

- 高乳腺癌诊断的意义[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(12): 1255-1257.
- [12] 周军, 王昭昕, 王岩, 等. 乳腺癌患者手术治疗前后血清 CA153、CA125、TSGF 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 228-230.
- [13] 胡望平, 叶桂云, 池细梯, 等. CA153 等在乳腺癌肺癌及几种疾病中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(6): 772-775.
- [14] 高海锋. 肿瘤标记物 CA125 检测对肺癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(11): 1899-1900.
- [15] 郭大文. 肺癌患者血清 CEA、CA125 水平分析及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(40): 275.
- [16] 张卫华, 李连琨, 吴自平. 血清肿瘤标记物联合检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值[J]. 实用预防医学, 2007, 14(3): 891-893.
- [17] 陈文彰, 董林. 肿瘤标志物联检在诊断胃、结直肠癌中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 220-221.
- [18] 屈王蕾, 吕杰强, 董剑达. 血清和腹腔液 CA125 对子宫内膜异位症和子宫腺肌症的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(16): 2252-2254.
- [19] 李桂梅, 李雪连. 米非司酮治疗子宫内膜异位症疗效的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(6): 907-908.
- [20] 方瑞芳, 林庆顺, 林美玲. 糖蛋白抗原 125 水平对子宫体癌的预测价值[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(12): 1765-1767.
- [21] 杨宝中, 苗莉. CA125 在多种疾病中的变化[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 284-285.

(收稿日期: 2011-09-22)

妊娠合并甲状腺功能减退症的研究现状及实验室检测

王承缙 综述, 张月香 审校(天津市中心妇产科医院 300100)

【关键词】 妊娠; 甲状腺功能减退症; 自身抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.02.044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)02-0212-03

甲状腺疾病是常见的内分泌疾病, 近年来我国发病率呈上升趋势, 而育龄妇女是甲状腺疾病的高发人群。对于女性来说, 甲状腺激素的功能不仅是调节机体的物质和能量代谢, 促进人体的生长发育, 还是除卵巢和垂体之外影响女性生殖周期和功能的重要内分泌器官。甲状腺功能减退症(甲减)是大多数甲状腺疾病的最终转归, 在普通人群患病率为 0.8%~1.0%, 亚临床甲减的患病率为 4%~10%^[1]。随年龄的增长而增加, 女性较男性多见。

甲减的发病和危害已逐步为人们所认识, 女性妊娠期这一特殊的生理周期的甲状腺功能状态也逐步成为国内外学者关注的热点。妊娠期胎盘分泌大量激素, 孕妇下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于一种特殊的应激状态, 同时母体免疫状态也产生变化, 因此对甲状腺激素的产生和代谢均有一定影响。由于妊娠合并亚临床甲减的发病比较隐匿, 症状与妊娠反应容易混淆, 往往被忽视。随着近年来的研究, 国内外文献报道, 妊娠合并亚临床甲减的发病率较高, 对妊娠结局和后代神经智力发育有很大影响, 近年来也引起内分泌和围产医学界的高度重视。

1 妊娠合并甲减的危害

妊娠合并甲减的临床危害不仅局限于孕妇本身, 还累及胎儿, 因为甲状腺激素对胎儿神经系统发育非常重要, 妊娠前 20 周胎儿甲状腺激素完全依靠母体, 21~40 周来源胎儿自身甲状腺, 母体甲状腺激素仍作为补充。国内外的许多研究显示妊娠合并甲减与妊娠高血压、胎盘早剥、自发性流产、胎儿窘迫、早产以及低体质量儿的发生有关^[2]。妊娠亚临床甲减如果不及干预有部分孕妇会发展成临床甲减。近年来国外的研究报导妊娠期亚临床甲减对后代智力也有影响。时娟娟和蔺莉^[3]在文章中指出国外学者 Haddow 等报道了亚临床甲减孕妇所生后代的智商与妊娠期促甲状腺激素(TSH)正常孕妇所生的儿童比较智商低 4 分, 未经甲状腺素治疗者, 其智商低 7 分。Zoeller 等研究发现, 亚临床甲减孕妇除了引起后代反应速度降低和精细运动障碍外, 还会增加视觉差异敏感性和视觉

空间能力异常的危险性。国内研究结果也显示, 妊娠 16~20 周母亲亚临床甲减组后代智力评分比对照组低 8.88 分, 运动评分比对照组低 9.98 分^[4]。如果在妊娠早期得到及时的诊断和治疗, 预后将不受影响^[5]。

2 妊娠合并甲减的诊断标准及患病率

正常妊娠时激素水平改变和母体代谢的变化使母体甲状腺激素产生和代谢发生改变, 随着孕周的增加, 血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平逐渐降低, 而 TSH 水平逐渐上升, 因此孕妇需要建立更为适合的参考值范围。产生这种变化通常由于胎盘滋养细胞分泌的人绒毛膜促性腺激素与 TSH 的化学结构相似, 对甲状腺细胞的 TSH 受体有刺激作用; 血液循环中雌激素介导的甲状腺结合球蛋白(TBG)的浓度增加; 碘化甲状腺原氨酸脱碘酶(Ⅱ型、Ⅲ型脱碘酶)活性的改变; 母体碘代谢的变化。对于妊娠合并甲减的诊断指标的选择目前仍有争议, 对于诊断标准值的确定尚没有孕期特异性的 TSH、总甲状腺素(TT4)和 FT4 参考范围。TSH 在妊娠早期应低于非妊娠人群 30%~50%, TT4 浓度增加稳定, 约为非妊娠时的 1.5 倍。目前文献中报道的常用诊断标准有采取妊娠 3 个时期特异性的参考标准, 即妊娠早期、中期和晚期标准, 合理简便, 但是不统一; 采取妊娠月份特异性的标准, 虽最为合理但是难于普及; 还有就是将 2.5 mIU/L 作为妊娠早期(妊娠 12 周之内), TSH 的上限, 该方法是美国和我国甲状腺协会的推荐方法, 虽简单易行, 但是缺乏对孕中晚期的评价。诊断低甲状腺素(T4)血症目前有 3 个标准: TT4 低于 1.5 倍的正常人群参考范围的下限; FT4 低于普通人群正常参考范围的第 10 个百分位点; 低于妊娠月份特异性的 TT4、FT4 的下限。TSH 升高, TT4、FT4 减低可诊断为临床甲减; 若 TSH 升高, TT4、FT4 正常可诊断为亚临床甲减; TSH 正常, TT4、FT4 降低, 则可诊断低 T4 血症。

由于诊断标准的不同, 导致国内外报告的患病率也差异很大, Casey 等^[6]报道的妊娠合并亚临床甲减的患病率为 2.3%,

国内调查显示,在碘摄入量适量时,妊娠前半期临床甲减患病率为 0.37%~1.03%(妊娠 4 周和 8 周),妊娠 4~20 周妇女亚临床甲减患病率为 4.53%~6.15%;低 T₄ 血症的患病率为 1.11%~3.69%^[7-8]。刘小玲等^[9]报道妊娠合并临床甲减发生率 0.28%,亚临床甲减发生率为 2.27%。而齐昊等^[10]扩大了亚临床甲减的诊断范围,以血清 TSH>2.5 mIU/L 为升高,FT₄<10.0 pmol/L,甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性为诊断标准,调查 145 例孕妇,妊娠早、中、晚期亚临床甲减分别为 17%、17%和 30%。Gilbert 和 Hadlow^[11]调查了 2 159 名当地妊娠 9~13 周的孕妇血清 TSH、TT₄、FT₄ 指标,指出如果采用普通非孕人群的诊断标准,则会有 4.5%的孕妇被漏诊。近年来国内的学者对妊娠甲状腺检测指标的参考值也做了大量的工作,李佳等^[12]报道妊娠早、中、晚期血清 TSH 和 FT₄ 的中位数和参考范围分别为 1.12(0.13~3.93)mIU/L、1.30(0.26~3.50)mIU/L 和 1.55(0.42~3.85)mIU/L;FT₄ 为 12.00~23.34 pmol/L、11.20~21.46 pmol/L 和 9.80~18.20 pmol/L。因此合理选择筛查指标并建立本地区孕妇适合的 TSH、TT₄ 和 FT₄ 参考范围,才能客观地评价疾病的发生情况,获得更加准确的患病数据,引起人们对甲状腺疾病筛查的重视。

3 妊娠合并甲减的病因分析及实验室检测

引起妊娠甲减的病因有自身免疫甲状腺疾病、碘缺乏、甲状腺功能亢进治疗后(手术切除或碘治疗)、甲状腺癌手术后。而最主要的病因为自身免疫性甲状腺炎,其主要的病理改变为甲状腺间质有弥漫性或局灶性淋巴细胞浸润,甲状腺滤泡变性,纤维细胞增生或纤维化,最终因甲状腺破坏而出现甲减^[13],自身抗体的检出率很高。自身抗体主要包括抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb),抗 TPOAb 和促甲状腺素受体抗体(TRAb)。抗体的发病机制主要引起 ADCC 的细胞毒作用,引起甲状腺的浸润和炎症。这些抗体是反映自身免疫性甲状腺疾病的特异指标,也是分析甲减的病因和评估其预后的重要指标。

TPO 是 TPOAb 的靶抗原,是甲状腺激素合成过程中重要的酶,它可以催化碘的氧化,甲状腺球蛋白上酪氨酸的偶联直至最终生成 T₃ 和 T₄。TGAb 的靶抗原是甲状腺球蛋白,是甲状腺组织的主要蛋白成分,占总蛋白的 70%~80%。

单忠艳^[8]报道妊娠前半期(20 周前)28.86%的亚临床甲减妇女 TPOAb 阳性。于晓会等^[14]研究还发现 TPOAb 阳性的妇女发生亚临床甲减的危险性是 TPOAb 阴性妇女的 4.20 倍。以往认为只要孕期甲状腺功能在正常范围内,则对妊娠就无不良影响。齐昊等^[10]在文章中指出在妊娠早期 TPOAb 阳性的孕妇,即使甲状腺功能在正常范围,其胎儿亦有可能发生智力发育缺陷,且其新生儿低体质量率及妊娠期间流产、早产的发生率均有所上升。因此,TPOAb 的检测非常重要,有甲状腺刺激抗体(TSAb)和甲状腺刺激阻断抗体(TSBAbs)2 种亚型。TSBAbs 对促甲状腺激素受体(TSHR)具有一定的亲和力,可占据 TSHR,并阻 TSH 与 TSHR 结合,从而导致甲减,是部分自身免疫性甲状腺炎患者发生甲减的致病因素^[15]。Tömhage 和 Grankvist^[16]发现甲状腺功能正常但 TRAb 阳性的产妇能导致新生儿甲状腺疾病,且上述疾病可因哺乳而加重。

目前全自动化学发光和电化学发光分析仪能够做到对上述甲状腺功能 and 甲状腺自身抗体的快速检测。为了达到对该

疾病的早期发现,应在妊娠早期即对妊娠妇女开展甲状腺功能和甲状腺自身抗体的筛查,早期诊断,尽早治疗,对于自身抗体等危险因素做好定期监测和干预,更好地维持妊娠,达到优生优育。

参考文献

- [1] 魏子坤. 妊娠亚临床甲状腺功能减退症[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(3): 306-308.
- [2] 张碧莲. 妊娠合并甲状腺功能减退症并发症的临床分析[J]. 西南军医, 2010, 12(4): 700-701.
- [3] 时娟娟, 蔺莉. 妊娠合并甲状腺功能异常的相关问题研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(1B): 113-115.
- [4] 李元宾, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠中期临床甲状腺异常对后代智力发育影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 601-604.
- [5] De Geyer C, Steimann S, Muller B, et al. Pattern of thyroid function during early pregnancy in women diagnosed with subclinical hypothyroidism and treated with L-thyroxine is similar to that in euthyroid controls[J]. Thyroid, 2009, 19(1): 53-59.
- [6] Casey BM, Dashe JS, Wdls CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(2): 239-245.
- [7] 陈彦彦, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠前半期甲状腺功能减退症的临床流行病学调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 597-600.
- [8] 单忠艳. 妊娠合并甲状腺功能减退症的进展和争论[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(2): 125-129.
- [9] 刘小玲, 叶振海, 吴超平, 等. 妊娠合并甲状腺功能减退症临床分析[J]. 中国热带医学, 2009, 9(7): 1252-1253.
- [10] 齐昊, 杨静, 王兰香. 不同妊娠阶段亚临床甲状腺功能减退症患病率分析[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(增刊): 29-30.
- [11] Gilbert RM, Hadlow NC. Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9-13) reference intervals derived from Western Australian women[J]. Med J Aust, 2009, 190(4): 219-220.
- [12] 李佳, 滕卫平, 单忠艳, 等. 中国汉族碘适量地区妊娠月份特异性 TSH 和 T₄ 的正常参考范围[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 605-608.
- [13] 乔宠, 王春晖, 张丹丹. 妊娠合并桥本甲状腺炎的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(6): 411-415.
- [14] 于晓会, 陈彦彦, 滕卫平, 等. 妊娠特异性甲状腺功能参数在评价妊娠中期甲状腺功能中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(6): 459-461.
- [15] 刘超, 杨昱, 陈立立. 甲状腺自身抗体的基础和临床进展[J]. 内科理论与实践, 2010, 5(2): 139-146.
- [16] Tömhage CJ, Grankvist K. Acquired neonatal thyroid disease due to TSH receptor antibodies in breast milk[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, 19(6): 787-794.