

妊娠期甲状腺疾病诊治争议热点

防治妊娠期甲状腺疾病是当前优生优育领域的重点问题

▲ 中国医科大学附属第一医院内分泌科 单忠艳 滕卫平



单忠艳 教授



滕卫平 教授

甲状腺激素对母胎至关重要，直接关系到妊娠结局和后代的智力发育。国内外研究发现，妊娠期甲状腺疾病可以导致流产、早产等妊娠并发症发生风险增加，出生后代的智商下降。所以防治妊娠期甲状腺疾病是当前优生优育领域的重点问题，其中亚临床甲状腺功能减退症（甲减）和低甲状腺素血症（低 T_4 血症）的诊断标准以及亚临床甲减的治疗是充满争议的热点问题。



3.8 妇女节

关注女性健康

承载民族未来

问题一 妊娠早期血清 TSH 上限 2.5 mIU/L 适合中国妊娠女性吗？

妊娠早期促甲状腺激素 (TSH) > 2.5 mIU/L 作为甲减诊断标准不适合中国妊娠女性，必须采取妊娠特异性的 TSH 标准诊断妊娠期甲状腺疾病，否则可导致过度诊断。妊娠 4~6 周的女性可以采取普通人群的诊断标准。

血清 TSH 上限是诊断甲减和亚临床甲减的一线指标。近几年，越来越多的临床证据表明，妊娠早期血清 TSH 上限切点值 2.5 mIU/L 不仅不适合中国妊娠女性，也不适合美国和其他国家的妊娠女性。

比较国内外相关研究可以看出，我国妊娠早期妇女 TSH 水平高于国外研究。究其原因，美国生化学会 (NACB) 建议确定 TSH 参考值的方法排除了甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 阳性、具有甲状腺疾病

家族史和个人史、甲状腺肿大和服用了影响甲状腺功能药物 (雌激素除外) 的患者。

但事实上，影响 TSH 的因素还有很多，有些因素对于特殊的人群可以不予考虑，例如生理节律、季节变化、种族、性别、年龄；而另外一些因素是必须考虑的，例如孕龄、试剂来源和检测方法、体重和碘营养状况。

我国实施普遍食盐加碘法规以来，总体人群的血清 TSH 轻度升高，所以，推测我国妊娠妇女 TSH 水平的升高与整体人群 TSH 水平有关。

问题二

妊娠期应用 FT_4 还是 TT_4 ？何种检测方法更合适？

非妊娠状态总 T_4 (TT_4) 参考值乘以 1.5 作为妊娠期 TT_4 参考值只适合于妊娠 16 周之后，用于妊娠早期是不合适的。妊娠期游离 T_4 (FT_4) 应采用试剂特异和妊娠特异的参考值。

T_4 是诊断妊娠期甲减和低 T_4 血症的关键指标。临床普遍采用 (电) 化学免疫分析法测定 FT_4 和 (或) TT_4 。妊娠期选择哪个指标、何种检测方法更合适？

妊娠期由于甲状腺素结合球蛋白 (TBG) 水平增加，使得结合型 T_4 水平升高， TT_4 水平随之升高。但需要注意的是， TT_4 水平在妊娠 7 周开始逐渐升高，直到妊娠 16 周才达到平稳的水平，约是非妊娠时的 1.5 倍，并持续到分娩。

所以，在妊娠 16 周之前， TT_4 是逐渐升高的过程，例如在妊娠 12

周 TT_4 仅是基础值的 1.33 倍。非妊娠状态 TT_4 参考值乘以 1.5 作为妊娠期 TT_4 参考值只适合于妊娠 16 周之后，用于妊娠早期不合适。

FT_4 的检测方法也是颇有争议的问题。目前临床广泛采用的 (电) 化学免疫发光法测定的 FT_4 事实上并非真正的 FT_4 。血清 FT_4 的浓度仅占 TT_4 的 0.03%。妊娠时 TBG 浓度增加、白蛋白浓度减少等因素会影响 FT_4 测定的准确性。

FT_4 测定最好是先采用平衡透析或高效液相色谱超滤将 FT_4 与结合型的 T_4 分开，然后再

应用敏感的仪器，例如电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS) 测定微量的 FT_4 。这是妊娠期 FT_4 检测最准确的方法，但是耗时费力而且仪器昂贵，不能在临床上广泛应用。

免疫化学发光法和 ICP-MS 方法测得的 FT_4 是否有很好的相关性决定了临床能否应用 FT_4 作为诊断指标，在这方面一直存有争议。

最近，笔者在碘适量地区根据 NACB 的标准选择妊娠女性，同一人群从妊娠 8 周纵向观察到 36 周，发现应用 (电) 化学发光法测得

的 FT_4 与 ICP-MS 测得的 FT_4 有相似的变化趋势，结果与以往的研究一致，提示 (电) 化学免疫发光法测得的 FT_4 可以作为妊娠期的诊断指标。

妊娠早期由于绒毛膜促性腺激素 (hCG) 的作用， FT_4 水平升高，通常升高基础值的 10%~15%，到妊娠中期， FT_4 水平逐渐下降，妊娠晚期较基础值降低 15% 左右。 FT_4 下降的原因包括：hCG 水平下降；TBG 水平升高， TT_4 浓度升高；胎盘 II 型、III 型脱碘酶活性增加；铁缺乏；体重增加等。

另外，不同的试剂盒得到的 FT_4 参考范围也有所不同，所以妊娠期 FT_4 应采用试剂特异和妊娠特异的参考值。

问题三

妊娠期亚临床甲减是选择性治疗还是全部治疗？

TSH > 妊娠特异诊断标准的亚临床甲减，无论抗体是否阳性，考虑左甲状腺素 ($L-T_4$) 治疗；TSH 介于 2.5 mIU/L 和参考范围上限的妊娠妇女，既往有不良妊娠史或甲状腺自身抗体阳性，考虑 $L-T_4$ 治疗；否则不治疗，但需监测甲状腺功能。

国内外指南均建议，妊娠期女性亚临床甲减增加不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的风险。

对于 TPOAb 阳性的亚临床甲减妊娠女性，推荐给予 $L-T_4$ 治疗。但是由于循证医学的证据不足，对于 TPOAb 阴性的亚临床甲减妊娠女性，既不予反对，也不推荐给予 $L-T_4$ 治疗。

是否需要治疗的证据来自妊娠并发症的发生风险和后代智力的影响。研究显示，根据妊娠期 TSH 参考值上限

诊断的亚临床甲减，无论 TPOAb 是否阳性均增加流产、早产、高血压、妊娠糖尿病、先兆子痫和低体重儿等发生风险，妊娠早期 TSH 大于妊娠特异正常参考值上限使后代智力和运动能力发育指数下降，在妊娠早期 (<8 周) $L-T_4$ 治疗能使后代智力和运动发育指数免受影响。

因此，根据 TSH 妊娠特异性参考值诊断的亚临床甲减无论 TPOAb 是否阳性均应考虑 $L-T_4$ 治疗。

妊娠早期 TSH > 2.5

mIU/L 但低于妊娠特异性参考值上限的研究虽然有限，但仍然发现流产、早产、胎盘早剥的发生风险增加。

对合并甲状腺自身抗体阳性或既往有流产等不良妊娠史的妊娠早

期妇女，如果 TSH > 2.5 mIU/L，考虑 $L-T_4$ 治疗。根据妊娠特异性 TSH 参考值上限诊断的亚临床甲减， $L-T_4$ 治疗剂量的选择、治疗目标和监测频率可以参考指南的推荐。

妊娠早期 TSH > 2.5 mIU/L 但低于妊娠特异性参考值上限的妇女，如需治疗， $L-T_4$ 起始剂量可以选择每天 50 μ g，4 周复查。

