长，排泄率下降，导致循环中的 TBG 水平逐渐升高，从而使怀孕期间甲状腺激素水平呈升高趋势[5]；人绒毛膜促性腺激素(hCG)。hCG 水平随着怀孕的开始而逐渐升高，在怀孕的第三个月达到高峰。hCG 和似促甲状腺激素(TSH)由于结构相似，具有相似的生理作用，都能刺激甲状腺细胞上的 TSH 受体。hCG 与 TSH 成反比，研究表明，怀孕早期 TSH 分泌的增加可能抑制 TSH 的分泌[6]。2) 碘代谢改变：FT3 和 FT4 在妊娠及绒毛膜促性腺激素的作用下，会使 FT3 和 FT4 的水平提高约 50%，从而使妊娠期女性对碘的需求量有所提高[7]，而在孕妇中，通过胎盘的碘离子会增加胎儿 TH 的合成，其他肾脏的排泄，使甲状腺系统代偿能力减弱[8]。3) 胎盘脱碘酶(MID)的作用：孕晚期胎盘 MID-II 和 MID-III 的水平和活性增加可能导致血清甲状腺素增加(T4)转化为反式三碘甲状腺素(rT3)的能力增强。然而，T4 水平的降低，负反馈刺激 TSH 的分泌。综上所述，甲状腺激素水平较未受孕时降低，严重者可导致甲状腺功能减退。

3. 子痫前期孕妇甲状腺激素水平变化

Rhee [9]等人的研究表明，随着子痫前期严重程度的增加，TSH 水平趋于上升，FT 水平下降；成明阳[10]的研究表明，子痫前期患者的甲减发生率明显高于正常妊娠的患者，甲状腺功能减退的严重程度与

子痫前期之间存在正相关；余广彤等[11]发现重度子痫前期患者的 TSH 水平明显低于轻度子痫前期或正常妊娠的妇女，FT4 和 FT 水平明显高于前者；同时，轻度子痫前期患者的 TSH 水平也明显低于正常妊娠的妇女并明显低于正常妊娠的妇女的 FT3 和 FT4 水平。这表明，妊娠期甲状腺功能减退可能是子痫前期的原因之一；此外，崔张霞，王芳等[12] [13]研究发现，在子痫前期亚甲减组中，FT3 与肾脏功能指数呈负相关，而在子痫前期组中，FT3 与血肌酐呈显著的负相关关系，而在单纯子痫前期组中，TSH 与肌酐之间存在着显著的相关性，

4. 甲状腺激素不足与子痫前期的相关性

作为参与体内三种主要物质代谢的重要激素，甲状腺激素促进脂质代谢，刺激胆固醇的合成，增加低密度脂蛋白的利用，从而增加血浆中胆固醇的排泄[14]。怀孕期间甲状腺激素的缺乏会增加孕妇血液中的胆固醇水平，导致脂质代谢异常[15]。甲状腺激素缺乏也会显著影响体内糖原的合成和分解，降低周围组织对葡萄糖的吸收和利用，增加血糖，这也是子痫前期的一个风险因素[16]。人们还发现，胰岛素抵抗与先兆子痫密切相关[17]。在一项研究[18]中，重度妊高征大鼠的甲状腺超微结构(滤泡上皮)有显著变化，提示甲状腺是长期慢性发作的靶器官，其发病风险增大。在调节血压时，下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴起着调节心血管功能的作用。某些研究[19]指出，甲状腺机能的改变和血压的关系，提示甲状腺素缺乏引起血压上升的主要原因是体内的血管阻力增加。低甲状腺素可使肾组织发生变化，使肾血流量下降，肾小球滤过率下降，从而对机体血液动力学产生直接的影响[20]。从而加剧了妊娠晚期的尿蛋白损失和肾功能衰竭。三碘甲状腺素(T3)、T4 (T4)对主动脉内皮和血管平滑肌细胞有直接的影响，导致血管膨胀[21]甲状腺功能减退或甲状腺功能低下也会导致钠内稳态受损、交感神经系统活动增加和肾小球滤过率下降[22]，TSH 的增加会引起内皮细胞的功能失调，这是由于一氧化氮的释放降低，从而降低了 FT3 和 FT4 的含量。不可避免地增加了它们对动脉平滑肌细胞的生理作用，导致血管收缩和舒张压的增加。所有这些因素都可能参与子痫前期的进展，肖延春[23]等及刘金金[24]等的研究表明，在子痫前期，甲状腺激素水平与球蛋白的结合可引起甲状腺机能下降，而甲状腺机能下降则会引起血压增高，交感神经兴奋性增高，从而加重子痫前期的症状。研究证明[25] [26] [27]：妊娠期甲状腺功能减退孕妇和 SCH 孕妇可以增加子痫前期的风险，在回顾性研究和前瞻性研究也证实孕中期 IH 孕妇增加 HDP 风险[28] [29]。因此，可以发现甲状腺激素水平于子痫前期等发生率密切相关。

5. 对妊娠结局的影响

子痫前期(PE)是孕产妇不良妊娠结局高发、死亡率增加的主要原因[30]，此外，PE 还会对胎儿和围产儿造成威胁，造成流产，胎儿生长受限，胎儿窘迫，新生儿窒息等[31]众所周知，甲状腺激素对身体的生长、发育和成熟至关重要，特别是运动和神经系统。儿童早期缺乏甲状腺激素会导致神经元再生受损、神经元增殖减少、生长受损、突触和神经鞘发育受损，从而导致精神、神经和骨骼发育障碍、智力迟钝、身材矮小和结构畸形[32] [33]。即使出生后积极补充甲状腺激素以恢复正常的甲状腺功能，已经出现的神经系统损害也不能被治愈。Hadow 等[34]报道，妊娠合并甲减可对婴儿后代神经、智力产生影响。低出生体重儿作为神经认知、和智力发育障碍的危险因素，其发病率为 10%左右[35]。Ohashi 等[7]报道，妊娠期甲减与低出生体重儿相关，妊娠期 SCH 虽无明显甲减的临床表现，SCH 的孕妇于正常孕妇相比随着血清 TSH 浓度增加，自然流产，胎盘早剥，胎儿宫内发育缓慢，早产，也会增加新生儿呼吸困难综合症[7] [36]，张凯丽[37]等指出：母体血清中促甲状腺激素(TSH)不足将影响在胎儿心血管系统的发育过程。李国华等[38]报道，SCH 可能产出小于胎龄儿或低出生体重儿，而 IH 则易产出高出生体重儿，程媛等[39]，表明甲状腺功能减退症伴重度子痫前期患者早产，发生率较重度子痫前期发生

率较高。张丽坤, 刘春娟[40] [41], 等研究结果显示, PE 甲减组的新生儿体重比 PE 无甲减组低, 分娩的不良预后比 PE 亚临床甲减的产妇更高, 且早产和剖腹产的比率。由此可见甲状腺功能减退将加重子痫前期不良妊娠结局。

6. 展望与总结

综上所述, 甲状腺激素水平不足将加速子痫前期发生, 发展, 使其不良妊娠结局及并发症发生率增加, 严重影响母体健康及新生儿质量, 因此, 在临床上, 对妊娠期妇女的甲状腺功能进行必要的检查。孙春萍[42]等研究指出, 对于甲状腺功能减退及 SCH 孕妇接受早期治疗有助于促进其甲状腺功能改善, 对于降低不良妊娠结局以及产科并发症发生率均有重要价值。Gong 等[29]一项前瞻性研究发现, 对于 IH 孕妇接受 L-T4 治疗后发生妊娠期高血压、子痫前期无差异, 可能与样本量少有关, 此结果有待进一步研究。故在怀孕期间确诊为甲状腺激素不足, 应立即开始药物治疗, 并定期检查甲状腺功能以恢复正常的甲状腺功能。

参考文献

- [1] Chan, S. and Boelaert, K. (2014) Optimal Management of Hypothyroidism, Hypothyroxinaemia and Euthyroid TPO Antibody Positivity Preconception and in Pregnancy. *Clinical Endocrinology*, **82**, 313. <https://doi.org/10.1111/cen.12605>
- [2] Hernandez, L., et al. (2018) Impact of TSH during the First Trimester of Pregnancy on Obstetric and Foetal Complications: Usefulness of 2.5 mIU/L Cut-Off Value. *Clinical Endocrinology*, **88**, 728. <https://doi.org/10.1111/cen.13575>
- [3] Vandana, K.A., Khatuja, R. and Mehta, S. (2014) Thyroid Dysfunction during Pregnancy and in Postpartum Period: Treatment and Latest Recommendations. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **289**, 1137. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3159-y>
- [4] Takaoka, S., Ishii, K., et al. (2016) Clinical Features and Antenatal Risk Factors for Postpartum Onset Hypertensive Disorders. *Hypertens Pregnancy*, **35**, 22. <https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1100308>
- [5] 郭秋琼, 周晓莉, 何冬梅, 等. 妊娠期甲状腺功能减退症的筛查及干预对妊娠结局的影响[J]. 海南医学, 2014, 11(12): 1744-1746.
- [6] 李利波, 庄晖, 李艳兰. 丙基硫氧嘧啶对妊娠合并甲状腺功能亢进孕妇甲状腺功能及妊娠结局影响的观察[J]. 中外医疗, 2014, 33(6): 1-2, 5.
- [7] Li, C., Shan, Z., Mao, J., et al. (2014) Assessment of Thyroid Function during First Trimester Pregnancy: What Is the Rational Upper Limit of Serum TSH during the First Trimester in Chinese Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 73-79. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>
- [8] Kintiraki, E., Papakatsika, S., Kotronis, G., et al. (2015) Pregnancy Induced Hypertension. *Hormones (Athens)*, **14**, 211. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1582>
- [9] Rhee, C.M., Brent, G.A., Kovesdy, C.P. et al. (2015) Thyroid Functional Disease: An Under-Recognized Cardiovascular Risk Factor in Kidney Disease Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 724-737. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu024>
- [10] 成明阳. 甲状腺功能减退与子痫前期相关性的研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [11] 余广彤, 王慧艳. 妊娠期高血压疾病与甲状腺功能异常的临床研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(4): 310-313.
- [12] 崔张霞. 重度子痫前期合并甲状腺功能减退症患者的甲状腺激素水平与肾功能的相关性[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(4): 29-31.
- [13] 王芳, 曹华妹, 戴洁, 等. 重度子痫前期合并低蛋白血症对围产结局的相关分析[J]. 中国妇幼保健, 2011, 30(30): 4657-4658.
- [14] 方锦莲. 重度子痫前期合并甲减孕妇的甲状腺激素水平与甲减程度的相关性研究[J]. 临床医学工程, 2015, 22(12): 1636-1637.
- [15] Nazarpour, S., Tehrani, F.R., Simbar, M., et al. (2016) Thyroid and Pregnancy in Tehran, Iran: Objectives and Study Protocol. *International Journal of Endocrinology & Metabolism*, **14**, 12-15. <https://doi.org/10.5812/ijem.33477>
- [16] 曲亚兰, 李丹阳. 重度子痫前期孕妇早孕期及晚孕期甲状腺功能的研究分析[J]. 系统医学, 2017, 2(2): 101-103.

- [17] Mol, B.W., Roberts, C.T., Thangaratinam, S., *et al.* (2015) Preeclampsia. *The Lancet*, **42**, 58-61.
- [18] 许欢, 张延丽, 杨春燕. 妊娠期高血压疾病大鼠甲状腺超微结构和功能变化的联系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(4): 36-38.
- [19] Nor Aalin, M.I., Bakin, Y.D., *et al.* (2010) Thyroid Auto Antibodies and Associated Complications during Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **30**, 675-678. <https://doi.org/10.3109/01443615.2010.503908>
- [20] Gumieniak, O., Perlstein, T.S., Hopkins, P.N., *et al.* (2004) Thyroid Function and Blood Pressure Homeostasis in Euthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 3455-3461. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032143>
- [21] 郭雪晶, 马梓汶, 黄鹰, 等. 妊娠期甲状腺功能减退与子痫前期发病的相关性探讨[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(9): 538-542.
- [22] Algun, E., Topal, C., Oaturk, M., *et al.* (2004) Urinary beta-2 Micro Globulin in Renal Dysfunction Associated with Hypothyroidism. *International Journal of Clinical Practice*, **58**, 240-243. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2004.0014.x>
- [23] 肖艳春, 贾建瑞. 亚临床甲状腺功能减退症对妊娠及其结局的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(6): 994-997.
- [24] 刘金金, 崔世红, 韩笑, 等. 重度子痫前期患者甲状腺激素水平及母婴结局分析[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(5): 459-463.
- [25] Shinohara, D.R., Santos, T.D.S., de Carvalho, H.C., *et al.* (2018) Pregnancy Complications Associated with Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **73**, 219-230. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000547>
- [26] Luisi, S., Giorgi, M., Riggi, S., *et al.* (2019) Neonatal Outcome in Pregnancy Hypotiroidee Women. *Gynecological Endocrinology*, **36**, 772-775.
- [27] Sitoris, G., Veltri, F., Kleynen, P., *et al.* (2019) The Impact of Thyroid Disorders on Poor Clinical Pregnancy Outcomes in a Real-World Study Setting. *Thyroid*, **30**, 106-115. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0199>
- [28] Su, X., Zhao, Y., Cao, Z., *et al.* (2019) Association between Isolated Hypothyroxinaemia in Early Pregnancy and Perinatal Outcomes. *Endocrine Connections*, **8**, 435-441. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0088>
- [29] Gong, X., Liu, A., Li, Y., *et al.* (2019) The Impact of Isolated Maternal Hypothyroxinemia during the First and Second Trimester of Gestation on Pregnancy Outcomes: An Intervention and Prospective Cohort Study in China. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 599-607. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0960-7>
- [30] 沈洁, 杨孜, 王伽略, 等. 母体基础疾病状况对子痫前期发病的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6): 405-411.
- [31] 李金科, 胡丽娜, 周淑, 等. 影响子痫前期围产儿结局的多因素分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(6): 987-990.
- [32] Min, H., Dong, J., Wang, Y., *et al.* (2016) Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Molecular Neurobiology*, **53**, 1613. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9101-x>
- [33] Su, P.-Y., *et al.* (2011) Maternal Thyroid Function in the First Twenty Weeks of Pregnancy and Subsequent Fetal and in Fant Development: A Prospective Population-Based Cohort Study in China. *J The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 323. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0274>
- [34] Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., *et al.* (2000) Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent Neuropsychological Development of the Child. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **5**, 3. <https://doi.org/10.1097/00006254-200001000-00002>
- [35] Mannisto, T., Mendola, P., Reddy, U., *et al.* (2013) Neonatal Outcomes and Birth Weight in Pregnancies Complicated by Maternal Thyroid Disease. *American Journal of Epidemiology*, **178**, 731-740. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt031>
- [36] Lazarus, J., Brown, R.S., Daumerie, C., *et al.* (2014) 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>
- [37] 张凯丽, 卢丽娟. 孕妇妊娠期甲状腺功能减退胎儿心脏功能评估的研究进展[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(22): 8-10.
- [38] 李国华, 黄施佳, 杜巧玲. 妊娠期甲状腺激素不足与妊娠结局的研究进展[J]. 发育医学电子杂志, 2021, 9(4): 317-320.
- [39] 程媛, 桑慧歌, 王晓凤. 甲状腺功能减退症伴重度子痫前期患者的临床特点及对新生儿妊娠结局影响[J]. 中国医学工程, 2022, 30(2): 72-75. <https://doi.org/10.19338/j.issn.1672-2019.2022.02.017>
- [40] 张丽坤, 周晨红, 徐丽丽, 等. 妊娠期甲状腺功能减退孕妇甲状腺功能对子痫前期母婴预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4334-4337.

- [41] 刘春娟, 郑艳姬. 重度子痫前期合并甲状腺功能减退症孕妇甲状腺功能及妊娠结局比较[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(4): 397-400. <https://doi.org/10.15972/j.cnki.43-1509/r.2017.04.018>
- [42] 孙春萍, 刘皆, 张伟, 等. 左甲状腺素钠早期治疗对妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症妊娠结局和胎儿的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(12): 2520-2524.