

妊娠期甲状腺功能减退与妊娠结局的关系研究进展

高乐 任永变 席翠萍

作者单位: 716000 陕西延安, 延安大学附属医院产科

通讯作者: 高乐, Email: 598797983@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.04.016

【摘要】 甲状腺是人体重要的内分泌器官, 参与人体内多种代谢。妊娠期妇女的甲状腺受下丘脑-垂体-甲状腺轴和胎盘-甲状腺轴的共同调控, 表现为生理性功能亢进, 来满足胎儿的生长发育需要。近年来随着对妊娠期妇女甲状腺功能筛查力度的加大, 显示妊娠期甲状腺功能减退的患病率逐年升高。然而, 孕期甲状腺功能减退的临床症状往往不明显或是常被掩盖, 随着疾病的进展, 其对各种不良妊娠结局及新生儿精神、神经系统的影响也越来越得到人们的重视。

【关键词】 妊娠; 妊娠期甲状腺功能减退; 妊娠结局

甲状腺是人体重要的内分泌器官, 通过分泌甲状腺激素 (TH) 来调节人体内糖、蛋白质和脂肪的代谢, 从而影响机体的生长和发育。同时, TH 对神经、内分泌、心血管系统以及生殖功能等也具有相当重要的影响。近年来随着人们对妊娠期甲状腺疾病的认识及对妊娠期甲状腺功能筛查力度的加大, 妊娠期甲状腺功能减退 (妊娠期甲减) 的患病率逐年升高, 有报道国外为 1.0%~2.5%^[1], 国内为 0.127%~0.74%^[2]。袁艳军等^[3]研究表明: 亚临床甲减的检出率高达 2.97%。因此更加需要引起重视。还有研究表明^[4], 妊娠期甲减可能与某些妊娠期并发症及合并症相关, 如妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、流产、早产、死胎、胎盘早剥、胎儿生长受限等, 同时还会对新生儿神经系统发育及生长发育等造成一定影响。本文就近年来妊娠期甲减与妊娠结局的关系进行综述。

1 妊娠期母体甲状腺功能的生理性变化

从受精卵形成开始, 母体的甲状腺功能便开始发生变化。在妊娠期, 胎盘是母体最大的内分泌器官, 妊娠期妇女的甲状腺功能受下丘脑-垂体-甲状腺轴和胎盘-甲状腺轴的共同调控, 表现为生理性功能亢进。

1.1 绒毛膜促性腺激素 (HCG) 的作用 在妊娠早期, 母体的 HCG 水平显著升高, 由于 HCG 与促甲状腺激素 (TSH) 具有相同的 α 亚单位, 因此 HCG 具有一定的 TSH 活性, 可以刺激甲状腺分泌更多的 TH, 增多的 TH 负反馈抑制 TSH 的分泌, 表现为轻度甲状腺功能亢进。指南指出^[2], 孕妇 HCG 每升高 10 000 U/L, 将会引起游离甲状腺激素 (FT4) 增高 0.6 pmol/L, TSH 水平下降 0.1 mU/L。

1.2 甲状腺素结合球蛋白 (TBG) 水平升高 妊娠期母体内雌激素水平升高, 在雌激素的作用下肝脏合成 TBG 的能

力增强, 在妊娠 10 周左右时, 血清 TBG 水平增加到孕前的 2~3 倍^[5], 达到峰值, 并维持到分娩。血清中的三碘甲状腺原氨酸 (T3)、甲状腺素 (T4) 99% 以上都与血清中特异的血浆蛋白 (主要是 TBG) 结合存在, 因此参与母体代谢和胎儿发育所需的游离 T3、T4 水平降低, 故母体必须合成更多的 T3、T4, 表现为生理性甲亢。

1.3 碘的需求量增加及肾脏对碘的清除增加 妊娠期母体的血容量增加, 且胎儿对碘的利用率增加, 在两者的共同作用下造成碘稀释; 另外, 妊娠期由于胎儿对碘的刺激作用 (胎盘中存在 II 型和 III 型脱碘酶) 及母体肾脏对碘的清除率增加, 使母体血清中的无机碘浓度降低。然而, 孕妇对于碘的需求量较非孕期增加, 从客观上增加了甲状腺的负担, 表现为甲状腺体积代偿性增大。

2 妊娠期甲减的诊断

临床观察发现^[6], 妊娠期甲减的主要因素是自身免疫性甲状腺疾病及慢性甲状腺炎, 次要原因为碘摄入不足及甲亢治疗后的继发性甲减等。甲减典型的临床表现包括: 乏力、困倦、畏寒、便秘, 进而反应迟钝、表情淡漠、毛发脱落、食欲低下、体重增加及皮肤干燥, 较重者可出现黏液性水肿。妊娠期母体的甲状腺功能在不同妊娠时期是动态变化的, 实验室检查通常以 TSH 值作为衡量标准。2011 年美国甲状腺学会 (ATA) 指南^[1]提出了妊娠 3 期特异性 TSH 正常值, 即妊娠早期 0.1~2.5 mU/L, 妊娠中期 0.2~3.0 mU/L, 妊娠晚期 0.3~3.0 mU/L。2012 年我国制定并发表的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[2]指出, 临床甲减的诊断标准: TSH > 妊娠期参考值的上限 (其中妊娠早期 TSH 上限为 2.5 mU/L, 妊娠中期 TSH 值的上限值是 3.0 mU/L), 同时伴有 FT4 < 妊

妊娠期参考值下限。如果出现 TSH > 10 mU/L, 不管有没有 FT4 值的降低, 都需要诊断为临床甲减。同时指南推荐^[2], 诊断妊娠期甲状腺功能异常, 本单位或本地区需要建立妊娠特异性甲状腺功能指标参考值。

3 妊娠期甲减与妊娠结局的关系

3.1 妊娠期高血压疾病 妊娠期甲减对妊娠期高血压疾病发生的影响主要有: ① TH 对心血管的调节作用: TH 可进入细胞内与甲状腺激素受体 (TRs) 结合从而影响心脏多种基因的表达; 同时 TH 与交感神经系统活性增加有关, 也可使心脏组织对正常的交感神经刺激的反应性增加; 此外, TH 还可以通过改变外周血流动力学而引起心脏前负荷的增加和心肌收缩性的调整。妊娠合并甲减时母体可出现心脏低动力、心输出量降低、影响 β 受体数目及腺苷环化酶功能等改变, 在一系列的反应下, 血管平滑肌趋向收缩, 外周血管阻力增加^[7], 引起舒张压增高, 并进一步导致血压升高。

② 为了满足胎儿生长发育的需要, 母体需要合成充足的蛋白质, 因此母体肝脏的合成功能负担加重。TH 通过与肝脏细胞核内受体结合, 促进信使 RNA (mRNA) 的转录和翻译, 从而增加组织中蛋白质的合成和代谢。甲减时, 肝脏合成蛋白减少, 因此血浆蛋白的功能发挥也受到影响, 血浆胶体渗透压降低, 通过引起组织水肿而引起外周血流阻力增加, 进而使血压升高。③ TH 水平低下时, 胆固醇降解减弱, 可引起血脂水平增高^[8]; 加之妊娠期生理性的高脂状态, 妊娠期甲减孕妇血脂进一步增高。McDonald 等^[9-11]通过研究认为, 甲减在增加心血管疾病的发病风险时, 尤其是在动脉粥样硬化的早期病理表现中, 也对血管内皮功能和脂代谢功能造成不良影响, 子痫前期也有类似的作用与不良影响, 其基本病理变化为血管内皮细胞的损伤。血管内皮功能紊乱阻碍了舒血管物质如一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI₂) 的合成, 促进了缩血管物质如内皮素、血栓素 (TXA₂) 等合成, 使动脉顺应性降低, 全身血管阻力增加, 血管收缩, 血压相应升高。

3.2 妊娠期糖尿病 (GDM) TH 在调节机体糖代谢方面有重要作用。TH 可通过以下几方面影响机体的糖代谢: ① TH 可增强肠道已糖激酶和磷酸激酶的活性, 使肠黏膜细胞对葡萄糖的吸收增加, 加速了糖原增生; 并使糖原分解酶活性增高, 糖原的分解大于合成; ② 甲亢时肌肉组织对胰岛素的敏感性降低, 葡萄糖的摄取利用减少; ③ TH 可以通过环磷酸腺苷 (cAMP) 激活肾上腺素能 β 受体, 增强升糖激素儿茶酚胺的敏感性, 加速糖原的分解^[12]。妊娠期由于下丘脑-垂体的兴奋性增加, 会分泌多种对胰岛素有拮抗作用的激素, 但正常的 TH 分泌能在胰岛素抵抗的情况下维持机体正常的血糖水平^[13]。当发生甲减时, TH 分泌不足会影响下丘脑-垂体-靶腺轴对激素分泌的调控, 导致妊娠妇女内分泌和自主神经功能紊乱, 参与 GDM 的发生^[14]。此外, 妊娠期甲减还可以通过引起脂肪代谢紊乱而引起糖脂代谢异常, 从而引发 GDM^[15]。

3.3 流产 妊娠期甲减可能造成早期自然流产^[16]。妊娠期甲减时, 血清 TH 水平降低, 可负反馈引起促甲状腺激素

释放激素 (TRH) 和 TSH 水平升高。TRH 会使血清泌乳素 (PRL) 水平升高, 进而使黄体生成激素 (LH) 的反应迟纯, 形成黄体生成不足。同时, TH 与卵泡刺激素 (FSH) 为协同作用, 会刺激颗粒细胞产生孕酮, 随着甲状腺功能的减退, 协同作用也会相应减弱, 导致孕酮分泌减少, 发生流产。此外, 甲状腺受交感神经和副交感神经的支配, 甲状腺功能受损时负反馈调节会影响垂体的分泌。冯晓玲等^[17]研究认为, 若神经内分泌系统的完整性和协调性被破坏, 通过下丘脑-垂体-卵巢轴 (H-P-O 轴) 对性腺的发育和性激素分泌产生影响, 最终使妊娠产生不良后果。

3.4 胎儿神经系统发育 TH 是胎儿神经系统发育的必需激素, TH 对于胎儿大脑及神经系统的发生、发育有着重要作用。胎儿的 TH 来源于母体和自身的甲状腺分泌, 胎儿甲状腺系统的成熟主要依靠母体影响。TH 作用于胎儿的神经系统发育可分为 3 个阶段: 第一个阶段 (孕 16~19⁺6 周), 胎儿尚不能自身合成 TH, 主要依靠透过胎盘屏障的母体的 TH 来影响大脑皮质神经元的增生及移行, 还有海马的隆起和内侧神经节形成; 第二阶段 (孕 20 周至分娩), 这时胎儿甲状腺的调控系统及激素代谢已基本成熟, 能够开始并逐渐影响神经元的移行、轴突和树突的形成、突触的发生、神经胶质细胞的分化和移行、髓鞘的形成等神经的形成和发育; 第三个阶段 (出生后至脑发育完善), 此阶段主要依靠自身的甲状腺。TH 相关胶质和髓鞘的形成均受海马齿状回和小脑中颗粒细胞的移行、小脑中的普肯野细胞、皮质中的锥体细胞的影响^[18]。由于 FT4 决定着胎儿的大脑及智力相关组织的发育^[19], 妊娠期甲减 TH 分泌减少, 可造成后代的神经、心理、智力发育异常。有研究表明^[20], 妊娠期母体亚临床甲减或孤立的低 T4 血症也可造成后代智力和运动能力的轻微损害。

3.5 其他 ① 贫血及肾脏功能: TH 有促进红细胞生成的功能, 因此当 TH 分泌减少时可导致骨髓造血功能受到抑制、红细胞生成素缺乏, 导致红细胞生成减少。此外, 甲状腺功能减退时会引起食欲减退、胃酸分泌减少、胆囊收缩减弱, 引起铁及维生素吸收障碍, 加之妊娠期血液稀释^[21], 会导致甲减患者发生轻-中度贫血, 少数可有恶性贫血。TH 不足对肾脏功能及血流动力学也可以产生影响, 表现为肾血流量下降, 肾小管重吸收及最大分泌能力改变。有研究显示在甲减状态下, 血肌酐 (SCr) 浓度可稳定升高。同时 Kumar 等^[22]研究发现了 TH 通过对电解质和多巴胺系统的调节来影响肾脏的功能, 并随着甲减程度的加重而加重, 最终导致肾脏纤维化, 严重时肾功能衰竭。② 妊娠期甲减与早产、死胎、胎盘早剥、胎儿生长受限及胎儿窘迫、新生儿窒息等的发生有密切关系, 但具体发生机制尚不明确。Casey 等^[23]研究发现, 亚临床甲减妊娠妇女早产的发病率接近对照组的 2 倍, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这可能与 TH 参与胎盘发育有关系。Allan 等^[24]研究发现, TSH > 6.0 mU/L 的甲减孕妇胎儿宫内生长受限和死胎的发生率明显高于 TSH < 6.0 mU/L 的甲减孕妇。有研究表明^[25], 合并亚临床甲减婴儿呼吸窘迫综合征的发生率增加 2 倍。

综上所述,妊娠期发生甲减对母体及胎儿有诸多不良影响,从而造成各种不良妊娠结局的发生,更会对胎儿的神经及智力发育造成远期影响。有研究证实^[26],筛查孕妇的甲状腺功能对提高优生优育具有重要作用。因此,临床医生应该增加对妊娠期甲状腺功能筛查的重视,做到早发现、早诊断、早治疗,根据甲状腺功能水平动态调整药物的使用剂量,使甲状腺功能维持在正常水平。同时,对于有先兆流产或合并有妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎盘早剥、贫血及死胎的孕妇,应该及时进行甲状腺功能筛查,从而降低产科并发症及不良妊娠结局的发生,提高产科质量,确保每一次妊娠的安全。最后,根据指南推荐^[2],不同单位或地区应该建立妊娠特异性甲状腺功能指标参考值,为该地区妊娠期甲状腺疾病的诊断提供特异性标准。

4 参考文献

- 1 Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011, 21: 1081-1125.
- 2 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南.中华内分泌代谢杂志,2012,28:354-371.
- 3 袁艳军,郭秋延,李兵锐,等.妊娠期甲状腺功能指标筛查的临床分析.实用检验医师杂志,2015,7:57-59.
- 4 Liu Y, Zhang L, Li J, et al. Maternal marginal iodine deficiency affects the expression of relative proteins during brain development in rat offspring. *J Endocrinol*, 2013, 217: 21-29.
- 5 谢幸,苟文丽.妇产科学.2版.北京:人民卫生出版社,2014:40.
- 6 王冬梅.妊娠合并甲状腺功能减退对胎儿及妊娠结局的影响分析.中国医学工程,2014,22:64.
- 7 单忠艳.妊娠合并甲状腺功能减退症的进展和争论.内科理论与实践,2010,5:125-129.
- 8 夏国新.甲状腺功能减退患者替代治疗前后血脂的变化.国际检验医学杂志,2013,34:1746-1747.
- 9 McDonald SD, Ray J, Teo K, et al. Measures of cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in a cohort of women with a remote history of preeclampsia. *Atherosclerosis*, 2013, 229: 234-239.
- 10 Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, et al. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 2012, 31: 454-471.
- 11 Goynumer G, Yucel N, Adali E, et al. Vascular risk in women with a history of severe preeclampsia. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41: 145-150.
- 12 Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocr Rev*, 2010, 31: 663-679.
- 13 曾妹丽,苏放明.亚临床甲状腺功能减退干预对妊娠期糖耐量的影响.现代妇产科进展,2013,22:350-352.
- 14 康苏娅,汪云,伍理.亚临床甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病发病及其妊娠结局的影响.国际妇产科学杂志,2014,14:419-422.
- 15 Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21: 166-173.
- 16 Ezcurra D, Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12: 95.
- 17 冯晓玲,陈璐,赵颜,等.复发性流产的病因学研究进展.中国医疗前沿,2012,7:14-15.
- 18 Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20: 784-794.
- 19 刘丽娜.妊娠合并甲状腺功能减退对分娩方式及母婴健康的影响.中国社区医师,2015,31:75-76.
- 20 Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics*, 2006, 117: 161-167.
- 21 管琳,林晓,胡振飞.甲状腺功能减低对妊娠期糖耐量及血红蛋白的影响.检验医学,2015,30:90-91.
- 22 Kumar V, Prasad R. Molecular basis of renal handling of calcium in response to thyroid hormone status of rat. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1586: 331-343.
- 23 Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 337-341.
- 24 Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*, 2000, 7: 127-130.
- 25 Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 2005, 105: 239-245.
- 26 郭涓.妊娠合并甲状腺功能减退患者妊娠结局分析.华南国防医学杂志,2014,28:1137-1139.

(收稿日期:2016-07-13)

(本文编辑:李银平)

消息

《实用检验医师杂志》广告业务招商

《实用检验医师杂志》于2009年7月21日获得中华人民共和国新闻出版总署批准的中华人民共和国期刊出版许可证,京期出证第5864号;2009年8月19日获得天津市工商局批准的广告经营许可证,许可证号:1201034000665。广告经营范围:设计、制作印刷品广告,利用自有《实用检验医师杂志》发布广告。本刊为国内外公开发行人。目前本刊编辑部已开发广告业务,欢迎需要在本刊刊登广告的客户联系我们。联系电话:022-23306917,邮箱:ccec@em120.com。