

重视妊娠早期甲状腺毒症甄别

GTT 与 Graves 病治疗不同、转归各异,需注意病史、临床特征及免疫指标差异

▲ 中国医科大学附属第一医院内分泌科 李玉妹

妊娠期一过性甲状腺毒症(GTT)是一种非自身免疫性的妊娠期甲状腺疾病,于正常女性的妊娠早期首次出现,表现为促甲状腺激素(TSH)降低和甲状腺素水平升高,发病率为0.1%~11%,是妊娠期甲状腺毒症的主要病因。妊娠期毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)是一种自身免疫性疾病,临床表现并不限于甲状腺,常有自身免疫性甲状腺病史、甲状腺自身抗体阳性,常持续到妊娠中晚期。

妊娠 Graves 病因其高代谢率使机体处于负氮平衡及交感神经兴奋性增加状态,对母婴危害极大,若处理不当可致胎儿甲亢、畸形、死胎、流产,母亲甲亢危象等不良产科并发症,故提倡早诊断、早治疗。而 GTT 由于其自限性,在妊娠第一期末或第二期初可自行恢复,无需药物治疗。因此,两种疾病的早期鉴别,对减少误诊、漏诊,提高患者预后尤为重要。

GTT 为妊娠早期甲状腺毒症首要病因

GTT 的发生与妊娠第一期具有促甲状腺激素活性的人绒毛膜促性腺激素(hCG)增加相关。有研究报道,妊娠剧吐、多胎妊娠、TSH 受体突变、胎盘亢进症、卵泡膜黄素化囊肿、葡萄胎及绒毛膜癌多与 GTT 发生相关。

GTT 的发病率各地报道差异较大。美国报道,妊娠期间血清 TSH 降低发生率为 0.8%,妊娠早期甲状腺毒症发病率为 0.1%~0.2%;Glinoe 等报道 GTT 发病率为 2%~3%,而日本报道仅为 0.3%;印度 2011 年报道,妊娠早期甲状腺毒症发病率为 7%,其中 GTT 为 6.4%,Graves 病为 0.6%。各研

究中甲状腺毒症、GTT 及 Graves 病发病率的差异,与诊断标准、入组时间、调查人数及不同种族地区等因素均有关。笔者团队于 2011 年 10 月至 2013 年 10 月进行了“妊娠早期妇女碘铁营养缺乏、亚临床甲状腺激素缺乏:筛查与干预”项目研究,共纳入 8105 例妊娠早期女性。采用妊娠特异性甲状腺疾病诊断标准发现,妊娠早期甲状腺毒症发病率为 1.34%,其中 GTT 发病率为 0.90%、Graves 病发病率为 0.44%,妊娠早期 GTT 发病率为 Graves 病的 2.05 倍,支持其他研究关于“GTT 为妊娠早期甲状腺毒症首要病因”的论断。

GTT 与生理表现及 Graves 病的鉴别

GTT 发生于妊娠早期,其临床表现与妊娠第一期的生理表现较为相似,且为一过性,诊断较困难,即使出现较明显的临床表现也与 Graves 病难以鉴别(图 1)。

女性在妊娠期间,甲状腺会出现一些生理改变,如甲状腺素结合球蛋白浓度增加,导致总甲状腺素(T_4)水平升高、肾脏对碘的清除率及 hCG 增加,均使 TSH 下降。因此,健康妊娠女性甲状腺功能的检测结果不同于非妊娠女性。各国指南均建议,应在碘营养状态充足的女性中制定妊娠期特异性 TSH 参考范围。最近一些研究使用的妊娠特异性参考范围中可得出,妊娠早期(1~12 周)正常 TSH 下限可达 0.03~0.13 mU/L。

GTT 对产科并发症的发生无明显意义。比较一致的观点认为,与无 GTT 孕妇比较,同妊

娠期的 GTT 患者的胎儿体重较低,但低体重的发生或与严重呕吐有关,而与一过性妊娠甲亢无确定关系。笔者团队早期研究显示,在妊娠中期(23~25 周),所有 GTT 患者的血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)和游离甲状腺素(FT_4)水平恢复正常。妊娠早期 GTT 患者体重较正常孕妇低,但眼震、手颤等甲亢症状仅出现于 11.3% 的 GTT 患者中。

此外,有文献指出,Graves 病患者红细胞锌浓度降低,甲状腺次级血管收缩峰流速及舒张末流速显著高于 GTT 患者,但仍待进一步证实。笔者团队的调查结果发现,虽然 GTT 和 Graves 病妊娠早期均为甲状腺毒症,但是 Graves 病患者 TSH 显著低于 GTT 患者, FT_3 和 FT_4 显著高于 GTT 患者,甲亢的临床表现较 GTT 组明显。

根据 GTT 症状程度行个体化管理

GTT 与母亲及胎儿健康息息相关,因此 GTT 个体化管理显得非常重要。治疗基本原则为纠正脱水和电解质替代治疗。对于妊娠剧吐的管理包括静脉补液、复合维生素 B 和止吐药物。对于持续呕吐、体重显著下降、尿酮体阳性的患者有必要住院治疗。

Wemicke 脑病是妊

娠剧吐的极为罕见但最为严重的并发症之一,可能与维生素 B_1 缺乏相关。Wemicke 脑病一旦确诊,应立即使用维生素 B_1 治疗,能有效防止疾病进展,逆转无结构变化的脑损伤。肠外营养或鼻饲是少数 GTT 患者的必要选择。

目前并不推荐抗甲状腺药物治疗应用于 GTT,

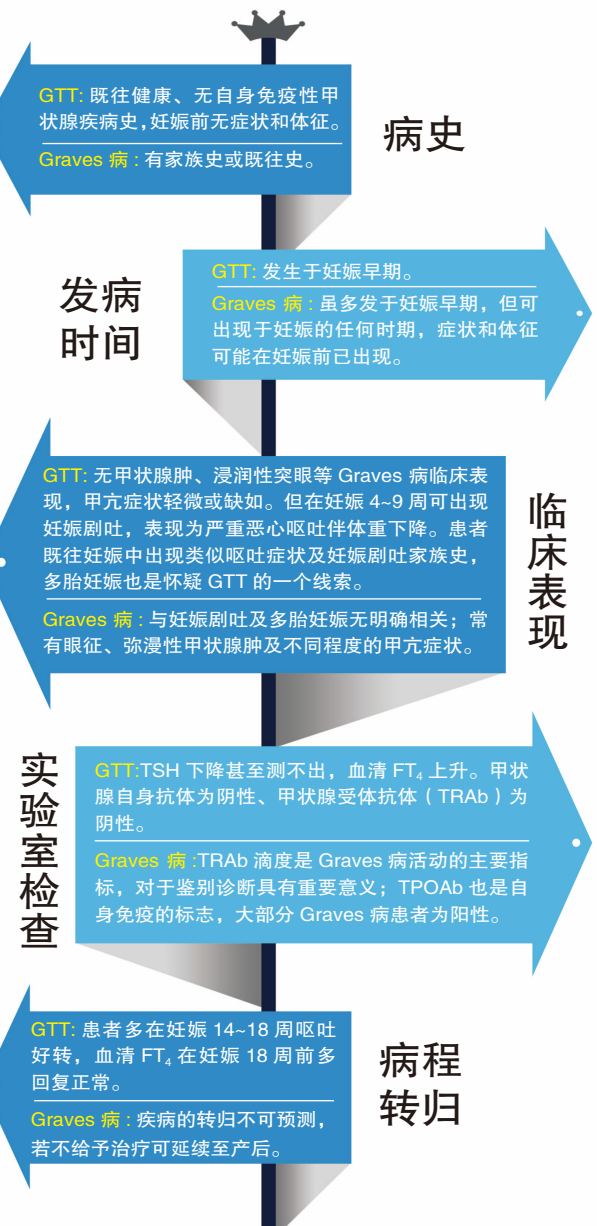


图 1 GTT 与 Graves 病鉴别要点

技术视野

无创产前检测尚不能替代妊娠早期超声检查

无创产前检测(NIPT)可通过采集孕妇外周血,利用胎儿来源的游离核酸进行常见非整倍体筛查。随着二代测序技术的发展,NIPT 在全球迅速得以应用。我国 NIPT 面临多项挑战,NIPT 的合理规范应用、

我国产前筛查和产前诊断体系中 NIPT 的定位等。北京大学第一医院妇产科杨慧霞教授等对此进行了介绍。(中华产医学杂志 2014;17:793) 国际妇产科超声学会 (ISUOG) 2014 年更新的超声检查指南强调,NIPT

不能替代妊娠早期超声检查。ISUOG 建议,在妊娠早期超声检查后,如需进一步评估胎儿染色体三体风险,可选三种方案:(1)结合颈项透明层厚度和(或)其他超声指标、母体血生化指标;(2)若为高龄或有染色体非整倍

体生育史等,考虑直接行介入性产前诊断;(3)首选 NIPT,但应明确目前仍缺乏 NIPT 用于低危人群的循证依据,其阳性预测值低于高危人群。杨教授介绍,我国 NIPT 的开展几乎与发达国家同步,估算累计检测

样本量迄今不少于 40 万例,一定程度上缓解了产前诊断能力不足的压力。但与大部分国家和地区相同,我国该项技术的实施机构为企业;且该技术的复杂性及可能存在的伦理及法律问题,给医患均带来一定的困惑。

杨教授呼吁,NIPT 要进一步发展,首先,需要卫生行政部门给予准入,使临床应用合法化;其次,制定 NIPT 临床应用规范和实验室质控标准,并进一步积累临床资料,提高 NIPT 检出率和准确度。(整理 裘佳)