

慢性HBV感染者孕早期促甲状腺激素水平对妊娠结局的影响

许艳丽, 康晓迪, 刘华放, 蒋红丽, 许仲婷, 王文静(首都医科大学附属北京地坛医院 妇产科, 北京 100015)

摘要: 目的 探讨肝功能正常的慢性HBV感染者孕早期促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平对妊娠结局的影响。方法 选择2010年7月至2015年4月在本院进行规律产前检查的2880例孕妇, 其中1620例肝功能正常的慢性HBV感染者为H组, 1260例非HBV感染者为NH组, 根据孕8周前首次TSH水平将两组再分别分为亢进组($TSH < 0.1 \text{ mIU/L}$)、减退组($TSH > 2.5 \text{ mIU/L}$)、正常A组(NA组, $2.0 \text{ mIU/L} < TSH \leq 2.5 \text{ mIU/L}$)和正常B组(NB组, $0.1 \text{ mIU/L} \leq TSH \leq 2.0 \text{ mIU/L}$)。回顾性分析孕早期TSH水平对妊娠结局的影响。结果 H组、H-减退组、H-NA组和H-NB组的TSH水平均分别低于NH组、NH-减退组、NH-NA组和NH-NB组(P 均 < 0.05), H-亢进组与NH-亢进组的TSH水平差异无统计学意义($t = 1.786$, $P = 0.067$)。H组、H-亢进组、H-减退组、H-NA组和H-NB组的不良妊娠结局评分均分别高于NH组、NH-亢进组、NH-减退组、NH-NA组和NH-NB组(t 值分别为4.046、2.081、4.904、2.133和3.429, P 值分别为0.043、0.023、0.042、0.032和0.027)。H-亢进组、H-减退组、H-NA组的不良妊娠结局评分均高于H-NB组(t 值分别为3.139、3.688和4.033, P 值分别为0.033、0.031和0.028)。NH-NA组与NH-NB组的不良妊娠结局评分差异无统计学意义($t = 1.885$, $P = 0.067$)。结论 孕早期TSH水平异常对HBV感染孕妇妊娠结局的不良影响高于非HBV感染孕妇, TSH在 $0.1 \sim 2.0 \text{ mIU/L}$ 的慢性HBV感染孕妇不良妊娠结局最少, 而TSH在 $2.0 \sim 2.5 \text{ mIU/L}$ 的慢性HBV感染孕妇不良妊娠结局较高, HBV感染孕妇孕早期TSH的正常参考值范围及其控制的合理水平可能低于非HBV感染孕妇。

关键词: 甲状腺; 促甲状腺激素; 慢性HBV感染; 妊娠

Effects of TSH levels in the first trimester of pregnancy on the pregnant outcomes of women with chronic HBV infection

XU Yan-li, KANG Xiao-di, LIU Hua-fang, JIANG Hong-li, XU Zhong-ting, WANG Wen-jing
(Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of thyroid stimulating hormone (TSH) levels in the first trimester of pregnancy on the pregnant outcomes of women with chronic HBV infection. **Methods** Total of 2880 pregnant women who received regular antenatal examination from July 2010 to April 2015 in our hospital were selected and divided into two groups. There were 1620 chronic HBV infected pregnant women with normal liver function in the HBV infection group (H group) and 1260 pregnant women without chronic HBV infection in the non-HBV infection group (NH group). Four subgroups were divided according to the levels of TSH in the first trimester of pregnancy (most before eight weeks of pregnancy), including hyperthyroidism group ($TSH < 0.1 \text{ mIU/L}$), hypothyroidism group ($TSH > 2.5 \text{ mIU/L}$), normal A group (NA group, $2.0 < TSH \leq 2.5 \text{ mIU/L}$) and normal B group (NB group, $0.1 \text{ mIU/L} \leq TSH \leq 2.0 \text{ mIU/L}$). The effects of TSH levels in first trimester of pregnancy on the pregnant outcomes were analyzed retrospectively. **Results** The levels of TSH in H group, H-hypothyroidism group, H-NA group and H-NB group were significantly lower than those in NH group, NH-hypothyroidism group, NH-NA group and NH-NB group, respectively ($P < 0.05$). The difference of TSH levels between the H-hyperthyroidism group and NH-hyperthyroidism group had no statistical significance ($t = 1.786$, $P =$

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.02.011

基金项目: 市科委“首都临床特色应用研究”(Z141107002514131); 2015年度北京市优秀人才青年骨干个人项目(24)

通讯作者: 许艳丽 Email: 68048925@qq.com

0.067). The scores of poor pregnant outcomes in H group, H-hyperthyroidism group, H-hypothyroidism group, H-NA group and H-NB group were significantly higher than those in NH group, NH-hyperthyroidism group, NH-hypothyroidism group, NH-NA group and NH-NB group, respectively ($t = 4.046, 2.081, 4.904, 2.133, 3.429; P = 0.043, 0.023, 0.042, 0.032, 0.027$). The scores of poor pregnant outcomes in H-hyperthyroidism group, H-hypothyroidism group and H-NA group were significantly higher than that in H-NB group ($t = 3.139, 3.688, 4.033; P = 0.033, 0.031, 0.028$) and the difference between NH-NA group and NH-NB group had no statistical significance ($t = 1.885, P = 0.067$). **Conclusions** The abnormal level of TSH in the first trimester of pregnancy in women with chronic HBV infection induced worse pregnant outcomes than women without chronic HBV infection. Chronic HBV infected women with TSH levels between 0.1 mIU/L and 2.0 mIU/L had satisfactory pregnant outcomes but those who with TSH levels between 2.0 mIU/L and 2.5 mIU/L had more poor pregnant outcomes. The reasonable level of TSH in the first trimester of pregnancy of women with chronic HBV infection may probably be different from normal pregnant women.

Key words: Throid; Thyroid stimulating hormone; Chronic HBV infection; Pregnancy

妊娠期甲状腺疾病是内分泌学界和围产医学界的研究热点之一,是除妊娠期糖尿病外的第二大妊娠期内分泌疾病,属于妊娠妇女的常见病和多发病^[1]。甲状腺疾病可导致不良的妊娠结局^[2-6],如流产、不孕、胎盘早剥、妊娠期高血压病、贫血及妊娠期糖尿病、早产、低出生体重儿和后代不可逆转的智商水平低下等^[7]。将促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)控制在“合理水平”是减少或避免不良妊娠结局的根本措施^[8,9]。慢性HBV感染与甲状腺激素代谢的相关性报道较多^[10],而关于慢性HBV感染者妊娠期甲状腺激素代谢特点研究的报道甚少^[11]。慢性HBV感染者妊娠期TSH水平是否有别于正常孕妇,将TSH控制在目前指南建议的合理水平是否可有效改善不良妊娠结局尚未明确。本文对在本院就诊的慢性HBV感染孕妇的孕早期TSH及妊娠结局进行回顾性分析,初步探讨不同TSH水平对妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源与分组 本研究共纳入2010年7月至2015年4月在本院进行规律产前检查的2880例孕妇,其中1620例慢性HBV感染者为H组,1260例非HBV感染者为NH组。入选标准:①排除甲状腺疾病既往史;②无地方甲状腺肿大地区生活史;③无其他自身免疫性疾病史;④无影响甲状腺功能的用药史;⑤尿碘正常;⑥单胎妊娠;⑦排除甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、获得性免疫缺陷综合征、梅毒感染;⑧孕前无高血压、糖尿病、早产儿分娩史、巨大儿分娩史;⑨初产妇;⑩年龄在25~34岁之间;⑪孕早期肝功能正常,未应用抗病毒药物;⑫妊娠12周前TSH控制达到2015年ACOG指南“妊娠期甲状腺疾病”^[12]建议水平,即TSH在0.1~2.5 mIU/L。根据妊娠期孕8周前首次TSH水平将两组孕妇再分为

亢进组(TSH < 0.1 μ IU/ml)、减退组(TSH > 2.5 mIU/L)、正常A组(2.0 mIU/L < TSH \leq 2.5 mIU/L)和正常B组(0.1 mIU/L \leq TSH \leq 2.0 mIU/L)。

1.2 观察指标 不良妊娠结局:流产、早产、低出生体重儿、妊娠高血压综合征、妊娠期糖尿病、胎儿窘迫和胎死宫内,相关诊断标准见《妇产科学》^[13]及《儿科学》^[14]。将每个不良妊娠结局记1分,每发生1个不良妊娠结局增加1分,未发生不良妊娠结局记0分。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。各组患者的年龄、促甲状腺激素水平和不良妊娠结局评分为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组设计资料的 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性HBV感染者及非HBV感染者一般资料及妊娠早期TSH水平 慢性HBV感染孕妇组(H组)共计1620例,其中甲状腺功能亢进的孕妇占5.74%(93/1620),甲状腺功能减退(临床或亚临床)的孕妇占54.32%(880/1620),甲状腺功能正常孕妇的构成比为39.94%(647/1620)。非HBV感染孕妇组(NH组)共计1260例,其中甲状腺功能亢进的孕妇占3.57%(45/1260),甲状腺功能减退(临床或亚临床)的孕妇占31.58%(398/1260),甲状腺功能正常的孕妇占64.84%(817/1260)。两组孕妇及其亚组的年龄、例数及TSH水平详见表1。

2.2 慢性HBV感染孕妇及非HBV感染孕妇不良妊娠结局评分 慢性HBV感染孕妇(H组)中亢进组、减退组、NA组和NB组的不良妊娠结局评分分别为(3.68 \pm 0.96)分、(3.67 \pm 1.29)分、(3.58 \pm 0.72)分和(1.37 \pm 0.36)分;非HBV感染孕妇(NH

组)中亢进组、减退组、NA组和NB组的不良妊娠结局评分分别为 (1.32 ± 0.71) 分、 (1.26 ± 0.63) 分、 (1.39 ± 0.58) 分和 (1.44 ± 0.42) 分, H组、H-亢进组、H-减退组、H-NA组、H-NB组的不良妊娠结局评分均分别高于NH组、NH-亢进组、NH-减退组、NH-NA组、NH-NB组, 见表2。

3 讨论

甲状腺激素是人体生长和发育所必需的内分泌激素, 妊娠早期(12周前)胎儿的甲状腺激素完全由母体提供, 胎儿下丘脑-垂体-甲状腺轴在18~20周开始建立, 至妊娠晚期成熟^[15,16]。因此, 母体甲状腺激素水平与胎儿及婴幼儿甲状腺激素水平密切相关。在胎儿大脑发育的关键时期, 孕妇的甲状腺激素即使轻度减少也会使胎儿的脑发育迟缓, 导致智力下降^[17]。妊娠会影响甲状腺功能, 而母体甲状腺功能异常会对妊娠过程及胎儿造成不良后果。妊娠期甲状腺功能减退可导致的不良妊娠结局主要有自发性流产、贫血、妊娠高血压、胎盘剥离、产后出血、早产、低体重儿、新生儿呼吸窘迫综合征以及死胎等。避免不良妊娠结局的关键在于控制TSH在理想范围内^[18]。根据最新的“妊娠甲状腺疾病”指南标准^[12], 建议孕早期TSH在 $0.1 \sim 2.5$ mIU/L, 孕中期在 $0.2 \sim 3$ mIU/L, 孕晚期在 $0.3 \sim 3$ mIU/L。本研究显示非HBV感染孕妇中, 妊娠早期诊断甲状腺功能减退及甲状腺功能亢进并接受药物治疗使TSH控制在指南建议的水平内, 其不良妊娠结局的评分与甲状腺功能正常的孕妇无统计学差异, 再次证明了将

TSH控制在合理水平的重要性, 与既往研究一致。

那么, 慢性HBV感染孕妇在孕早期的TSH水平如何? 该指南标准是否适合HBV感染孕妇? 根据本研究结果, 慢性HBV感染孕妇孕早期TSH平均水平为 1.85 mIU/L, 低于非HBV感染孕妇孕早期TSH的平均水平 2.01 mIU/L, 差异有统计学意义, 提示慢性HBV感染孕妇的孕早期TSH水平偏低。马小艳等^[19]亦报道慢性HBV感染孕妇孕早期TSH降低, 而其机制尚未明确。肝脏是甲状腺激素的主要灭活场所, 同时又是合成甲状腺激素结合蛋白的器官^[10]。慢性HBV感染可能通过影响肝脏功能或直接侵害甲状腺组织从而对甲状腺激素代谢及甲状腺功能产生影响。妊娠本身对肝脏也构成一定负担, 推测慢性HBV感染者妊娠后的甲状腺代谢状态有别于非妊娠期, 也有别于非HBV感染孕妇。本研究数据显示, TSH在 $2.0 \sim 2.5$ mIU/L的慢性HBV感染孕妇不良妊娠结局评分显著高于TSH在 $0.1 \sim 2.0$ mIU/L的孕妇, 亦显著高于妊娠早期TSH异常接受药物治疗使TSH控制在 $0.1 \sim 2.0$ mIU/L的慢性HBV感染孕妇, 还高于TSH处于同一水平的非HBV感染孕妇。而按照指南建议, TSH在 $2.0 \sim 2.5$ mIU/L的孕妇无需接受左甲状腺素钠片(优甲乐)治疗^[20], 但本研究显示, 该部分HBV感染孕妇有较高的不良妊娠结局评分, 显著高于TSH在 $0.1 \sim 2.0$ mIU/L的HBV感染孕妇, 进一步提示TSH处于指南建议的正常范围的部分HBV感染孕妇可能仍然需要优甲乐药物治疗。在妊娠早期发现TSH异常被诊断为甲状腺功能亢进或

表1 慢性HBV感染孕妇及非HBV感染孕妇的一般资料及妊娠早期TSH水平

组别	例数					年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		
	亢进组	减退组	NA组	NB组	总计	亢进组	减退组	NA组
慢性HBV感染孕妇组(H组)	93	880	390	257	1620	27.05 ± 1.38	26.33 ± 1.42	27.28 ± 1.27
非HBV感染孕妇组(NH组)	45	398	488	329	1260	25.88 ± 1.93	26.83 ± 2.02	27.19 ± 1.66
<i>t</i> 值	-	-	-	-	-	1.893	0.786	1.012
<i>P</i> 值	-	-	-	-	-	0.064	0.105	0.098

组别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		TSH($\bar{x} \pm s$, mIU/L)					
	NB组	平均	亢进组	减退组	NA组	NB组	平均	
慢性HBV感染孕妇组(H组)	25.91 ± 2.13	26.73 ± 1.41	0.06 ± 0.02	3.60 ± 0.17	2.39 ± 0.15	1.35 ± 0.41	1.85 ± 0.13	
非HBV感染孕妇组(NH组)	25.91 ± 2.13	26.45 ± 1.88	0.05 ± 0.03	3.94 ± 0.29	2.48 ± 0.17	1.56 ± 0.21	2.01 ± 0.15	
<i>t</i> 值	1.033	1.465	1.786	3.097	2.689	4.563	3.735	
<i>P</i> 值	0.093	0.077	0.067	0.033	0.039	0.025	0.030	

注: “-”表示无相关数据

表2 慢性HBV感染孕妇及非HBV感染孕妇不良妊娠结局评分($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	亢进组	减退组	NA组	NB组	平均
慢性HBV感染孕妇组(H组)	3.68 ± 0.96	3.67 ± 1.29	3.58 ± 0.72	1.37 ± 0.36	3.21 ± 0.89
非HBV感染孕妇组(NH组)	1.32 ± 0.71	1.26 ± 0.63	1.39 ± 0.58	1.44 ± 0.42	1.34 ± 0.52
<i>t</i> 值	2.081	4.904	2.133	3.429	4.046
<i>P</i> 值	0.043	0.023	0.042	0.032	0.027

注: H-NA组与H-NB组比较, $t = 3.139$, $P = 0.033$; H-亢进组与H-NB组比较, $t = 3.688$, $P = 0.031$; H-减退组与H-NB组比较, $t = 4.033$, $P = 0.028$; NH-NA组与NH-NB组比较, $t = 1.885$, $P = 0.067$

甲状腺功能减退的孕妇大多接受丙硫氧嘧啶或优甲乐治疗,根据指南建议妊娠早期的治疗目标是TSH在0.1~2.5 mIU/L。本研究中的慢性HBV感染孕妇妊娠早期因甲状腺功能异常接受药物治疗后TSH基本在2.0~2.5 mIU/L,此水平亦是指南建议水平,但是其不良妊娠结局评分仍显著高于接受药物治疗并使TSH控制在同样水平范围的非HBV感染孕妇,此研究结果高度提示HBV感染孕妇孕早期TSH控制水平与非HBV感染孕妇不同,因此推测,慢性HBV感染孕妇在妊娠早期适宜的TSH水平可能更低。对于慢性HBV感染孕妇,TSH是否控制在2.0 mIU/L以下或其他范围更加合理还有待于前瞻性的大样本研究。高效准确地识别慢性HBV感染孕妇中TSH异常人群,并给予及时的药物治疗,将对改善慢性HBV感染孕妇妊娠结局大有裨益。

本研究还显示无甲状腺功能异常的非HBV感染孕妇的不良妊娠结局评分仍高于无甲状腺功能异常的非HBV感染孕妇,提示HBV感染状态对妊娠结局的不良影响与既往报道一致^[21]。本研究中慢性HBV感染孕妇甲状腺功能异常者占60.06%,高于非HBV感染孕妇甲状腺功能异常者的构成比35.16%,这一结果提示慢性HBV感染孕妇中甲状腺功能异常的孕妇较多,且以甲状腺功能减退为主(54.32%),而马小艳等^[19]报道妊娠早期慢性HBV感染者以甲状腺功能亢进为主,出现不同的结论,考虑其原因:一是本研究的样本量高于其样本量;此外本研究是回顾性分析,而且入选本研究的孕妇大多是在孕8周以前采血测定TSH,与上述研究设计存在本质不同。据报道^[22],随着慢性乙型肝炎患者肝脏炎症活动度和纤维化程度的加重,血清甲状腺素(TT₃、TT₄、TSH)亦可出现下降,甲状腺功能与HBV感染者病情严重程度相关,监测甲状腺功能对预后判断有重要价值^[23],表明甲状腺功能与HBV感染有密切关系。而HBV感染孕妇在妊娠期经历特殊的生理变化,甲状腺功能会受到影响,HBV复制等本身的肝脏病情亦受妊娠影响,HBV感染、甲状腺功能、妊娠三者交错影响。因此,在妊娠期监测HBV感染者的肝脏病情有利于及时发现甲状腺异常,而监测甲状腺功能又可为评估肝病病情及预测预后提供重要依据,还可进行及时的药物治疗,改善妊娠结局。

综上所述,HBV感染孕妇孕早期的TSH水平与其不良妊娠结局相关,目前指南建议的TSH控制水平不适合HBV感染孕妇。进一步进行前瞻性研究分析探索慢性HBV感染孕妇妊娠期适宜的TSH水平,将有利于改善妊娠结局,节约医疗成本。

参考文献

- [1] 滕卫平,单忠艳.妊娠早期甲状腺疾病诊治中的困惑与思考[J].中华内科杂志,2012,51:1-4.
- [2] Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 1084-1094.
- [3] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105: 239-245.
- [4] Mayr J, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ, et al. Thyroid and pregnancy[J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160: 186-193.
- [5] Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence[J]. BMJ, 2011, 342: D2616.
- [6] Bernardi LA, Scoccia B. The effects of maternal thyroid hormone function on early pregnancy[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2013, 25: 267-273.
- [7] 薛海波,李元宾,滕卫平,等.妊娠早期母亲亚临床甲状腺功能减退症对其后代脑发育影响的前瞻性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2010,26:916-920.
- [8] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. The American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. Thyroid, 2011, 21: 1081-1125.
- [9] 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].中华围产医学杂志,2012,28:385-403.
- [10] 钱静,刘勇钢.甲状腺与肝脏疾病关系的研究进展[J].世界华人消化杂志,2009,17:1167-1170.
- [11] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27:1-53.
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 148: Thyroid Disease in Pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125: 996-1005.
- [13] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [14] 王卫平.儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [15] Fisher DA. Fatal thyroid function: diagnosis and management of fatal thyroid disorder[J]. Clin Obstet Gynecol, 1997, 40: 16-31.
- [16] 赵耘,张丽江,魏艳秋,等.胎儿及新生儿甲状腺激素水平的变化及意义[J].中华妇产科杂志,2003,38:538-540.
- [17] Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroidism during early pregnancy[J]. Pediatrics, 2006, 117: 161-167.
- [18] Mandel SJ, Spencer CA, Holloway JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible?[J]. Thyroid, 2005, 15: 44-53.
- [19] 马小艳,孙继云,蔡皓东. HBV感染妊娠早期妇女甲状腺功能的初步观察[J]. 检验医学, 2015, 30: 519-521.
- [20] 于晓会,王薇薇,滕卫平,等.左旋甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲减妇女对后代神经智力发育影响的前瞻性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2010,26:921-925.
- [21] Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis[J]. J Viral Hepat, 2011, 18: e394-e398.
- [22] 耿全林,李彦魁.乙型肝炎患者甲状腺激素水平及其临床意义[J].东南大学学报(医学版),2003,22:412-414.
- [23] 何佩,张华丽.乙型肝炎患者甲状腺激素水平检测分析[J].实用医药杂志,2012,29:28-29.

收稿日期: 2016-3-22