文章编号:1003 -6946(2020)10 -0741 -04

《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第**2**版)》 解读

基金项目：四川省区域创新合作项目(20QYCX0100),四川大学创新火花项目2018SCUH0084o 通讯作者：张雨薇，E-mail:doczhangyuwei@ sina. com

李春雨，牟 童，白明暄，李 杨，张雨薇

(四川大学华西医院内分泌科，四川成都,610041)

中图分类号:R714.256 文献标志码：B

妊娠期甲状腺疾病一直是近年来内分泌学界和 围产医学界的热点领域之一，其对母体及胎儿神经系 统和智力发育的影响也受到广泛的关注。2017年，美 国甲状腺学会(American Thyroid Association**，**ATA**)**颁 布《妊娠期和产后甲状腺疾病诊断和管理指南》1*。* 在此基础上，我国中华医学会内分泌学分会、中华围 产医学分会和国家卫生健康委员会结合国内外诸多 新的研究证据，颁布了 2019年《妊娠和产后甲状腺疾 病诊治指南(第2版**)**》2。现结合国内外最新研究 解读该指南中的重点内容。

**1**妊娠早期促甲状腺激素参考范围上限变化

在妊娠早期，由于人绒毛膜促性腺激素浓度的增 高刺激促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone**，** TSH**)**受体，使游离甲状腺素(free thyroxine**，**FT4**)**轻度 增加，进而引起TSH水平的降低。2011年ATA《妊娠 和产后甲状腺疾病诊治指南》3及2012年中国《妊娠 和产后甲状腺疾病诊治指南》国推荐以2.5 mU/L作 为妊娠早期TSH上限切点值。而近年大量研究证明**，** 妊娠早期TSH上限值明显高于2. 5 mU/Lo国内一项 研究对4800例妊娠早期妇女的甲状腺功能进行筛 查,对其中TSH>2.5 mU/L的妇女进行妊娠20周和 30周的随访，随访结果表明20周和30周时TSH > 3.0 mU/L的妇女分别只占30.2%和24.0% 05。提 示若以2. 5 mU/L作为妊娠早期TSH上限切点值，会 导致亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothy­roidism, SCH**)**的过度诊断。2019年新版指南纳入了 国内一项基于11个研究、涵盖5种试剂和13046例妊 娠女性的Meta分析06**，**分析显示妊娠早期TSH上限 比普通人群上限下降约22%**，**据此计算所得数值非常 接近4.0 mU/Lo所以,4.0 mU/L也可以作为中国妇 女妊娠早期TSH上限的切点值。故新版指南修改为**：** 妊娠早期TSH上限的切点值为普通人群TSH参考范 围上限下降22%得到的数值或4.0 mU/Lo这一变动 是近年来国内外学者对妊娠期甲状腺正常参考值范 围认识的推进。

**2**妊娠期甲状腺功能减退的治疗目标改变

孕妇妊娠期临床甲状腺功能减退(简称甲减**)**发 生率约为0.2% ~1%，甲减会增加妊娠不良结局的风 险,包括子痫前期、早产、低出生体质量儿和流产等**，** 还可能损害婴儿神经系统功能发育，因此必须予以治 疗07 o中国2012版指南推荐妊娠期甲减治疗目标是 妊娠早期TSH值0.1 ~ 2. 5 mU/L**,**妊娠中期TSH值 0.2 ~3.0 mU/L**,**妊娠晚期 TSH 值 0.3 ~3.0 mU/Lo 对 此,新版指南修改为：将TSH控制在妊娠期特异性参 考范围的下1/2**,**如无法获得妊娠期特异性参考范围**，** 则可控制血清TSH在2.5 mU/L以下。由于妊娠期甲 减对妊娠结局及新生儿均会产生不良影响，应及时在 妊娠早期对孕妇进行常规甲状腺筛查，早期诊断有利 于积极控制病情，改善妊娠结局。目前临床首选左旋 甲状腺素(levothyroxine, L-T4**)**治疗妊娠期甲减，它能 有效调节TSH水平，达到指南要求的治疗目标，且副 反应较小。

**3**妊娠期SCH的治疗策略分层细化

大量病例对照及回顾性研究结果表明妊娠期SCH 可导致早产、流产、妊娠期糖尿病等不良妊娠结局。近 年来,妊娠期SCH是否需要干预治疗引起医学界的广 泛关注。美国一项研究纳入5405例妊娠期SCH患者**,** 研究甲状腺激素治疗对孕妇及胎儿的影响，结果提示与 未接受治疗的患者相比,妊娠期SCH患者接受甲状腺 激素治疗可降低流产、死产风险，但增加早产、妊娠糖尿 病和先兆子痫的风险08 o而妊娠期SCH的干预治疗能 否改善后代智力是该研究领域的热点问题。CATS研 究09结果显示:对SCH或低甲状腺素血症的妊娠妇女**,** 在妊娠13周启动筛查与L-T4干预对于后代3岁时的 智力并无改善**;**另外，美国的一项研究也表明，妊娠17 周接受L-T4治疗干预SCH和低甲状腺素血症未能改 善后代智力010 o然而这两项研究的阴性结果是否与其 干预时间较晚有关,仍值得探讨。一项关于妊娠期母体 甲状腺功能与儿童脑形态的前瞻性队列研究11表明**，** 母体甲状腺功能与后代神经发育的相关性从妊娠早期 开始逐渐减弱**,**即妊娠早期是胎儿受母体甲状腺功能影 响最大的时期。研究结果提示，未来的研究宜纳入妊娠 早期的研究对象，且最好根据母亲采血时的孕周进行分 层分析。在妊娠期间服用左甲状腺素钠片是相对安全 的，到目前为止，国内外暂无报道表明该药品会产生致 畸等危害，若将妊娠早期孕妇纳为研究对象，需严密监 测其甲状腺功能及胎儿情况。

关于妊娠期SCH患者的治疗策略，新版指南进一 步分层细化。由于妊娠早期甲状腺过氧化物酶抗体 （thyroid peroxidase antibody**，**TPOAb**）** /抗甲状腺球蛋 白抗体（antithyroglobulin antibody, TgAb**）**阳性显著增 加SCH流产发生风险M**，**因此治疗妊娠期SCH时必 须考虑TPOAb是否阳性。伊朗的一项研究表明若 2.5 mU/L<TSH <4.0 mU/L, TPOAb 阴性的 SCH 患 者在整个妊娠过程接受L-T4治疗与未接受治疗组相 比，在早产方面没有显著差异（P =0.61**）**回。然而**，** TSH >4.0 mU/L时，与未接受治疗的妇女相比，接受 L-T4治疗的妇女的早产率明显较低（P =0.04**）*。***新 版指南推荐根据血清TSH水平.TPOAb是否阳性选择 妊娠期SCH的不同治疗方案。若TSH >妊娠期特异 性参考范围上限（或4.0 mU/L**）,**无论TPOAb是否阳 性,均推荐L-T4治疗**;**若TSH >2.5 mU/L且低于妊娠 特异性参考范围上限（或4.0 mU/L**）**，伴TPOAb阳 性，考虑L-T4治疗;若TSH >2.5 mU/L且低于妊娠特 异性参考范围上限（或4.0 mU/L**）,**伴TPOAb阴性**，** 不推荐L-T4治疗**；**若TSH <2.5 mU/L且高于妊娠特 异性参考范围下限（或0. 1 mU/L**）**，不推荐L-T4治 疗，伴TPOAb阳性时，需要监测TSH**,**反之无需监测。 检测血清TSH、TPOAb对妊娠期SCH的诊断、鉴别诊 断以及治疗方案的确定均有重要的临床意义。

**4**妊娠期单纯低甲状腺素血症

妊娠期单纯低甲状腺素血症病因暂时不明，可能 与碘缺乏或碘过量有关。一项在碘充足地区的调查 发现，妊娠早期碘过量会增加低甲状腺素血症的患病 风险诃。另一项研究结果提示：备孕期和妊娠早期 铁缺乏将显著降低FT4的水平，导致低甲状腺素血症 患病率增加约1倍15。目前妊娠期低甲状腺素血症 是否与妊娠不良结局相关，是否对胎儿神经及智力发 育存在危害仍未可知。关于妊娠期低甲状腺素血症 是否需要治疗，目前证据不足，国际指南观点不一，但 仍以不推荐治疗为主。新版指南沿用2012版指南意 见,既不推荐也不反对在妊娠早期给予L-T4治疗，同 时建议查找低甲状腺素血症的原因（如铁缺乏、碘缺 乏或碘过量等**）**。

**5**妊娠期甲状腺自身抗体阳性

目前,对于妊娠期单纯甲状腺自身抗体阳性患者 干预治疗的相关研究甚少。Negro等16证实L-T4治 疗妊娠期单纯甲状腺自身抗体阳性妇女后早产率及 流产率均显著低于非治疗组。但2019年一项研究表 明单纯TPOAb阳性的孕妇接受L-T4治疗并没有比非 治疗组更高的活产率17。2012版指南中不推荐也不 反对给予干预治疗。新版指南则推荐对单纯甲状腺 自身抗体阳性且有不明原因流产史的妊娠妇女予小 剂量L-T4治疗。

目前，国内外关于TPOAb阳性的孕妇是否接受补 硒治疗证据不足。有研究显示给予单纯TPOAb阳性 的妊娠妇女200 jig/d硒治疗（妊娠12周至产后12 月**）,**与安慰剂组相比，可降低妊娠期间TPOAb浓度**，** 同时减少产后甲状腺功能异常和永久性甲减的发生 率面。然而，英国的一项临床试验发现：与安慰剂组 相比,单纯TPOAb阳性的孕妇（轻、中度缺碘**）**接受 60 ig/d的硒治疗（妊娠12周至分娩**）**，并未影响其 TPOAb的浓度或阳性率，且长期硒治疗可能增加患2 型糖尿病的风险凹*。*现有研究缺乏硒制剂降低TPO­Ab 浓度的持续时间、量效关系的证明，且其副反应有 待进一步考量。因此，新版指南不推荐妊娠期TPOAb 阳性的妇女接受补硒治疗。

**6**妊娠期甲状腺毒症

韩国一项研究纳入了 2886970例妊娠妇女，研究 抗甲状腺药物（antithyroid drug, ATD**）**与新生儿先天性 畸形的关系M*。*结果表明，接受ATD治疗（妊娠早 期**）**的孕妇子代畸形患病率为7.27%，而未使用ATD 的孕妇子代畸形患病率为5. 94% （*P* <0.001**）**。同时**，** 在甲硫咪唑（methimazole, MMI**）**治疗组中，与低剂量 （1 ~ 126 mg**）**相比,妊娠早期的高累积剂量（>495 mg**）** 增加了先天性畸形的风险*。*研究表明妊娠早期ATD 治疗可增加新生儿先天性畸形风险**，**特别是对于接受 MMI治疗或曾接受两种抗甲状腺药物MMI和丙硫氧 嘧啶（propylthiouracil**,** PTU**）］**治疗的孕妇。有研究发 现，妊娠6~10周是ATD致后代出生缺陷的危险窗口 期處。因此，新版指南建议正在接受ATD治疗的妇 女一旦确定妊娠,立即检测甲状腺功能和促甲状腺素 受体抗体，并在妊娠早期密切监测甲状腺功能。根据 FT4和三碘甲状腺原氨酸水平，决定是否继续应用 ATD治疗，尽量在致畸关键期（妊娠6 ~10周**）**之前 停药。

研究发现备孕期及妊娠早期应用PTU导致子代 出生缺陷率低于MMI,分别为8.0%和9. 1%以*。*因 此，既往应用MMI的甲状腺功能亢进妇女妊娠后若继 续用药应转换为PTU**,**且妊娠早期甲状腺功能亢进妇 女用药首选为PTU。关于妊娠中晚期用药建议，新版 指南对于妊娠中晚期是否将PTU改换为MMI没有明 确推荐，但建议仅在妊娠早期使用PTU**,**以减少造成 肝脏损伤的概率。

**7**妊娠期碘营养

妊娠期间，甲状腺激素的分泌、肾脏碘排泄、胎儿 碘需求均会增加。因此，妊娠妇女的碘需要量显著高 于非妊娠妇女。新版指南推荐备孕、妊娠和哺乳期妇 女每天要保证至少250峪的碘摄入量，但不宜超过 500 ^g**，**否则有导致胎儿甲减的危险。

碘最主要的来源是食盐，普通人群从食物中摄取 的碘是有限的。中国人每天摄入约10 g食盐,其中含 碘200 -300 p,g**,**可满足妊娠期间的碘需要量；如果不 食用含碘盐，妊娠期每天需要以碘化钾的形式额外补 碘150峪，或者补充含相同剂量碘化钾的复合维 生素。

新版指南新增关于妊娠期碘营养的评估。国内 一项研究通过评估妊娠期碘营养的动态变化，发现尿 碘/尿肌酐比值和血清无机碘均是良好的评估指 标23。而应用单次尿碘评估妊娠期碘营养有其局限 性**:**其变化受到地区碘营养状态、尿碘清除率、采样时 间点的影响。2017年ATA指南推荐尿碘浓度中位值 为评估指标而非单次尿碘浓度，我国新版指南也指出 评估妊娠妇女碘营养时，单次尿碘与尿肌酐的比值优 于单次尿碘浓度。

**8**妊娠期甲状腺结节和甲状腺癌

妊娠早期行甲状腺切除术可能导致流产和胎儿器 官发育受损，妊娠晚期行手术会增加早产的风险,因此**,** 妊娠中期的甲状腺切除术对母亲和胎儿的风险最低。 但是，如果在妊娠期间进行手术，则应考虑到术后产妇 甲减和潜在的甲状旁腺功能减退的风险。对此,新版指 南增加超声监测频率和推迟手术的适应证:妊娠早期发 现的乳头状甲状腺癌应该进行超声监测，每3个月复查 甲状腺超声，监测肿瘤的增长速度。如果妊娠中期结节 仍然保持稳定，或者是在妊娠后半期发现的结节，手术 或许可以推迟到产后。指南还修改了 TSH抑制目标: 对暂不手术的妊娠期分化型甲状腺癌,2017年ATA指 南及我国新版指南则修改为TSH >2.0 mU/L时，考虑 L-T4治疗，控制血清TSH在0.3 ~2.0 mU/L。

**9**不孕与辅助生殖和甲状腺疾病

印度的一项研究纳入394例不孕患者，其中 23.9%为甲减(临床甲减或SCH**)**患者,76%的甲减患 者在治疗后1年内成功自然妊娠西。同时，应用 L-T4能够防止妊娠后SCH向临床甲减的发展，而且 低剂量L-T4治疗风险较低。因此新版指南推荐对患 有SCH的不孕症的备孕妇女给予L-T4治疗，起始剂 量 25 ~50 pig/do

一项开放性随机临床试验表明，在甲状腺功能正 常、TPOAb阳性且正在接受体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization -embryo transfer**,** IVF-ET**)**的中国女性 中，使用L-T4治疗与不接受L-T4治疗相比，并未降低 流产率或增加活产率處。对于甲状腺功能正常、 TPOAb阳性进行辅助生殖的不孕妇女，新版指南指出 应用L-T4改善辅助生殖结局的证据不足，但若其有 流产史，则应选择L-T4治疗。

**10**结语

妊娠期及产后甲状腺疾病的发病率不断增加，我 们对其认识也在逐步深入。随着我国在妊娠和产后 甲状腺疾病诊治方面的循征医学证据的增多**，**《妊娠 和产后甲状腺疾病诊治指南》将会进一步修改完善。 指南的推广应用，会对我国妊娠和产后甲状腺疾病的 规范化诊断和治疗起到指导和推动作用。对于妊娠 期SCH的干预治疗能否改善后代智力、妊娠期低甲状 腺素血症是否治疗>TPOAb阳性妇女是否需要补硒治 疗等问题，也亟待更多高质量的医学研究证据。

参考文献

1] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the A­

merican thyroid association for thediagnosis and management of thy­roid disease during pregnancy and the postpartum J . Thyroid, 2017, 27(3):315 -389.

2 中华医学会内分泌学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2版)J .中华内分泌代谢杂志,019,5(8):636 -665.

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 J . Thyroid, 2011, 21 (10): 1466 -1467.
2. 中华医学会内分泌学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南

J .中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354 -367.

5 中华医学会，中华医学会内分泌学分会.中华医学会第十二次全 国内分泌学学术会议论文汇编C .中华医学会，中华医学会内 分泌学分会：中华医学会,013： 1.

1. Gao XT, Li YZ, Li JS, et al. Gestational TSH and FT4 reference inter­vals in Chinese women: asystematic review and Meta-analysis J]. Front Endocrinol (Lausanne) ,2018,9：432.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thyroid disease in pregnancy J . Obstet Gynecol,2015,125(4):996 - 1005.
3. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment a­mong pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment J . BMJ, 2017 ,56： i6865.

9 Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screen­ing and childhood cognitive function J] . New England Journal of Medicine, 2012,366(6):493 -501.

10 Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment ofsubclinical hy­pothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy J] . New England Journal of Medicine,2017,376 (9):815 -825.

11] Jansen TA, Korevaar TIM, Mulder TA, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology：a time window-specific analysis of a prospective cohort J] . Lancet Diabetes & Endocrinolo- gy,2019,7(8):629 -637.

12 Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study J . Thyroid, 2014,24( 11) : 1642-1649.

13] Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of levothy­roxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies J . Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017,103(3):926 -935.

14 Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine in­take for early pregnancy in iodine-sufficient regions : a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China J . Journal of Clinical Endo­crinology & Metabolism,2015,100(4): 1630 - 1638.

15] Yu X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China J] . Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015,100 (4): 1594 -1601.

16 Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in eu­thyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications J . Journal of Clinical Endocrinology & Me­tabolism, 2006,91 (7):2587 -2591.

17] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception J . New England Journal of Medicine,2019,380 (14): 1316 - 1325.

18] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supple­mentation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies J] . Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007,92 (4): 1263 -1268.

19 Mao J, Pop VJ, Bath SC, et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency J . European Journal of Nutrition, 2016,55 ( 1) :55 -61.

1. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malfor­mations: a nationwide Korean cohort study J] . Annals of Internal Medicine,2018,168(6):405 -413.
2. Laurberg P, Andersen SL. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk J . European Journal of Endocrinology, 2014, 171 (1) :R13 - R20.

22 Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Birth defects after early pregnan­cy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study J] . Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2013,98 (11) :4373 -4381.

1. Li C, Peng S, Zhang X, et al. The urine iodine to creatinine as an optimal index of iodine during pregnancy in an iodine adequate area in China J] . Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101(3): 1290 -1298.
2. Verma I, Sood R, Juneja S, et al. Prevalence of hypothyroidism in in­fertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroid­ism on infertility J . Int J Appl Basic Med Res, 2012,2 (1) : 17 - 19.
3. Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage a­mong women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial J .JAMA, 2017,318 (22) :2190 -2198.

(收稿日期:2020-07-28)

启事

1. 欢迎广大读者、作者积极投稿，投稿前请认真阅读本刊《稿约》(jpog. sma. org. cn),以了解本刊对来稿的要求，并请遵照撰写。
2. 本刊微信公众号已开通，欢迎登录。微信公众号二维码见目次页。
3. 凡收到本刊有发现缺页、错页等情况，请寄回编辑部调换。