

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.012

文章编号: 1005-8982(2018)30-0062-05

L-T4 替代治疗对妊娠期亚临床甲状腺功能减退 孕妇血清抵抗素、同型半胱氨酸的影响*

赵丽杰¹, 郭飒², 田兴芳¹, 马庆良¹

(1. 上海市嘉定区安亭医院 妇产科, 上海 201805; 2. 上海同济大学附属同济医院
妇产科, 上海 200065)

摘要: **目的** 探讨左旋甲状腺激素替代治疗(L-T4)对妊娠期亚临床甲状腺功能减退(SCH)孕妇血清抵抗素(RE)、同型半胱氨酸(HCY)的影响。**方法** 选取2014年1月-2016年1月该院收治的90例SCH患者,依据随机数字表法将其分为两组:观察组接受L-T4替代治疗,每隔4周复查甲状腺激素(TSH)水平,治疗目标为妊娠早期TSH水平在0.3~2.5 mIU/L,中期和晚期为0.3~3.0 mIU/L,直到治疗达标为止;对照组不接受治疗,每隔4周复查TSH水平。所有患者入院次日及复查TSH当日取空腹肘静脉血,测定血清HCY和RE水平,记录妊娠结局和子代发育12个月的智力情况。**结果** 观察组治疗8周后,血清TSH达到0.3~3.0 mIU/L,达到治疗目标,故将治疗8周的时间点定义为治疗后。观察组治疗后,血清TSH、HCY水平降低($P<0.05$),游离甲状腺素(FT4)、RE水平升高($P<0.05$),对照组各指标无变化($P>0.05$);观察组治疗后的TSH较对照组低($P<0.05$),FT4指标较对照组高($P<0.05$);观察组不良妊娠结局发生率(10.3%)低于对照组(28.1%)($P<0.05$);两组子代发育12个月时的精细动作发育商(FMQ)、大运动发育商(GMQ)、个人社交发育商(ISBQ)及语言发育商(LQ)评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 妊娠早期行左旋甲状腺激素替代治疗有助于降低SCH患者血清TSH、HCY水平,升高抵抗素水平,改善母体状态和妊娠结局,并促进子代智力发育,具有一定的临床意义。

关键词: 左旋甲状腺激素替代治疗;妊娠期亚临床甲状腺功能减退;抵抗素;同型半胱氨酸

中图分类号: R714.2

文献标识码: A

Application of L-thyroid hormone replacement therapy in pregnant women with sub clinical hypothyroidism*

Li-jie Zhao¹, Sa Guo², Xing-fang Tian¹, Qing-liang Ma¹

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Anting Hospital of Shanghai Jiading, Shanghai 201805, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Tongji Hospital Affiliated to Shanghai Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract: Objective To evaluate application of L-thyroid hormone (L-T4) replacement therapy in pregnant women with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** Totally 90 cases of SCH admitted in our hospital from January 2014 to January 2017 were enrolled and randomly divided into the observation group in which patients were treated with L-T4, and control group in which no treatment was employed. The goal of TSH level 0.3-3.0 mIU/L. TSH, serum HCY and RE were checked every 4 weeks. Pregnancy outcome and intelligence development at 12nd month were recorded. **Results** Serum levels of TSH and HCY levels in observation group were decreased ($P<0.05$)

收稿日期: 2018-05-15

*基金项目: 上海市嘉定区卫计委科研课题(No: 2016-KY-11)

[通信作者] 马庆良, E-mail: 2906536100@qq.com

and FT4 and RE levels were increased ($P < 0.05$) significantly post treatment when compared with the same patient prior to any treatments or control group. However no obvious changes were observed in control group. Patients in observation group experienced decreased rate of adverse outcome when compared with control group ($P < 0.05$). Significant differences of FMQ, GMQ, ISBQ and LQ in two groups were witnessed ($P < 0.05$). **Conclusion** L-thyroid hormone replacement therapy is of promising clinical significance.

Keywords: L-thyroid hormone replacement therapy; subclinical hypothyroidism; resistin; homocysteine

妊娠期亚临床甲状腺功能减退 (subclinical hypothyroidism, SCH) 是指妊娠期妇女受绒毛膜促性腺激素水平升高及母体免疫状态变化等因素所致的一种疾病状态, 主要表现为血清甲状腺激素水平正常, 但促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 轻度升高, 约占妊娠期妇女的 2% ~ 5%^[1]。有研究证实^[2], SCH 孕妇发生免疫异常和高脂血症风险高, 严重影响胎儿的中枢神经系统发育和妊娠结局, 导致胎儿智力发育和体格生长不良, 而合理的左旋甲状腺素 (L-thyroid hormone, L-T4) 替代治疗能有效改善孕妇的机体异常, 降低胎儿发育异常的风险^[3]。同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY)^[4] 与胎儿的生长发育密切相关, 母体血清高水平的 HCY 通过引起内皮细胞损伤和血管平滑肌细胞增殖, 导致胎盘血流异常, 使得胎儿从母体摄入营养物质受限, 导致胎儿发育异常。抵抗素 (resistin, RE)^[5] 是一种脂肪细胞因子, 参与母体的免疫调节和脂代谢, 与孕妇的 SCH 发病密切相关。为全面评估 L-T4 治疗 SCH 的疗效, 选取该院收治的 SCH 患者, 给予 L-T4 治疗和未治疗, 观察 L-T4 治疗对 SCH 患者血清 HCY、RE 的影响, 以期 L-T4 治疗在 SCH 患者中的广泛应用提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般研究

选取 2014 年 1 月 -2016 年 1 月该院收治的 90 例 SCH 患者, 依据随机数字表法将其分为两组, 每组各 45 例。随访过程中脱落 5 例, 共 85 例纳入本研究。观察组 45 例 (接受 L-T4 替代治疗)。年龄 22 ~ 35 岁, 平均 (27.9 ± 1.2) 岁; 孕周 (7.4 ± 0.9) 周; 孕次 (1.8 ± 0.8) 次; 产次 (1.5 ± 0.9) 次。对照组 40 例 (不接受治疗)。年龄 23 ~ 36 岁, 平均 (28.1 ± 1.1) 岁; 孕周 (7.3 ± 0.8) 周; 孕次 (1.9 ± 1.0) 次; 产次 (1.6 ± 1.4) 次。纳入标准: ①符合美国甲状腺协会 2011 年颁布的《妊娠期和产后甲状腺疾病处理指南》^[6] 中的 SCH 诊断标准; ②自愿参与本研究, 签署知情同意书; ③孕 6 ~ 8 周接受常

规孕检和甲状腺功能检测, 并在该院建卡; ④自然受孕; ⑤怀孕前在碘适量地区居住时间 ≥ 5 年; ⑥入组前 2 周内未服用任何维生素药物。排除标准: ①合并高血压和糖尿病; ②合并肝、肾、心及脑血管疾病; ③肿瘤; ④酗酒; ⑤具有甲状腺病史或手术史; ⑥肺结核; ⑦未追踪到妊娠结局和子代发育情况; ⑧双胞胎孕妇; ⑨治疗过程中不能按实验方案进行治疗。两组基本资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

1.2 方法

①治疗方法: 对照组不做任何治疗处理, 但每隔 4 周复查 TSH 水平。观察组采用 L-T4 替代治疗, 具体如下: 每隔 4 周复查 TSH 水平, 依据患者血清 TSH 水平口服相应剂量的 L-T4 (批号: 195562, 德国默克公司), $2.5 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} < 5.0 \text{ mIU/L}$, 口服 $50 \mu\text{g/d}$, $5.0 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} < 8.0 \text{ mIU/L}$, 口服 $75 \mu\text{g/d}$, $\text{TSH} \geq 8.0 \text{ mIU/L}$, 口服 $100 \mu\text{g/d}$, 妊娠早期治疗目标为 $0.3 \sim 2.5 \text{ mIU/L}$, 中期和晚期为 $0.3 \sim 3.0 \text{ mIU/L}$, 直到治疗达标为止。②观察指标: 所有患者入院次日及复查 TSH 当日取空腹肘静脉血, 用于治疗前后血清各项指标测定。观察组治疗 8 周后全部达标, 故将治疗 8 周的时间点定义为治疗后。治疗 8 周时, 观察组孕周为 (15.8 ± 0.9) 周, 对照组孕周为 (15.7 ± 1.1) 周, 两组孕周比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血浆处理方法: 取空腹肘静脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 用于血清各指标测定。治疗前后甲状腺功能测定: 采用电化学发光免疫分析仪擦旌两组治疗前后的血清 TSH、游离甲状腺素 (thyroxine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸水平 (serum free triiodothyronine, FT3)。治疗前后血清 HCY、RE 水平: 采用全自动生化分析仪测定 HCY 水平, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定 RE 水平, 试剂盒购自于美国 Phoenix 公司, 具体操作参照说明书进行。③记录孕妇妊娠结局。④子代智力发育情况: 待两组子代发育至 12 个月时, 采用盖舍尔 (Gesell) 智力发育表评价患者子代智力发育情况 [包括适应性行为发育商

(adaptive behavioral developmental quotient, ABQ)、精细动作发育商 (fine motor development quotient, FMQ)、大运动发育商 (gross motor quotient, GMQ)、个人社交发育商 (individual social behavior quotient, ISBQ) 及语言发育商 (language development quotient, LQ)]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组甲状腺功能指标比较

观察组治疗 8 周后, 血清 TSH 达到 0.3 ~ 3.0 mIU/L, 达到治疗目标。观察组治疗后, 血清 TSH 水平降低 ($P < 0.05$), FT4 水平升高 ($P < 0.05$), 对照组 TSH、FT4 指标无变化 ($P > 0.05$), 观察组治疗后 TSH 较对照组低 ($P < 0.05$), FT4 较对照组高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组甲状腺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TSH/ (mIU/ml)		t 值	P 值	FT3/ (mIU/ml)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组 ($n=45$)	8.01 \pm 1.40	2.84 \pm 0.82	24.268	0.000	4.70 \pm 1.33	5.01 \pm 1.29	1.274	0.205
对照组 ($n=40$)	8.05 \pm 1.80	7.95 \pm 2.21	0.199	0.843	4.78 \pm 1.03	4.87 \pm 1.23	0.317	0.752
t 值	0.117	12.663			0.295	0.501		
P 值	0.907	0.000			0.769	0.618		

续表 1

组别	FT4/ (mIU/ml)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后		
观察组 ($n=45$)	12.89 \pm 1.78	15.88 \pm 1.85	8.899	0.000
对照组 ($n=40$)	12.91 \pm 1.99	13.00 \pm 2.08	0.197	0.845
t 值	0.245	6.574		
P 值	0.807	0.000		

2.2 两组血清 HCY、RE 水平比较

观察组治疗后血清 HCY 水平下降 ($P < 0.05$), RE 水平升高 ($P < 0.05$), 对照组无变化 ($P > 0.05$), 观察组与对照组治疗后血清 HCY、RE 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组妊娠结局比较

观察组早产 2 例, 流产 1 例, 新生儿窒息 1 例, 不

表 2 两组血清 HCY、RE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	RE/ (μ g/ml)		t 值	P 值	HCY/ (μ mol/L)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组 ($n=45$)	8.04 \pm 1.81	9.27 \pm 2.28	3.218	0.002	14.33 \pm 3.28	11.88 \pm 2.51	4.610	0.000
对照组 ($n=40$)	8.31 \pm 2.44	8.21 \pm 2.35	0.167	0.868	14.42 \pm 4.13	14.38 \pm 3.72	0.102	0.919
t 值	0.118	2.808			0.126	3.399		
P 值	0.906	0.006			0.9	0.001		

表 3 两组子代智力发育比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ABQ	FMQ	GMQ	ISBQ	LQ
观察组 ($n=45$)	104.1 \pm 5.9	104.2 \pm 3.8	106.2 \pm 3.5	102.4 \pm 4.1	104.3 \pm 4.5
对照组 ($n=40$)	103.9 \pm 6.2	100.1 \pm 3.4	101.3 \pm 3.1	99.0 \pm 3.4	99.2 \pm 3.2
t 值	0.151	5.081	6.614	3.992	6.235
P 值	0.880	0.000	0.000	0.000	0.000

良妊娠结局发生率为 10.0%。对照组早产 2 例, 流产 5 例, 新生儿窒息 3 例, 死胎 1 例, 不良妊娠结局发生率为 27.4%, 两组妊娠结局比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.694, P=0.030$)。

2.4 两组子代智力发育情况比较

两组子代发育 12 个月时的 FMQ、GMQ、ISBQ 和 LQ 评分比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 而两组子代发育 12 个月时的 ABQ 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

随着医疗水平的进步和临床 SCH 筛查的开展, SCH 发病率呈增高趋势^[7]。近年来有研究证实^[8], 母体的甲状腺功能状态与胎儿发育密切相关。SCH 除会增加不良妊娠结局和并发症发生外, 还会损害子代的身體和智力发育, 因此 SCH 的治疗至关重要。

郝迎春^[9]指出, 对患有 SCH 的孕妇, 应给予 L-T4 替代治疗, 治疗时间越早越好, 以确保妊娠 4~6 个月 (胎儿第 1 个脑快速发育期) 甲状腺素能足量供应。本研究选取孕周 6~8 周的孕妇, 分别给予 L-T4 替代治疗和不治疗, 发现治疗后对照组孕期血清 TSH、FT4 水平无变化, 而观察组 TSH、FT4 水改善并恢复至正常水平, 表明在妊娠早期给予有效的 L-T4 治疗后, 患者下丘脑-垂体-甲状腺素功能轴逐渐恢复, 能稳定分泌胎儿发育所需要的甲状腺激素, 干预效果良好, 与胡庆芬等^[10]研究一致。甲状腺激素是大脑发育的关键激素, 即使妊娠期轻微的甲状腺功能减退也会引起胎儿的脑细胞结构和组织学的变化^[11]。进一步追踪子代的智力发育情况, 发现观察组子代发育 12 个月时的 FMQ、GMQ、ISBQ 及 LQ 评分高于对照组, 说明 L-T4 治疗提高了母体甲状腺激素水平供应, 有助于改善胎儿产后智力发育, 尤其是后代精细动作、语言等基础神经系统改善较为突出, 可能与神经元细胞的倍增效应和移行改善有关^[12]。目前关于 L-T4 替代治疗是否能够改善子代智力发育情况, 文献报道仍存在争议: 胡庆芬等研究发现经 L-T4 替代治疗患者子代发育至 6 和 12 个月时的 GMQ、LQ 评分高于非治疗组, 表明 L-T4 替代治疗可促进子代智力发育; 而 CASEY 等采用 L-T4 治疗 SCH 患者, 发现其子代发育至 5 岁时的 IQ 评分与安慰剂组无差异, 本研究结果与胡庆芬等研究结果一致, 但与 CASEY 等结果不同, 可能与入组孕妇的妊娠孕周有关, 本研究和胡庆芬等纳入的治疗组孕周分别为 (7.4 ± 0.9) 和 (10.5 ± 1.8) 周, 而 CASEY

等纳入孕周为 16.7 周。此外, 观察组不良妊娠结局发生率低于对照组, 表明 L-T4 治疗有助于改善母体妊娠结局。

RE 是一种只当细胞分泌的类似炎症因子结构的蛋白、通过食物摄入, 主要参与机体的免疫调节和血脂代谢。研究已经证实, 甲状腺激素水平影响抵抗素水平。TSH 通过增加脂肪酶活性促进脂肪动员, 而 TSH 水平受甲状腺激素负反馈调节, 因此甲状腺激素水平影响患者血脂水平。代丽丽等^[14]研究发现, SCH 患者血清 RE 水平降低, 导致患者血脂代谢异常, 增加糖尿病、动脉粥样硬化发生的风险。本研究中, SCH 患者经 L-T4 治疗后, 患者抵抗素水平升高, 恢复至正常水平。据文献^[13]证实, TSH 可直接抑制瘦素基因的表达, 生理剂量的 T3 可增加瘦素及其 mRNA 的分泌, 说明人体抵抗素水平受甲状腺激素水平变化影响, 而 SCH 患者经 L-T4 治疗, 甲状腺激素水平恢复正常, 因而抵抗素水平恢复至正常。但与代丽丽等研究结果比较, 本研究观察组治疗后的抵抗素水平较正常人群偏低, 可能是样本量太少所致。

HCY 来源于食物中的蛋氨酸, 人体不能合成, 主要用于维持人体含硫氨基酸的平衡。一般来说, 人体 HCY 水平主要受遗传、食物结构的影响。HCY 易氧化, 形成具有毒性的过氧化物、超氧离子自由基损伤血管内皮细胞。高度活化的 HCY 能够诱导血小板聚凝血因子, 促进血栓形成并影响子宫胎盘血流, 导致胎儿难以从母体摄取足够的影响物质和氧气, 从而影响胎儿的生长发育, 导致不良妊娠结局。李鲁宏等^[15]研究发现, SCH 患者血清 HCY 处于高水平, 是导致胎儿智力发育不良的原因之一。本研究中, 经 L-T4 治疗后, 观察组血清 HCY 水平降低, 表明 SCH 患者甲状腺激素水平的改善降低 HCY 水平, 这可能是胎儿智力发育改善的另一个原因, 但具体的降低 HCY 水平的机制还有待于进一步研究。

总之, 妊娠早期行 L-T4 替代治疗有助于降低 SCH 患者血清 TSH、HCY, 升高 RE 水平, 改善患者母体状态和妊娠结局, 并促进子代智力发育, 具有一定的临床意义。

参 考 文 献:

- [1] CASEY B M, THOM E A, PEACEMAN A M, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(9): 815-825.
- [2] 孙亚琴. 左甲状腺素钠联合中药治疗 SCH 伴血脂异常的临床观

- 察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 18(5): 707-709.
- [3] 胡庆芬, 邓宁, 邱宇阳. L-T4 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退妇女后代神经智力发育的影响研究 [J]. 中国医药导刊, 2016, 15(1): 48-49.
- [4] YANG N, YAO Z, MIAO L, et al. Novel clinical evidence of an association between homocysteine and insulin resistance in patients with hypothyroidism or subclinical hypothyroidism[J]. PLoS One, 2015, 10(5): 1-10.
- [5] AKSOY D Y, CINAR N, HARMANCI A, et al. Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy[J]. Medical Science Monitor, 2013, 19(8): 210-215.
- [6] 沈莺, 李梅芳, 李连喜. 美国甲状腺协会 2011 年妊娠期及产后甲状腺疾病诊治指南解读 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(10): 634-639.
- [7] 郑建霞, 何亚萍, 乔国显. 唐山地区 2012 ~ 2014 年孕早期亚临床甲状腺功能减退的调查分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(5): 522-524.
- [8] 李建宁, 赵迎春, 何岚, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症对其后代智力的影响及干预效果分析 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(1): 64-67.
- [9] 郝迎春. 妊娠亚临床甲状腺功能减退症的危害与治疗 [J]. 社区医师: 医学专业, 2013, 15(2): 50-50.
- [10] 胡庆芬, 邓宁, 邱宇阳. L-T4 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退妇女后代神经智力发育的影响研究 [J]. 中国医药导刊, 2016, 18(1): 48-49.
- [11] MOOG N K, ENTRINGER S, HEIM C, et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development[J]. Neuroscience, 2017, 342(13): 68-100.
- [12] ZHIHONG L, RUIYING W. 妊娠甲状腺功能亢进症对子代脑发育的影响 [J]. 临床荟萃, 2016, 31(3): 258-261.
- [13] 汪启迪, 陈名道, 唐金凤, 等. 不同甲状腺功能状态对人体血清瘦素水平的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2): 96-99.
- [14] 代丽丽, 耿玉兰, 孙静娜, 等. 超敏 C 反应蛋白和抵抗素与亚临床甲状腺功能减退症的相关性 [J]. 广东医学, 2014, 35(12): 1911-1912.
- [15] 李鲁宏, 蔡佩雅, 张培茹, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清叶酸, 维生素 B12, 同型半胱氨酸水平测定及临床意义 [J]. 中外医学研究, 2016, 14(11): 55-57.

(唐勇 编辑)