

左旋甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的疗效

张璐 王芳*

宝鸡市中医医院 陕西宝鸡 721000

第一作者：张璐，女，1986年3月1日，籍贯：陕西武功，学历：本科，职称：主治医师，主要研究方向：妇产医学。

通讯作者：王芳，290477868@qq.com。

【摘要】

目的：探讨左旋甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的临床疗效。

方法：选取本院收治的妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者96例为研究对象，随机分为对照组和观察组，每组48人，对照组未进行药物干预治疗，观察组采左旋甲状腺素片干预治疗，对比两组治疗前后的甲状腺功能、血脂指标变化及妊娠结局。

结果：治疗后，观察组的TSH、TC、TG、LDL-C水平显著低于对照组，且有统计学意义（ $p < 0.05$ ）；两组治疗前后的FT3、FT4、HDL-C水平均无明显变化（ $p > 0.05$ ）；观察组的妊娠并发症总发生率明显低于对照组，且有统计学意义（ $p < 0.05$ ）；观察组患者的自然分娩率显著高于对照组，剖宫产率及先兆子痫、自发性流产发生率均显著低于对照组，且均有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。观察组新生儿的精神运动发育、智能发育评分均显著高于对照组，且有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。

结论：左旋甲状腺素片治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退症能够有效改善母体的甲状腺功能及血脂代谢，减少妊娠并发症的发生，改善妊娠结局。



<http://ijim.oajrc.org>

OPEN ACCESS

DOI: 10.20900/ijim.20180002

Published: 2017-03-09

通讯作者：王芳，290477868@qq.com。

第一作者简介：张璐，女，1986年3月1日，籍贯：陕西武功，学历：本科，职称：主治医师，主要研究方向：妇产医学。

关键词：亚临床甲状腺功能减退症；左旋甲状腺素；妊娠；疗效

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical efficacy of levothyroxine in treatment with subclinical hypothyroidism during pregnancy.

Methods: 96 patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy were randomly divided into two groups according to the different treatment methods ($n = 48$). The control group received no drug intervention, and the observation group used levothyroxine tablets. Then comparing the thyroid function, blood lipid changes and pregnancy outcome of two groups before and after treatment.

Results: The levels of TSH, TC, TG and LDL-C in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group ($p < 0.05$). FT3, FT4, HDL-C levels before and after treatment in both groups had no significant change ($p > 0.05$). The total incidence of pregnancy complications in the observation group was significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$). The rate of natural childbirth in the observation group was significantly higher than that in the control group. The incidence of cesarean section, preeclampsia and spontaneous abortion were significantly lower than those in the control group ($p < 0.05$). The neonatal psychomotor development, mental development scores in the observation group were significantly higher than those in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism in pregnancy can effectively increase serum folic acid levels, improve thyroid function, reduce the incidence of pregnancy complications and improve pregnancy outcomes.

Key words: Subclinical hypothyroidism; Levothyroxine; Gestation period; Pregnancy outcome

亚临床甲状腺功能减退症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 是临床一种较为常见的内分泌疾病, 好发于成年女性。本病通常临床症状不明显, 且血清促甲状腺激素 (TSH) 水平轻度升高, 游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺激素 (FT4) 水平正常为主, 故漏诊率较高^[1]。妊娠期伴发 SCH 更多见, 据统计^[2], 3%~5% 的妊娠期女性伴有 SCH, 而 SCH 的发生会增加孕妇发生贫血、早产、胚胎停育、自发性流产、产后出血等的风险。由此, 寻找妊娠期 SCH 有效的治疗措施就成为亟待解决的问题, 我院在应用左旋甲状腺素治疗妊娠期 SCH 取得了较为满意的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院在 2015 年 3 月至 2017 年 3 月收治的 96 例妊娠期 SCH 患者作为研究对象, 随机将其分为两组, 每组 48 例。对照组年龄 25~39 岁, 平均 (28.8 ± 5.6) 岁, 孕周 16~27 周, 平均 (19.3 ± 1.8) 周, 其中初产妇 29 例, 经产妇 19 例; 观察组年龄 23~41 岁, 平均 (29.0 ± 4.7) 岁, 孕周 15~29 周, 平均 (19.6 ± 2.0) 周, 其中初产妇 31 例, 经产妇 17 例。两组在年龄, 孕周, 经、初产妇等一般情况差异不显著 ($p > 0.05$), 具有可比性。本研究取得我院医学伦理委员会审批, 所有产妇均充分知情同意。

1.2 纳入标准

具体如下: ①符合 SCH 诊断标准 (《妇产科学疾病诊断治疗学》^[3]); ②单胎妊娠; ③近 1 个月内未应用过糖皮质激素、免疫抑制

剂、甲状腺激素等药物；④无免疫系统、内分泌腺体、垂体器质性病变。

1.3 排除标准

具体如下：①无功能性甲状腺残留组织者；②合并可影响正常妊娠相关疾病者；③严重心、肺、肝、肾功能不全者；④伴有高血压、2型糖尿病者；⑤双胎及多胎妊娠者；⑥血糖和血脂代谢障碍者；⑦肥胖者。

1.4 治疗方法

根据患者及家属意愿，决定是否接受药物干预治疗。

(1) 对照组：在患者本人及家属要求下，不采取药物干预措施。

(2) 观察组：患者口服左旋甲状腺素钠片（商品名：优甲乐，德国默克公司生产，进口药品注册证号 H20090234）干预治疗，具体给药方法如下：① TSH \leq 8.0 mIU/L 者，初始剂量 50 μ g/d；② TSH 在 8.0 ~ 10.0 mIU/L 者，初始剂量为 75 μ g/d；③ TSH $>$ 10.0 mIU/L 者，初始剂量为 100 μ g/d。用药时间 3 个月，用药每 1 个月复查 1 次甲状腺功能。

1.5 观察指标

(1)，两组患者治疗前后的甲状腺功能指标、血脂指标：甲状腺功能指标包括促甲状腺激素（TSH）、游离三碘甲腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺素（FT4），血脂指标包括总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂

蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）。检测前均禁食 8h，采集空腹静脉血进行检测。孕期 TSH 正常值参考范围：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。

(2) 两组患者的妊娠并发症：包括贫血、产后出血、妊娠高血压综合征等。

(3) 两组患者的妊娠结局：包括分娩方式、早产、先兆子痫、自发性流产等。

(4) 新生儿的发育情况评估：胎儿娩出 6 个月后，使用 BSID（婴幼儿发育量表）对新生儿的发育情况进行评估，评估内容包括精神运动发育、智能发育两方面，各评 0 ~ 100 分，评分 $<$ 70 分判定为发育迟滞。

1.6 统计学方法

研究数据运用 SPSS 20.0 软件处理，计数资料以 (n, %) 表示，比较进行 χ^2 检验，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较进行 t 检验， $p <$ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后甲状腺功能及血脂的比较

治疗前，两组甲状腺功能及血脂比较均无显著差异 ($p >$ 0.05)；治疗后，观察组的 TSH、TC、TG、LDL-C 水平均显著低于对照组，且差异有统计学意义 ($p <$ 0.05)；两组治疗前后的 FT3、FT4、HDL-C 水平均无明显变化 ($p >$ 0.05)（表 1）。

表 1 两组治疗前后的甲状腺功能及血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 观察组 (n = 48) | | 对照组 (n = 48) | |
|----------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| FT3 (pmol/L) | 4.10 ± 0.44 | 4.13 ± 0.52 | 4.16 ± 0.45 | 4.19 ± 0.52 |
| FT4 (pmol/L) | 12.61 ± 1.64 | 12.86 ± 1.77 | 13.00 ± 1.78 | 12.87 ± 1.69 |
| TSH (mIU/L) | 5.20 ± 1.44 | 2.84 ± 1.33 ^{ab} | 5.19 ± 1.52 | 5.21 ± 1.77 |
| TC (mmol/L) | 6.13 ± 1.18 | 5.24 ± 1.15 ^{ab} | 6.10 ± 1.28 | 6.12 ± 1.36 |
| TG (mmol/L) | 1.55 ± 0.63 | 1.05 ± 0.52 ^{ab} | 1.50 ± 0.78 | 1.52 ± 0.93 |
| LDL-C (mmol/L) | 3.82 ± 1.53 | 2.26 ± 0.69 ^{ab} | 3.79 ± 1.65 | 3.81 ± 1.66 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.58 ± 0.23 | 1.50 ± 0.33 | 1.55 ± 0.36 | 1.57 ± 0.44 |

注: 与本组治疗前比较, ^a $p < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$

2.2 两组的妊娠并发症的比较

观察组的妊娠并发症总发生率 (14.58%)

明显低于对照组 (39.58%), 且差异具有统计学意义 ($p < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组的妊娠并发症的比较 (n, %)

| 组别 | 产后出血 | 贫血 | 糖耐量异常 | 妊娠高血压综合征 | 羊水过少 | 总发生率 (%) |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| 观察组 (n=48) | 1 (2.08) | 1 (2.08) | 1 (2.08) | 2 (4.17) | 2 (4.17) | 7 (14.58) |
| 对照组 (n=48) | 3 (6.25) | 4 (8.33) | 4 (8.33) | 5 (10.42) | 3 (6.25) | 19 (39.58) |
| χ^2 值 | | | | | | 7.596 |
| p 值 | | | | | | 0.006 |

2.3 两组患者的妊娠结局的比较

观察组患者的自然分娩率显著高于对照组, 剖宫产率及先兆子痫、自发性流产发生率均

显著低于对照组, 且差异具有统计学意义 ($p < 0.05$)。两组的早产发生率比较无显著性差异 ($p > 0.05$) (表 3)。

表 3 两组患者的妊娠结局的比较 (n, %)

| 组别 | 分娩方式 | | 先兆子痫 | 自发性流产 | 早产 |
|------------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| | 自然分娩 | 剖宫产 | | | |
| 观察组 (n=48) | 39 (81.3) | 9 (18.8) | 1 (2.1) | 0 (0) | 1 (2.1) |
| 对照组 (n=48) | 23 (47.9) | 20 (41.7) | 7 (14.6) | 5 (10.4) | 5 (10.4) |
| χ^2 值 | 4.528 | 5.978 | 4.909 | 5.275 | 2.844 |
| p 值 | 0.033 | 0.014 | 0.027 | 0.022 | 0.092 |

2.4 两组新生儿发育情况的比较

观察组新生儿的精神运动发育、智能发育评

分均显著高于对照组，且差异具有统计学意义 ($p < 0.05$) (表 4)。

表 4 两组新生儿发育情况的比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 精神运动发育评分 | 智能发育评分 |
|------------|-----------------|------------------|
| 观察组 (n=48) | 120.0 \pm 5.7 | 121.4 \pm 9.8 |
| 对照组 (n=48) | 104.5 \pm 5.6 | 107.7 \pm 10.3 |
| t 值 | 13.439 | 6.676 |
| p 值 | 0.000 | 0.000 |

3 讨论

亚临床甲状腺功能减退症在发病早期虽无明显临床症状，但可对人体重要脏器（甚至损伤神经系统），骨骼肌及心肌造成损伤。研究显示^[4]，女性在妊娠期更易发生 SCH，这

是由于血清甲状腺素结合球蛋白、人绒毛膜促性腺激素在妊娠期均明显升高，其水平的升高又会激活 TSH 受体，导致 TSH 的升高。

胎儿 TSH 出现在孕 10~12 周,而使甲状腺发挥合成甲状腺素及碘聚合作用,到孕晚期,胎儿的 FT3、FT4 水平几乎与成人持平。妊娠早、中期是胎儿神经系统发育的关键时期,特别是妊娠早期,胎儿的甲状腺激素几乎全由母体供给,孕 12 周以后,胎儿对母体甲状腺激素的依赖程度逐渐降低,但仍需母体供给。对于妊娠期 SCH,临床应积极地进行干预治疗。文献报道,SCH 的发生会影响患者的血脂代谢,随着 TSH 水平升高,TG、LDL-C、TC 水平也不断升高^[5]。妊娠期血脂代谢异常可引起胎盘血管病变,从而对妊娠结局不利。左旋甲状腺素是临床治疗妊娠期 SCH 的首选药物,与干甲状腺片、T3 片等药物比较,左旋甲状腺素的疗效更好。

左旋甲状腺素是一种内分泌抑制剂,其结构与人体甲状腺激素相同,能够增加蛋白酶活性,促使蛋白酶合成增加,同时还能影响胚胎及新生细胞的分裂、发育,调节母体糖、蛋白质、脂肪的代谢。左旋甲状腺素可结合 T3 受体,抑制人绒毛膜促性腺激素对 TSH 的激活作用,从而降低 TSH 水平。

本研究发现,治疗后观察组 TSH、TC、TG、LDL-C 均显著降低 ($p < 0.05$),而 FT3、FT4 水平无明显变化 ($p > 0.05$)。说明左旋甲状腺素可妊娠期 SCH 能有效降低 TSH 的水平,调节血脂代谢,与国内相关报道一致^[6-7]。结果还显示,观察组的妊娠并发症总发生率明显低于对照组,剖宫产率及先兆子痫、自发性流产发生率也显著低于对照组 ($p < 0.05$)。说明左旋甲状腺素可有效降低妊娠期 SCH 患者的并发症,改善妊娠的结局。在新生儿发育方面,观察组新生儿 6 个月的精神运动发育、智能发育评分均显著高于对照组 ($p < 0.05$)。说明左旋甲状腺素能够通过改善母体的甲状腺功能而促进新生儿的生长发育,这是因为左旋甲状腺素能够在妊娠早期促进胎儿的神经系统发育,从而起到改善新生儿智能发育的作用^[8]。

综上所述,左旋甲状腺素片治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退症可有效改善母体的甲状腺功能及血脂代谢,减少妊娠并发症的发生,改善妊娠结局,促进胎儿健康的生长发育,具有重要的临床应用价值。

【参考文献】

1. 荣太梓,胡淑芳,程奎.甲减患者妊娠期间甲状腺激素治疗剂量变化的临床观察[J].河北医药,2017,39(2):279-281.
2. 苏恒,任秀莲,马杉,等.妊娠期亚临床甲状腺功能减退左旋甲状腺素替代治疗的评价指标探讨[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(11):895-896.
3. 许敏.左旋甲状腺素预防妊娠期糖尿病伴亚临床甲减孕妇妊娠并发症的效果[J].中国妇幼保健,2017,32(16):3756-3759.
4. 苏恒,任秀莲,马杉,等.亚临床甲状腺功能减退症孕妇左旋甲状腺素治疗剂量及影响因素的探讨[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(10):826-829.
5. 朱俊芹,于海伦.不同初始剂量左旋甲状腺素片治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退症临床效果观察[J].山东医药,2015,

- 55(36): 103-104.
6. 陈刚, 高燕云. 妊娠亚临床甲减对胎儿发育及妊娠结局的影响 [J]. 中国妇幼健康研究, 2013, 24(5): 698-700.
 7. 桂凌, 胡燕萍. 甲状腺素替代疗法对妊娠合并亚临床型甲减症孕妇的疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(33): 5780-5781.
 8. 徐晓艺, 谢敏, 李铮, 等. 妊娠期妇女亚临床甲状腺功能减退对后代智力发育影响的 Meta 分析 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(1): 46-48.