

亚临床甲状腺功能减退国内外诊断标准的差异及与妊娠期代谢性疾病的关系

周庆调 郑建琼 胡雪艳 陈凌翔 许林敏 张红萍

【摘要】目的 研究亚临床甲状腺功能减退国内外诊断标准的差异与妊娠期代谢性疾病的关系。**方法** 选取甲状腺激素正常、甲状腺过氧化物酶抗体阴性的孕妇 911 例。按美国甲状腺学会(ATA)标准,以血清促甲状腺激素(TSH)水平 $>3.0\text{mU/L}$ 的孕妇 148 例为国外标准组,TSH 水平 $\leq 3.0\text{mU/L}$ 的孕妇 763 例为对照组。按照 2012 年国内制定的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》,建议各地区建立自己的孕妇 TSH 参考值,以本院 TSH 的 95% 上限即 TSH $>5.530\text{mU/L}$ 的孕妇 22 例为国内标准组,TSH 水平介于 $3.0\sim 5.530\text{mU/L}$ 的孕妇 126 例为中间组。比较国内标准组、国外标准组和中间组妊娠期亚临床甲状腺功能减退患病率,比较国内标准组、国外标准组、中间组与对照组妊娠期高血压疾病(HDCP)、妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期代谢综合征(GMS)患病率,比较 TSH 在 HDCP、GDM、GMS 3 组与正常组的高低。**结果** 国内标准组孕妇亚临床甲状腺功能减退患病率为 2.4%,国外标准组为 16.2%,中间组为 13.8%,各组间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。国内标准组、国外标准组和中间组 HDCP 患病率均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。国内标准组与对照组 GDM 患病率比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。HDCP 患者 TSH 值高于正常者,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 HDCP 存在相关性,而与 GMS 关系不明显。按我国 2012 年标准诊断亚甲状腺功能减退可能过于谨慎,不利于孕期管理;按 ATA 标准诊断亚甲状腺功能减退对孕期管理更加安全,有利于获得良好的妊娠结局。

【关键词】 诊断标准 妊娠期亚临床甲状腺功能减退 妊娠期高血压疾病 妊娠期糖尿病 妊娠期代谢综合征

Correlation of different diagnostic criteria of subclinical hypothyroidism with metabolic syndrome during pregnancy ZHOU Qingdiao, ZHENG Jianqiong, HU Xueyan, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between different diagnostic criteria of subclinical hypothyroidism with metabolic diseases during pregnancy. **Methods** Total 911 pregnant women with normal thyroxine and negative thyroid peroxidase antibodies(TPO-Ab) were enrolled in the study. According to the standard of American Thyroid Association (ATA), pregnant women with normal serum free thyroxine whose serum TSH $>3.0\text{mU/L}$ were diagnosed as subclinical hypothyroidism in pregnancy (ATA group, $n=148$). According to the Nation Guideline of Diagnosis and Therapy of Prenatal and Postpartum Thyroid Disease in 2012, pregnant women with serum TSH level $>5.530\text{mU/L}$ (upper 95% value of our hospital) were diagnosed as subclinical hypothyroidism in pregnancy (national group, $n=22$), pregnant women with subclinical hypothyroidism whose serum TSH levels were between $3.0\sim 5.530\text{mU/L}$ were referred as the intermediate group ($n=126$), and the remaining 763 cases with TSH $\leq 3.0\text{mU/L}$ served as controls. The prevalence of hypertensive disorder complicating pregnancy(HDCP), gestational diabetes mellitus(GDM) and pregnancy metabolic syndrome(GMS) were compared among the three groups and controls. The levels of TSH were also compared among HDCP, GDM, GMS and controls. **Results** The prevalence of subclinical hypothyroidism in national group, ATA group and intermediate group was 2.4%, 16.2% and 13.8%, respectively(all $P<0.05$). The prevalence of HDCP in national group, ATA group and intermediate group were significantly higher than that in the controls(all $P<0.05$). The prevalence of GDM in national group was significantly higher than controls($P<0.05$). The TSH level in HDCP patients was significantly higher than in controls($P<0.05$). **Conclusion** The subclinical hypothyroidism is correlated with HDCP, but not with GMS. The ATA standard of diagnosis(serum TSH level $>3.0\text{mU/L}$) is safer for the antenatal care, while the national standard

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.2.2017-1370

作者单位: 325000 温州市人民医院妇产科

通信作者: 张红萍, E-mail: zjzhp@126.com

(serum TSH level > 5.530 mU/L) is of less value for pregnancy management.

【Key words】 Diagnostic criteria Subclinical hypothyroidism during pregnancy Hypertensive disorder complicating pregnancy Gestational diabetes mellitus Pregnancy metabolic syndrome

妊娠期亚临床甲状腺功能减退的诊断仍为十分棘手的问题。我国 2012 年制定的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》指出,若以美国甲状腺学会(ATA)提出的早孕期促甲状腺激素(TSH) > 2.5 mU/L, 中晚孕期 TSH > 3.0 mU/L 为标准^[1],我国妊娠期亚临床甲状腺功能减退的患病率高达 27.8%,这意味着我国 1/3 的妊娠妇女存在妊娠期亚临床甲状腺功能减退。但该指南又提示国民血清 TSH 值较其他国家高,如果采取我国的标准,亚临床甲状腺功能减退的患病率为 4.0%^[2]。因此,该指南认为 ATA 的诊断标准无法在我国实行^[2]。为此,本研究采用不同的 TSH 诊断标准对妊娠期亚临床甲状腺功能减退孕妇进行筛查,旨在探讨不同 TSH 标准诊断的亚临床甲状腺功能减退与妊娠期高血压疾病(HDCP)、妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期代谢综合征(GMS)的关系,从而指导临床上对妊娠期亚临床甲状腺功能减退进行诊断,协助妊娠期并发症的预测及治疗。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在本院定期产检并住院分娩的甲状腺激素正常、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)阴性的孕妇 911 例。按 ATA 标准,以血清 TSH 水平 > 3.0 mU/L 的 148 例作为国外标准组,≤ 3.0 mU/L 的 763 例作为对照组。按照前述国内指南所建议各地区建立自己的孕妇 TSH 参考值,将上述 148 例中以本院 TSH 的 95% 上限即 TSH > 5.530 mU/L 的 22 例作为国内标准组,介于 3.0~5.530 mU/L 的 126 例作为中间组。单纯 HDCP 110 例,单纯 GDM 255 例,GMS 65 例(不包括 HDCP 和 GDM),正常 481 例。排除标准:(1)使用影响甲状腺功能的药物史;(2)既往甲状腺疾病史及家族史;(3)TPO-Ab、甲状腺球蛋白抗体阳性;(4)可触及或 B 超可见的甲状腺肿;(5)孕前有血糖异常、高血压、血脂异常疾病史及治疗史。

1.2 方法 参照孕妇产检表,记录孕前体质量(妊娠前 3~6 个月的体质量)、身高、孕 24~28 周糖耐量试验(OGTT)及血压值。根据孕 24~28 周 OGTT 值及整个孕周产检血压值判断是否存在 GDM 及 HDCP。身高及体质量测量以清晨空腹测量为准,测量时去除鞋袜及外衣,BMI=体质量(kg)/身高²(m²),BMI 为 GMS 的诊断标准之一,有助于明确或排除 GMS 的诊断。同时记录孕妇

晚孕期的 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、TPO-Ab 水平,以协助妊娠期亚临床甲状腺功能减退的诊断。

1.3 诊断标准

1.3.1 GMS 诊断标准 参考 2004 年中华医学会糖尿病学分会的建议^[3]及 Wiznitzer 等^[4]的研究,本研究 GMS 的诊断标准:(1)孕前超重或肥胖,BMI ≥ 25 kg/m²;(2)GDM 或糖尿病合并妊娠;(3)HDCP 或慢性高血压合并妊娠;(4)脂代谢异常,TG ≥ 3.23 mmol/L。具备 3 项或 4 项者即可诊断为 GMS。

1.3.2 GDM 诊断标准 采用 2011 年第六届糖尿病合并妊娠国际会议上提出的 75g 糖耐量试验的正常值^[5]:空腹及服糖后 1、2h 的血糖值分别为 5.1、10.0 和 8.5 mmol/L,其中任何一项血糖达到或超过上述标准即诊断为 GDM。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料为非正态分布资料,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 国内标准组、国外标准组和中间组妊娠期亚临床甲状腺功能减退患病率比较 国内标准组患病率为 2.4%(22/911),国外标准组患病率为 16.2%(148/911),中间组患病率为 13.8%(126/911),各组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 国内标准组、国外标准组、中间组与对照组 HDCP、GDM、GMS 患病率的比较 国内标准组、国外标准组和中间组 HDCP 患病率均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。国内标准组与对照组 GDM 患病率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);国外标准组和中间组与对照组 GDM 患病率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。国内标准组、国外标准组和中间组与对照组 GMS 患病率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.3 GDM、HDCP、GMS 患者与正常者 TSH 值比较 GDM 患者 TSH 值 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 1.82(1.35, 2.40),HDCP 患者为 2.10(1.33, 2.68),GMS 患者为 1.83(1.35, 2.40),正常者为 1.90(1.27, 2.79)。GDM 患者和 GMS 患者与正常者

表 1 国内标准组、国外标准组、中间组与对照组 HDGP、GDM、GMS 患病率的比较[例(%)]

组别	n	HDGP	GDM	GMS
国内标准组	22	11(50.0)	1(4.5)	2(9.0)
国外标准组	148	38(25.7)	36(24.3)	15(10.1)
中间组	126	27(21.4)	37(29.4)	13(10.3)
对照组	763	72(9.4)	219(28.7)	50(6.6)
χ^2 国内 vs 对照值		31.548	6.747	0.223
P 值		0.000	0.009	0.637
χ^2 国外 vs 对照值		25.815	0.942	2.311
P 值		0.000	0.322	1.128
χ^2 中间 vs 对照值		11.469	0.310	2.327
P 值		0.000	0.615	0.150

TSH 值比较,差异均无统计学意义($Z=-0.008$ 和 -1.241 , 均 $P>0.05$);HDGP 患者 TSH 值高于正常者,差异有统计学意义($Z=-3.924, P<0.01$)。

3 讨论

目前妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 HDGP、GDM、早产及胎儿智力等关系的结论不一。贺译平等^[6]根据 ATA 标准及国内标准,结果发现妊娠期亚临床甲状腺功能减退孕妇 HDGP、早产等的发生率分别与对照组比较差异均有统计学意义;与本研究妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 HDGP 患病率存在相关结果一致。目前妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 HDGP 存在关联机制尚不明确。有研究表明下丘脑-垂体-甲状腺轴参与了血压的调节,亚临床甲状腺功能减退导致 HDGP 主要原因为心排量下降,外周血管阻力增加,继发引起肾上腺素能的应答及增加交感神经系统的活性^[7-8]。亚临床甲状腺功能减退还可以出现钠的内稳态异常、GFR 下降等改变。同时 Taddei 等^[9]研究显示,亚临床甲状腺功能减退可导致内皮细胞功能障碍,其释放的舒张血管物质——一氧化氮减少,损伤血管舒张功能,这些因素均可能参与了 HDGP 的发病。

至于妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 GDM 的关系,报道多样。汪露等^[10]研究表明妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 GDM 无明显关系。但 Tudela 等^[11]研究提出 TSH 升高是 GDM 的一个危险因素,TSH 是预测 GDM 的一个必不可少的指标。本研究国内标准组与对照组 GDM 患病率比较差异有统计学意义;而国外标准组与对照组 GDM 患病率比较差异无统计学意义,可能与国内标准组样本量太少及本研究未校正孕妇年龄、体质量、种族误差有关。因此,关于 TSH 与 GDM 的相互关系尚需进一步探讨。

至于妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 GMS 的研究极少。GMS 是一种独立的妊娠期并发症,包括肥胖超重、胰岛素抵抗、GDM、脂代谢异常、HDGP 等,并具有远期糖尿病、心血管疾病、代谢综合征风险。虽然本研究提示妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 GMS 患病无相关性,但与 GMS 的组分 HDGP 有一定关系,同时笔者的另一研究也表明妊娠期亚临床甲状腺功能减退与 GMS 的另一组分 TG 有关^[12]。

本研究以 ATA 提出的晚孕期 $TSH>3.0mIU/L$ 为标准^[1],妊娠期亚临床甲状腺功能减退患病率高达 16.2%;以本院 TSH 的 95% 上限即 $TSH>5.530mIU/L$ 为标准,妊娠期亚临床甲状腺功能减退患病率为 2.4%。这两种标准妊娠期亚临床甲状腺功能减退患病率比较差异有统计学意义。贺译平等^[6]研究发现国外标准组妊娠期亚临床甲状腺功能减退患病率为 19.57%,国内标准组患病率为 2.16%,与本研究结果相似。本研究显示国内标准组及国外标准组 HDGP 患病率分别与对照组比较,差异均有统计学意义;而 GMS 则差异均无统计学意义。因此,在临床上不管采用国内标准还是国外标准,只要诊断为妊娠期亚临床甲状腺功能减退,HDGP 患病率就会高于对照组,应该引起产科同仁的重视。

本研究还分析了 $TSH 3.0\sim 5.530mIU/L$ 这部分按国内标准被认为“甲状腺功能正常”的孕妇(即中间组),与对照组 HDGP 患病率比较差异有统计学意义。因此,按我国标准诊断妊娠期亚临床甲状腺功能减退,可能会有部分妊娠并发症漏诊的风险,但这也可能是样本量不够大引起的结果误差所致,需更多大样本的研究来指导临床。以 ATA 提出的国外标准,研究亚临床甲状腺功能减退的患病率可高达 27.8%,这意味着我国 1/3 的妊娠妇女存在妊娠期亚临床甲状腺功能减退。因此临床医师应该关注妊娠期甲状腺功能以提高新生儿出生质量及减少妊娠并发症。关于妊娠期亚临床甲状腺功能减退是否该筛查的问题,医疗界还在不断探索中。但笔者认为由于妊娠期亚临床甲状腺功能减退发生率高,在孕期应尽量普及甲状腺功能特别是 FT_3 、 FT_4 、TSH 的检查,及早对无症状的妊娠期亚临床甲状腺功能减退进行识别,以提高新生儿出生质量,减少妊娠并发症,同时也减少孕妇远期心血管并发症。另外若在妊娠期发现亚临床甲状腺功能减退,需引起重视,定期监测血压、血脂情况,及早发现 HDGP 等并发症,减少其对各器官及胎儿的影响。针对未正规产检的晚期发现的 HDGP 孕妇,也需检测 FT_3 、 FT_4 、TSH,以便更好地控制 HDGP。

(下转第 168 页)