

不同剂量左甲状腺素治疗妊娠合并甲状腺功能减退症疗效评价

张玲, 牛建生

榆林市第二人民医院内分泌科, 陕西 榆林 719000

【摘要】 目的 评价不同剂量左甲状腺素治疗妊娠合并甲状腺功能减退症患者的临床效果。方法 选取 2016 年 7 月至 2018 年 7 月期间就诊于榆林市第二人民医院内分泌科的 110 例妊娠合并甲状腺功能减退症患者为研究对象,按随机数字表法分为小剂量组和大剂量组,每组 55 例,分别予以 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{d}$ 剂量左甲状腺素钠维持治疗 8 周。比较两组患者治疗前后的甲状腺激素、血脂和叶酸水平;比较两组患者的妊娠结局、妊娠期并发症和药物不良反应发生率;比较两组新生儿出生 6 个月后的婴幼儿发育量表(BSID)、智能发育指数(MDI)、运动发育指数(PDI)。结果 治疗后,大剂量组患者的血清 TSH 和 TPOAb 分别为(2.49 \pm 0.43) mU/L、(23.20 \pm 6.38) mU/L,明显低于小剂量组的(2.61 \pm 0.51) mU/L、(30.85 \pm 7.93) mU/L,而血清叶酸为(13.79 \pm 2.22) ng/mL,明显高于小剂量组的(11.37 \pm 2.01) ng/mL,差异均有统计学意义($P<0.05$);大剂量组新生儿出生 6 个月的 BSID 评分为(121.21 \pm 7.96)分、MDI 为(122.74 \pm 8.62)分、PDI 为(119.73 \pm 9.54)分,均优于小剂量组新生儿的(114.41 \pm 6.17)分、(116.21 \pm 6.39)分、(112.95 \pm 7.47)分,差异均有统计学意义($P<0.05$);小剂量组患者的药物不良反应发生率为 9.09%,明显低于大剂量组的 21.82%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 大剂量左甲状腺素治疗妊娠合并甲状腺功能减退症患者可显著改善甲状腺功能,降低血脂,提高叶酸,有效的提高新生儿发育水平。但由于用药量较大的原因,药物不良反应发生率高。

【关键词】 妊娠合并甲状腺功能减退症;左甲状腺素片;剂量;妊娠结局;不良反应

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)04—0452—04

Effect of different doses of levothyroxine in the treatment of pregnant women complicated with hypothyroidism.

ZHANG Ling, NIU Jian-sheng. Department of Endocrinology, Second Hospital of Yulin City, Yulin 719000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effect of different doses of levothyroxine tablets in the treatment of pregnant women with hypothyroidism. **Methods** A total of 110 pregnant women with hypothyroidism were randomized into high dose group and low dose group by random number table. The women in the low dose group ($n=55$) were given 50 $\mu\text{g}/\text{d}$ levothyroxine, and the women in the high dose group ($n=55$) were given 150 $\mu\text{g}/\text{d}$ levothyroxine, for 8 weeks. The changes of thyroid function indexes of women before and after treatment in two groups were detected, and rate of complications were compared between the two groups. The neonatal development scale (BSID) was used to assess neonatal development at 6 months after birth, which included intelligence development index (MDI) and motor development index (PDI). **Results** After treatment, the serum TSH and TPOAb in the high dose group were (2.49 \pm 0.43) mU/L and (23.20 \pm 6.38) mU/L, significantly lower than (2.61 \pm 0.51) mU/L and (30.85 \pm 7.93) mU/L in the low dose group, while the serum folic acid was (13.79 \pm 2.22) ng/mL, significantly higher than (11.37 \pm 2.01) ng/mL in the low dose group ($P<0.05$). The scores of BSID, MDI, and PDI were (121.21 \pm 7.96) points, (122.74 \pm 8.62) points, and (119.73 \pm 9.54) points in the high dose group, which were better than (114.41 \pm 6.17) points, (116.21 \pm 6.39) points and (112.95 \pm 7.47) points in the low dose group ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions was 9.09% in the low dose group, which was significantly lower than 21.82% in the high dose group ($P<0.05$). **Conclusion** High dose of levothyroxine in the treatment of pregnant women with hypothyroidism can significantly improve thyroid function, reduce blood lipids, increase folic acid, and effectively improve the level of neonatal development. However, due to the large dosage, the incidence of adverse drug reactions is high.

【Key words】 Pregnancy with hypothyroidism; Levothyroxine tablets; Dose; Pregnancy outcome; Side effects

妊娠合并甲状腺功能减退症的发病率为 0.5%~1.4%,是一种常见的妊娠期疾病,其对孕妇和新生儿均有较大的影响^[1]。对于孕妇而言,可能引起早产、流产等不良的妊娠结局,甲减也会影响血脂和叶酸水平,增加孕妇心血管疾病风险及影响子代神经的正常发育^[2];对于新生儿而言,可影响其大脑的发育,严重者甚至可出现大脑神经的不可逆损伤^[3]。左旋甲状腺

素片是临床上治疗妊娠合并甲减的首选药物,取得了较好的效果,但是关于其使用时的剂量选择的报道尚不多见。本研究主要探讨不同剂量的左甲状腺素治疗妊娠合并甲状腺功能减退症患者的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2018 年 7 月期间就诊于榆林市第二人民医院内分泌科的 110 例妊娠合

通讯作者:张玲, E-mail: zhangling_791@163.com

并甲状腺功能减退症患者为研究对象,其中初产妇82例,经产妇28例,年龄平均(26.37±4.38)岁,孕周平均(16.98±2.69)周,体质指数平均(23.52±2.77) kg/m²。采用随机数表法将患者分为大剂量组和小剂量组,

每组55例。两组患者的一般基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表1 两组患者的一般基线资料比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	孕周(周, $\bar{x}\pm s$)	体质指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	产次[例(%)]	
					初产	经产
大剂量组	55	25.88±4.42	16.73±2.69	23.41±2.55	42 (76.36)	13 (23.64)
小剂量组	55	26.63±4.31	17.12±2.83	23.57±2.81	40 (72.73)	15 (27.27)
χ^2/t 值		-0.901	-0.741	-0.313	0.192	
P 值		0.372	0.462	0.755	0.158	

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1)符合参考文献^[4]相关诊断标准;(2)经影像学明确为单胎妊娠;(3)近1个月未接受免疫抑制剂及激素用药;(4)对本研究药物无过敏反应。

1.2.2 排除标准^[5] (1)妊娠前即存在甲状腺疾病;(2)伴有其他脏器功能障碍或系统疾病;(3)合并其他免疫性疾病、内分泌疾病或肿瘤;(4)体质指数 >30 kg/m²;(5)有严重的精神障碍无法配合治疗。

1.3 治疗方法 两组患者均予以左甲状腺素钠片(德国默克公司,规格50 μ g)口服治疗,小剂量组起始剂量25 μ g/d,2周后增加至50 μ g/d,维持治疗,连续服用8周;大剂量组起始剂量50 μ g/d,2周后增加至100 μ g/d,4周后增加至150 μ g/d,维持治疗,连续服用8周。

1.4 观察指标 (1)甲状腺功能、血脂及叶酸指标:分别于患者治疗前1 d及分娩后隔天取清晨空腹静脉血。采用发光免疫法检测甲状腺功能指标,包括促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离

四碘甲状腺原氨酸(FT4)、抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(TPOAb);采用氧化酶测定法检测血脂指标,包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);采用放射免疫法检测叶酸水平。(2)新生儿发育情况:记录并对比两组新生儿出生6个月后的婴幼儿发育量表(BSID)、智能发育指数(MDI)、运动发育指数(PDI)^[6]。(3)观察两组治疗期间药物不良反应情况及妊娠结局。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的甲状腺激素水平比较 两组患者治疗前TSH、FT3、FT4、TPOAb比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TSH、TPOAb均较治疗前明显降低,且大剂量组降低较小剂量组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TSH (mU/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TPOAb (U/mL)
大剂量组	55	治疗前	16.95±4.41	5.67±1.26	15.47±2.53	62.09±15.52
		治疗后	2.49±0.43 ^a	5.78±1.34	16.28±2.11	23.20±6.38 ^a
		t 值	24.202	-0.444	-1.823	17.188
		P 值	<0.01	0.659	0.074	<0.01
小剂量组	55	治疗前	16.40±4.52	5.70±1.27	15.39±2.62	60.86±16.14
		治疗后	2.61±0.51	6.09±1.26	16.35±2.29	30.85±7.93
		t 值	22.483	-1.617	-2.046	12.376
		P 值	<0.01	0.112	0.051	<0.01

注:与小剂量组治疗后比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的血脂和叶酸水平比较 两组患者治疗前的TG、TC、LDL-C、HDL-C及叶酸比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的TG、TC、LDL-C均较治疗前明显降低,HDL-C、叶酸较治疗前明显升高,且大剂量组明显优于小剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者的妊娠结局比较 大剂量组患者的不良妊娠结局发生率为20.00%,与小剂量组的

32.73%比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.295$, $P>0.05$),见表4。

2.4 两组新生儿的发育评分比较 大剂量组新生儿出生6个月的BSID、MDI、PDI评分明显优于小剂量组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.5 两组患者的药物不良反应比较 治疗期间大剂量组共出现12例药物不良反应,分别为5例心悸、4例恶心、3例失眠多汗,不良反应发生率为21.82%;小剂

表 3 两组患者治疗前后的血脂和叶酸水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	叶酸(ng/mL)
大剂量组	55	治疗前	1.77±0.26	6.19±0.65	3.36±0.48	1.13±0.22	9.39±1.78
		治疗后	1.42±0.22 ^a	4.47±0.59 ^a	2.69±0.34 ^a	1.82±0.39 ^a	13.79±2.22 ^a
		t 值	7.621	14.531	8.447	-11.428	-11.468
		P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
小剂量组	55	治疗前	1.78±0.27	6.21±0.62	3.38±0.47	1.14±0.22	9.36±1.58
		治疗后	1.63±0.24	4.99±0.56	3.01±0.32	1.37±0.26	11.37±2.01
		t 值	3.079	10.830	4.826	-5.008	-5.830
		P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与小剂量组治疗后,^aP<0.05。

表 4 两组患者的妊娠结局比较(例)

组别	例数	流产	早产	剖宫产	新生儿窒息	总发生率(%)
大剂量组	55	1	3	6	1	20.00
小剂量组	55	3	5	8	2	32.73

表 5 两组新生儿的发育评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BSID	MDI	PDI
大剂量组	55	121.21±7.96	122.74±8.62	119.73±9.54
小剂量组	55	114.41±6.17	116.21±6.39	112.95±7.47
χ^2 值		5.007	4.513	4.150
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

量组共出现 5 例药物不良反应,分别为 3 例心悸、1 例恶心、1 例失眠多汗,不良反应发生率为 9.09%。小剂量组患者的药物不良反应发生率明显低于大剂量组,差异有统计学意义($\chi^2=3.409, P=0.040<0.05$)。

3 讨论

3.1 妊娠合并甲状腺功能减退症的病因及危害 妊娠合并甲状腺功能减退症是一种以甲状腺激素合成分泌水平不足为特点的一种常见的妊娠期疾病,其发病率近年来呈升高趋势^[6],目前其病因尚未明确,可能为妊娠期间内分泌系统活跃导致甲状腺激素轴处于应激状态,对碘的需求增高,使得 TSH 反馈性增高^[7]。甲状腺激素在调节生长发育和各系统器官的代谢中起着重要作用,尤其是胎儿生长发育期间大多数依靠母体的甲状腺激素。如果母体的甲状腺激素水平低下,不仅会影响母体本身,导致不良妊娠结局的发生及血脂的异常从而增加心肌损伤风险^[8]。

3.2 妊娠合并甲状腺功能减退症的治疗 《中国妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[9]中明确指出甲减会增加不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的风险,L-T4 达标治疗可显著提高亚临床甲减孕妇后代的智力。同时美国甲状腺协会指出,对于血清 TSH>10 mU/L 的孕妇,为了降低胎儿致畸风险,建议在孕 12 周前给予左旋甲状腺素片治疗^[10]。

3.3 左甲状腺素治疗妊娠合并甲状腺功能减退症的剂量选择 目前左旋甲状腺素片作为妊娠合并甲状腺功能减退症的首选用药已毋庸置疑,主要在于剂量的选择上,参考文献较少且各家说法不一^[11]。本研究中,治疗后的甲状腺激素水平对比,TSH、TPOAb

均较治疗前明显降低,且大剂量组优于小剂量组。TPOAb 是甲状腺功能的免疫指标,与 TSH 都是甲状腺功能的重要指标,TPOAb 的升高可通过胎盘从而影响胎儿生长发育。研究表明,大剂量的左旋甲状腺素片可显著改善患者甲状腺功能^[12]。不仅如此,本研究也表明大剂量的左旋甲状腺素片可以改善患者的血脂和叶酸水平。妊娠期间血脂水平增高可增加血液黏稠度,形成血栓则有可能通过胎盘影响妊娠结局^[13]。叶酸是胎儿神经发育的重要物质,影响神经元 DNA 和 RNA 的合成,是胎儿时期必需的营养物质^[14]。叶酸水平的低下不仅会影响胎儿的神经发育,还会导致不良妊娠结局的发生^[15]。本研究中大剂量组患者的不良妊娠结局发生率为 20.00%,低于小剂量组的 32.73%,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而新生儿出生 6 个月后大剂量组的 BSID、MDI、PDI 评分均优于小剂量组。这充分说明了大剂量左旋甲状腺素片可以通过改善患者的甲状腺功能、血脂及叶酸水平,从而降低不良妊娠结局发生率,提高新生儿神经生长发育水平。但可能是用量较大的原因,本研究中大剂量组治疗期间大剂量组药物不良反应发生率明显高于小剂量组。

综上所述,左旋甲状腺素片治疗妊娠合并甲状腺功能减退症患者时提高用药剂量可显著改善患者甲状腺功能,降低血脂和提高叶酸水平,可以一定程度的避免不良妊娠结局的发生。

参考文献

- [1] MRAKA S, SINGH OSPINA NM, O'KEEFFE DT, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism [J]. Thyroid, 2016, 26(7): 980-986.
- [2] NELSON DB, CASEY BM, MCINTIRE DD, et al. Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with sub clinical hypothyroidism [J]. Am J Perinatol, 2014, 131(5): 77-84.
- [3] CAPPELI C, NEGRO R, PIROLA I, et al. Levothyroxine liquid solution versus tablet form for replacement treatment in pregnant women [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(4): 290-292.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-371.
- [5] ZAHRA K, ADELE B, OZRA A, et al. Levothyroxine dosage requirement during pregnancy in well-controlled hypothyroid women: A longitudinal study [J]. Glob J Health Sci, 2016, 8(4): 227-233.

低血糖生成指数膳食 对妊娠期糖尿病患者糖脂代谢及母婴结局的影响

吴琳娜¹, 贾蓉²泾阳县医院妇产科¹、产一科², 陕西 咸阳 713700

【摘要】 **目的** 探讨低血糖生成指数膳食干预对妊娠期糖尿病患者治疗效果及母婴结局的效果。**方法** 采用前瞻性研究,选择泾阳县医院2016年10月至2018年10月收治的128例妊娠期糖尿病患者作为研究对象,采用随机数表法分为对照组和观察组各64例,对照组患者给予常规饮食干预,观察组在对照组基础上给予低血糖生成指数膳食干预,持续干预30 d。比较两组患者的干预效果、母婴结局及干预前后血糖指标、血脂指标及胰岛素抵抗指数的差异。**结果** 干预后两组患者的空腹血糖、早餐后、午餐后、晚餐后2 h血糖明显低于干预前,且观察组患者干预后的上述指标明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的不良母婴结局发生率为3.13%,明显低于对照组的26.56%,差异有统计学意义($P < 0.05$);干预后,观察组和对照组患者的总胆固醇[(5.58±0.57) mmol/L vs (6.35±0.63) mmol/L]、甘油三酯[(4.16±0.82) mmol/L vs (5.25±0.25) mmol/L]、低密度脂蛋白[(2.43±0.46) mmol/L vs (2.88±0.77) mmol/L]、胰岛素抵抗指数(3.43±0.56 vs 4.21±0.78)比较,观察组明显低于对照组,但观察组患者的高密度脂蛋白为(2.72±0.86) mmol/L,明显高于对照组的(2.35±0.53) mmol/L,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 低血糖生成指数膳食干预可以降低妊娠期糖尿病患者的血糖水平,改善母婴结局。

【关键词】 低血糖生成指数膳食;妊娠期糖尿病;血糖控制;胰岛素抵抗指数;母婴结局

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)04—0455—04

Effect of low glycemic index diet on glucose and lipid metabolism and maternal and infant outcomes in patients with gestational diabetes. WU Lin-na¹, JIA Rong². Department of Obstetrics and Gynecology¹, Department of First Obstetrics², Hospital of Jingyang County, Xianyang 713700, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of dietary intervention with hypoglycemia index on the treatment of gestational diabetes mellitus and the outcome of maternal and infant. **Methods** A total of 128 cases of gestational diabetes patients, who admitted to Hospital of Jingyang County from October 2016 to October 2018, were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, with 64 cases in each group. The patients in the control group were given conventional diet intervention group, and the patients in the observation group were given low glycemic index diet intervention on the basis of the treatment of the control group.

通讯作者:贾蓉, E-mail: 1007813802@qq.com

- *****
- [6] LI J, SHEN J, QIN L. Effects of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid dysfunction: a metaanalysis of randomized controlled trials [J]. *Altern Ther Health Med*, 2017, 23(2): 49-58.
- [7] THANGARATINAM S, TAN A, KNOX E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence [J]. *BMJ*, 2011, 342(14): 2616.
- [8] ALEXANDER EK, PEARCE EN, BRENT GA, et al. 2016 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315.
- [9] 张智慧, 闫朝丽, 侯俊秀, 等. 妊娠甲状腺功能减退症孕妇基于促甲状腺素水平调整左甲状腺素剂量变化规律观察[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(5): 468-471, 475.
- [10] 周竟雄, 李鲁宏, 李婷, 等. 左旋甲状腺素治疗对亚临床甲状腺功能减退症孕妇血清叶酸和甲状腺功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(19): 1913-1915.
- [11] LAZARUS J, BROWN RS, DAUMERIE C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children [J]. *Eur Thyroid J*, 2014, 3(2): 76-94.
- [12] STAGNARO-GREEN A, PEARCE E. Thyroid disorders in pregnancy [J]. *At Rev Endocrinol*, 2012, 8(11): 650-658.
- [13] 成萍. 左旋甲状腺素片对妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者妊娠结局的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(26): 2944-2946.
- [14] RAMTAHAL R, DHANOO A. Subclinical hypothyroidism causing hypertension in pregnancy [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10(9): 691-693.
- [15] SU PY, HUANG K, HAO JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 3234-3241.

(收稿日期:2019-08-26)