

妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)



扫一扫下载指南原文

《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会

中华医学会内分泌学分会

中华医学会围产医学分会

本指南由《中华围产医学杂志》2019 年第 22 卷第 8 期与本刊同步发表

【提要】 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)是 2012 年指南的更新。指南新增 1 个章节,提出 78 个问题,给出 66 个推荐。修定了妊娠期甲状腺功能减退促甲状腺激素诊断切点值、妊娠期甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进药物治疗等,制定了妊娠前促甲状腺激素筛查后处理流程图,旨在为临床医师对相关问题做出临床决策提供参考。

【关键词】 妊娠; 产后; 甲状腺疾病; 指南; 诊断; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.08.003

Guideline on diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum (2nd edition)

Ad Hoc Writing Committee for Guidelines on diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum; Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Perinatology, Chinese Medical Association

This guideline is published simultaneously in Vol. 22, No. 8, 2019 of Chin J Perinat Med

【Summary】 The guideline on diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum (2nd edition) is an update of the previous version published in 2012. This new edition consists of 78 questions and 66 recommendations. There is also an additional chapter. Moreover, the diagnostic cut-off point, pharmaceutic treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy were revised. In addition, a flow chart was developed to elaborate the management strategy after pre-pregnancy thyrotropin screening. This guideline aims to present all the relevant evidence on the diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum to facilitate clinical decision-making.

【Key words】 Pregnancy; Postpartum; Thyroid diseases; Guidelines; Diagnosis; Treatment

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.08.003

目 录

本指南中常见英文缩略词及释义

《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会

再版前言

一、妊娠期甲状腺功能相关指标参考范围

二、妊娠期临床甲状腺功能减退症

三、妊娠期亚临床甲状腺功能减退症

四、妊娠期单纯低甲状腺素血症

五、妊娠期甲状腺自身抗体阳性

六、产后甲状腺炎

七、妊娠期甲状腺毒症

八、妊娠期碘营养

九、妊娠期甲状腺结节和甲状腺癌

十、先天性甲状腺功能减退症

十一、妊娠期和妊娠前甲状腺疾病筛查

十二、不孕与辅助生殖和甲状腺疾病

本指南全部推荐条款

本指南中常见英文缩略词及释义

缩写	英文全称	中文全称
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	美国临床内分泌医师学会
AITD	Autoimmune thyroid diseases	自身免疫甲状腺病
ATA	American Thyroid Association	美国甲状腺学会
ATD	Antithyroid drug	抗甲状腺药物
CATS	The Controlled Antenatal Thyroid Screening study	产前甲状腺疾病筛查和干预对照研究
CH	Congenital hypothyroidism	先天性甲状腺功能减退症
DTC	Differentiated thyroid cancer	分化型甲状腺癌
ETA	European Thyroid Association	欧洲甲状腺学会
FT ₃	Free triiodothyronine	游离三碘甲状腺原氨酸
FT ₄	Free thyroxine	游离甲状腺素
FT ₄ I	Free thyroxine index	游离甲状腺素指数
FNA	Fine needle aspiration	细针穿刺抽吸
GTT	Gestational transient thyrotoxicosis	妊娠一过性甲状腺毒症
hCG	Human chorionic gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵胞浆内单精子显微注射
IQ	Intelligence quotient	智力商数
IVF-ET	<i>In vitro</i> fertilization-embryo transfer	体外受精-胚胎移植
LT ₃	Levotriiodothyronine	左三碘甲状腺原氨酸
LT ₄	Levothyroxine	左甲状腺素
MDI	Mental Development Index	智力发育指数
MMI	Methimazole	甲巯咪唑
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
MUI	Median urinary iodine	尿碘中位数
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry	美国临床生化研究院
PDI	Psychomotor Development Index	精神运动发育指数
POSTAL	Pregnancy Outcome Study in euthyroid women with Thyroid Autoimmunity after Levothyroxine	甲状腺功能正常的甲状腺自身免疫异常妇女接受 LT ₄ 治疗后的妊娠结局研究
PPT	Postpartum thyroiditis	产后甲状腺炎
PTU	Propylthiouracil	丙硫氧嘧啶
RCT	Randomized controlled trial	随机对照试验
SCH	Subclinical hypothyroidism	亚临床甲状腺功能减退症
T ₃	Triiodothyronine	三碘甲状腺原氨酸
T ₄	Tetraiodothyronine	四碘甲状腺原氨酸(甲状腺素)
TBG	Thyroxine binding globulin	甲状腺素结合球蛋白
TES	The Endocrine Society	美国内分泌学会
Tg	Thyroglobulin	甲状腺球蛋白
TgAb	Thyroglobulin antibody	甲状腺球蛋白抗体
TPOAb	Thyroid peroxidase antibody	甲状腺过氧化物酶抗体
TRAb	TSH receptor antibody	促甲状腺激素受体抗体
TRBAb	Thyrotropin receptor blocking antibody	促甲状腺激素受体抑制抗体
TRH	Thyrotropin releasing hormone	促甲状腺激素释放激素
TSAb	Thyroid stimulating antibody	甲状腺刺激性抗体
TSBAb	Thyroid stimulating blocking antibody	甲状腺刺激阻断性抗体
TSH	Thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
TT ₄	Total thyroxine	总甲状腺素
T ₃ RUR	T ₃ resin uptake ratio	T ₃ 树脂摄取率
UIC	Urinary iodine concentration	尿碘浓度
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版) 编撰委员会

主编

单忠艳 滕卫平 刘兴会 杨慧霞

主审

宁 光 边旭明 母义明 段 涛 赵家军 罗小平 刘 超 范建霞

内分泌学专家(按姓氏笔画排序)

王卫庆	王桂侠	叶山东	包玉倩	毕宇芳	曲 伸	吕雪梅	吕朝晖	朱 梅	朱 筠	向光大
全会标	刘礼斌	刘建英	闫朝丽	江 霞	汤旭磊	严 励	苏 青	苏 恒	杜建玲	李 强
李玉秀	李成江	李艳波	杨 涛	杨 静	杨刚毅	连小兰	肖海鹏	何兰杰	谷 卫	汪 耀
张 巧	张 波	张力辉	张俊清	陈 丽	陈 兵	陈璐璐	周翔海	赵志刚	钟历勇	施秉银
洪天配	姚 斌	姚勇利	秦映芬	秦贵军	高 鑫	常向云	彭永德	焦 凯	童南伟	谢忠建

围产医学专家(按姓氏笔画排序)

丁国芳	丁依玲	马玉燕	王子莲	王谢桐	孙伟杰	古 航	卢彦平	母得志	朱启英	朱宝生
朱建幸	刘俊涛	刘彩霞	孙敬霞	阴怀清	朴梅花	芦 莉	李占魁	李笑天	李雪兰	何 玲
邹 丽	应 豪	辛 虹	张卫社	陈 叙	陈 倩	陈敦金	陈运彬	陈 超	其木格	封志纯
钟 梅	范 玲	林建华	周 祎	郑九生	郑 军	赵扬玉	赵先兰	胡娅莉	姜 毅	贺 晶
徐先明	高劲松	崔世红	董旭东	蔺 莉	漆洪波	滕 红	颜建英	薛辛东		

流行病学专家(按姓氏笔画排序)

杨 英 彭左旗

秘书(按姓氏笔画排序)

李 静 张 力

再版前言

2012 年中华医学会内分泌学分会和中华医学会儿科学分会联合编撰了我国首部《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[1]。当时,采用的是 2011 年美国甲状腺学会(ATA)妊娠指南问题与推荐的模式,汲取了其精华,同时也突出了中国特色。

妊娠和产后甲状腺疾病是近十年来内分泌学界和围产医学界的热点研究领域之一。20 世纪 80 年代末期荷兰学者 Vulsma 等^[2]首次发现甲状腺激素合成障碍和无甲状腺新生儿的脐带血中存在甲状腺激素,从而推翻了母体甲状腺激素不能通过胎盘的传统观点。基础研究证实了母体甲状腺激素在胎儿脑发育前半期(妊娠 1~20 周)的重要作用,进而引发了多个学科对母体甲状腺激素与胎儿脑发育关系的强烈兴趣。特别是美国学者 Haddow 等^[3]于 20 世纪 90 年代末期关于母体亚临床甲状腺激素缺乏与后代神经智力发育的临床研究结果发表在《新英格兰医学杂志》,使这个领域的研究迅速成为多学科瞩目的热点。

进入 21 世纪以来,妊娠和产后甲状腺疾病方面的研究急剧增加,十余项大样本的临床试验陆续发表,内分泌学、围产医学、优生学、神经学、儿科学、营养学、地方病学等多个学科参与了这个领域的研究。2007 年,美国内分泌学会(TES)联合 4 个国际甲状腺学会和美国临床内分泌医师学会(AACE)颁布了《妊娠和产后甲状腺疾病管理指南》^[4]。ATA 在 2011 年独立颁布了《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和管理指南》^[5],并于 2017 年修订了该指南^[6]。

2017 年 ATA 指南在妊娠期甲状腺疾病的诊断和治疗方面作了很大的修改^[6],而且引用了中国学者发表的 18 篇文章,这说明我国学者在该领域所做的工作得到了国际同行的认可。事实上,自 2005 年以来,中国学者在国际和国内核心期刊发表了 150 余篇相关文章,在妊娠期甲状腺疾病筛查、妊娠期特异甲状腺指标参考值、甲状腺疾病与妊娠和产科并发症、母体亚临床甲状腺激素缺乏、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性与后代神经智力发育等方面开展了广泛研究,提供了大量的临床证据,获得了我国自己的宝贵资料。

为满足临床和妇幼保健工作的需要,经过中华医学会内分泌学分会和中华医学会儿科学分会专家沟通,多次讨论,一致认为应该修订我国 2012 年的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》。具体由中华医学会内分泌学分会甲状腺学组起草,然后由 2 个学会的专家函审和讨论,最后定稿。新指南将在内分泌、妇产科和妇幼保健系统进行推广,以指导中国的临床医生合理

诊治妊娠和产后甲状腺疾病,保障妊娠妇女和子代健康。

本指南以 2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[1]和 ATA 2017 年颁布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和管理指南》^[6]为蓝本,加入我国学者的研究成果,结合我国临床工作和妇幼保健工作的实际情况编撰而成。但由于国内还缺乏大样本的随机对照试验(RCT)研究证据,本指南推荐的许多观点只是初步认识,需要更多、更有力的循证医学证据支持,我们将不定期修订指南内容,以保持先进性和实用性。

本指南将继续采取问题和推荐的形式。推荐条款是对目前学术界已经公认或者接近公认的意见总结,并给出推荐强度;问题条款是对推荐条款的解释和阐述。本指南所推荐的条款,根据循证医学强度分为 5 级,见表 1。

表 1 推荐分级

强度分级	推荐强度涵义
A	强力推荐。证据肯定,能够改善健康结局,利大于弊
B	推荐。有很好证据,能够改善健康结局,利大于弊
C	不推荐也不反对。基于专家意见;或现有证据显示利弊接近
D	反对推荐。因为证据不够有力或者对于健康结局弊大于利
E	反对推荐。缺乏证据,或者证据质量差,或者证据自相矛盾,无法确定对健康结局的利弊

一、妊娠期甲状腺功能相关指标参考范围

问题 1:妊娠期甲状腺相关激素和甲状腺自身抗体有哪些变化?

1. 在雌激素的刺激下,肝脏甲状腺素结合球蛋白(TBG)产生增加,清除减少。TBG 从妊娠 6~8 周开始增加,妊娠第 20 周达到顶峰,一般较基础值增加 1.5~2 倍,一直持续到分娩。TBG 增加带来总甲状腺素(TT₄)浓度增加,所以 TT₄ 在妊娠期不能反映循环甲状腺激素的确切水平。

2. 妊娠早期胎盘分泌人绒毛膜促性腺激素(hCG)增加,通常在 8~10 周达到高峰,浓度为 30 000~100 000 IU/L。hCG 因其 α 亚单位与促甲状腺激素(TSH)相似,具有刺激甲状腺的作用。增多的甲状腺激素抑制 TSH 分泌,使血清 TSH 水平降低 20%~30%^[7]。TSH 水平下限较非妊娠妇女平均降低 0.4 mU/L,20%妊娠妇女可以降至 0.1 mU/L 以下^[8]。一般 hCG 每增高 10 000 IU/L,TSH 降低 0.1 mU/L。血清 hCG 水平升高及 TSH 水平降低发生在妊娠 8~14 周,妊娠 10~12 周是 TSH 下降的最低点。

3. 由于妊娠妇女 TBG 浓度增加和白蛋白浓度减少,会影响免疫检测法测定的游离甲状腺素(FT₄)结果。解决这个问题的最好方法是建立试剂特异、妊娠期特异性 FT₄ 参考范围。

4. 因为母体对胎儿的免疫耐受, 甲状腺自身抗体在妊娠后期滴度逐渐下降, 妊娠 20~30 周降低幅度为 50% 左右。分娩后甲状腺自身抗体滴度回升, 产后 6 个月恢复至妊娠前水平。

问题 2: 如何建立妊娠期特异的血清甲状腺指标参考范围?

上述妊娠期甲状腺生理性变化决定了需要建立妊娠期特异的血清甲状腺指标参考范围。依据美国临床生化研究院 (NACB) 的标准, 妊娠期参考范围来自满足下述条件的正常人群: (1) 妊娠妇女样本量至少 120 例; (2) 排除 TPOAb、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 阳性者; (3) 排除有甲状腺疾病个人史和家族史者; (4) 排除可见或可以触及的甲状腺肿者; (5) 排除服用药物者 (雌激素类除外)^[9]。通过测定上述正常妊娠妇女的 TSH 和 FT₄, 选择 95% 可信区间, 建立妊娠期参考范围, 即第 2.5 百分位数为下限和第 97.5 百分位数为上限。此外, 不同碘营养状态^[10]、胎儿数量也会影响 TSH 和 FT₄ 参考范围, 建议选择碘营养充足、单胎妊娠的妇女用于制定参考范围。不同来源的试剂盒制定出的参考范围有较大的差异^[11-12]。

问题 3: 妊娠期血清 TSH 参考范围如何变化?

由于 hCG 的作用, 妊娠早期血清 TSH 参考范围的上限和下限值都会出现不同程度的下降, 少数妊娠妇女 TSH 下限值甚至低于可检测水平 (<0.01 mU/L)。妊娠中期血清 TSH 逐渐升高, 妊娠晚期甚至会高于普通人群。但是, 妊娠中期和晚期也有少数妇女 TSH 分泌受抑。来自中国的一项研究结果表明, TSH 参考范围在妊娠 7~12 周下降, 而妊娠 7 周之前 TSH 没有明显下降, 所以可以采用非妊娠人群的 TSH 参考值^[13]。

ATA 指南建议如果得不到妊娠期和试剂盒特异

的 TSH 参考范围, 可以采用 4.0 mU/L 作为妊娠早期 TSH 上限的切点值^[2]。一项 meta 分析纳入了中国的 11 项研究, 5 种不同的试剂制定的 TSH 参考范围, 与每个相应的试剂盒提供的非妊娠人群参考范围相比, 妊娠早期 TSH 上限下降约 22%, 下限下降约 85%。试剂盒提供的 TSH 参考范围上限下降 22% 的数值和 4.0 mU/L 相近, 所以, 4.0 mU/L 也可以作为中国妇女妊娠早期 TSH 上限的切点值^[14]。

问题 4: 妊娠期血清 T₄ 参考范围如何变化?

评估血清甲状腺素 (T₄) 水平的指标有 TT₄、FT₄ 和 FT₄ 指数 (FT₄I)。血清 FT₄ 仅占 TT₄ 的 0.03%。理想的 FT₄ 测定应使用平衡透析法和超滤法将 FT₄ 分离出来, 再用敏感的检测方法, 例如质谱仪, 测定 FT₄, 但是这种检测方法费力、耗时、价格昂贵而无法广泛应用。妊娠时检测 FT₄ 可能会受到 TBG 的影响, 但是目前使用的 FT₄ 免疫检测法通常可以精确地报告 FT₄ 水平。由于不同方法建立的妊娠期 FT₄ 参考范围差异很大, 所以要建立妊娠期特异、方法特异的 FT₄ 参考范围。FT₄ 一般的变化规律是在妊娠早期因 hCG 的作用而升高, 可高于普通人群参考范围上限。妊娠中期和妊娠晚期 FT₄ 逐渐下降, 与普通人群相比, FT₄ 下限在妊娠中期下降约 13%, 妊娠晚期下降约 21%^[14]。受 TBG 的影响, TT₄ 从妊娠 7 周开始逐渐升高, 16 周达到最高, 约升高 50%。妊娠 16 周之后, 可以将普通人群参考范围乘以 1.5 得到妊娠期特异的 TT₄ 参考范围。妊娠 16 周前, 从 7 周开始, 孕龄每增加 1 周, TT₄ 升高 5%。也有研究认为可以通过计算 FT₄I 准确评估 FT₄ 浓度^[15], 但是这种方法在临床上很少使用。表 2 列举了中国应用常用试剂盒制定的妊娠期特异性 TSH 和 FT₄ 参考范围^[16-21], 可供采用相同试剂盒的医院应用。

表 2 中国妇女妊娠期血清 TSH、FT₄ 参考范围 (第 2.5~97.5 百分位数)

试剂公司	TSH (mU/L)			FT ₄ (pmol/L)			方法
	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期	
DPC ^[16]	0.13~3.93	0.26~3.50	0.42~3.85	12.00~23.34	11.20~21.46	9.80~18.20	化学发光免疫分析法
Abbott ^[17]	0.07~3.38	0.34~3.51	0.34~4.32	11.30~17.80	9.30~15.20	7.90~14.10	化学发光免疫分析法
Roche ^[18]	0.09~4.52	0.45~4.32	0.30~4.98	13.15~20.78	9.77~18.89	9.04~15.22	电化学免疫分析法
Bayer ^[19]	0.03~4.51	0.05~4.50	0.47~4.54	11.80~21.00	10.60~17.60	9.20~16.70	化学发光免疫分析法
Beckman ^[18]	0.05~3.55	0.21~3.31	0.43~3.71	9.01~15.89	6.62~13.51	6.42~10.75	化学发光免疫分析法
DiaSorin ^[20]	0.02~4.41	0.12~4.16	0.45~4.60	8.47~19.60	5.70~14.70	5.20~12.10	化学发光免疫分析法
日本东曹 ^[21]	0.09~3.99	0.56~3.94	0.56~3.94	10.42~21.75	7.98~18.28	7.33~15.19	化学发光免疫分析法

注: TSH: 促甲状腺激素 Thyroid stimulating hormone; FT₄: 游离甲状腺素 Free thyroxine

推荐 1-1: 诊断妊娠期甲状腺功能异常, 本单位或本地区需要建立方法特异和妊娠期 (早、中、晚期) 特异的血清甲状腺功能指标 (TSH、FT₄、TT₄) 参考范围 (推荐级别 A)。

推荐 1-2: 采取 NACB 推荐的方法制定参考范围。

选择碘适量地区、单胎、既往无甲状腺疾病、甲状腺自身抗体阴性、无甲状腺肿大的妊娠妇女, 参考范围是第 2.5~97.5 百分位数 (推荐级别 A)。

二、妊娠期临床甲状腺功能减退症 (简称甲减)

问题 5: 妊娠期临床甲减的诊断标准如何确定?

妊娠期临床甲减诊断标准是: $TSH >$ 妊娠期参考范围上限, 且 $FT_4 <$ 妊娠期参考范围下限。妊娠期临床甲减仅占 TSH 升高者中的 2.4%^[22], 美国妊娠期临床甲减的患病率是 0.3%~0.5%; 中国报告的患病率是 1.0%^[23]。在碘充足地区, 引起临床甲减的最常见原因是自身免疫性甲状腺炎。其他原因包括甲状腺手术和¹³¹I 治疗等。

推荐 2-1: 妊娠期临床甲减的诊断标准是: 血清 $TSH >$ 妊娠期特异性参考范围上限, 血清 $FT_4 <$ 妊娠期参考范围下限 (推荐级别 A)。

推荐 2-2: 如果不能得到 TSH 妊娠期特异性参考范围, 妊娠早期 TSH 上限的切点值可以通过以下 2 个方法得到: 普通人群 TSH 参考范围上限下降 22% 得到的数值或者 4.0 mU/L (推荐级别 B)。

问题 6: 妊娠期临床甲减对妊娠结局有哪些危害?

国内研究表明, 妊娠期临床甲减会增加妊娠不良结局的风险, 包括早产、低出生体重儿和流产等^[24]。Abalovich 等^[25] 研究表明, 妊娠期未得到充分治疗的临床甲减发生流产的风险增加 60%; Leung 等^[26] 报告临床甲减患者发生妊娠期高血压疾病的发生率为 22%; Allan 等^[27] 研究发现临床甲减妊娠妇女发生死胎的风险升高。

问题 7: 妊娠期临床甲减对后代智力发育有哪些危害?

妊娠期临床甲减损害后代的神经智力发育。当妊娠期临床甲减者接受有效治疗后, 目前没有证据表明会危害胎儿智力发育, 胎儿也不需要任何额外的监测措施。一项病例对照研究发现, 与正常甲状腺功能的妊娠妇女相比, 未充分治疗的临床甲减妊娠妇女的后代 7~9 岁时的智力商数 (IQ) 值降低了 7 分, 运动能力、语言能力及注意力也受到影响, 提示母体临床甲减对后代神经认知功能有负面影响^[4]。

推荐 2-3: 妊娠期临床甲减损害后代的神经智力发育, 增加早产、流产、低出生体重儿、死胎和妊娠期高血压等危险, 必须给予治疗 (推荐级别 A)。

问题 8: 妊娠期临床甲减治疗的目标?

妊娠期临床甲减的治疗目标是将 TSH 控制在妊娠期特异性参考范围的下 1/2。如无法获得妊娠期特异性参考范围, TSH 可控制在 2.5 mU/L 以下^[2]。

问题 9: 妊娠期临床甲减治疗药物和剂量如何选择?

T_4 对胎儿脑发育至关重要, 妊娠期间胎儿脑组织中大部分三碘甲状腺原氨酸 (T_3) 由母体 T_4 转化而来。妊娠期临床甲减首选左甲状腺素 (LT_4) 治疗。不建议使用左三碘甲状腺原氨酸 (LT_3)、 T_3/T_4 联合或干

甲状腺片治疗。非妊娠期临床甲减的完全替代剂量是 1.6~1.8 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 妊娠期临床甲减的完全替代剂量可以达到 2.0~2.4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。 LT_4 起始剂量 50~100 $\mu\text{g}/\text{d}$, 根据患者的耐受程度增加剂量, 尽快达标。合并心脏疾病者可缓慢增加剂量。对于严重临床甲减的患者, 在开始治疗的数天内给予 2 倍替代剂量, 使甲状腺外的 T_4 池尽快恢复正常。

推荐 2-4: 妊娠期临床甲减的治疗目标是将 TSH 控制在妊娠期特异性参考范围的下 1/2。如无法获得妊娠特异性参考范围, 则可控制血清 TSH 在 2.5 mU/L 以下。一旦确诊妊娠期临床甲减, 应立即开始治疗, 尽早达到上述治疗目标 (推荐级别 A)。

推荐 2-5: 妊娠期临床甲减选择 LT_4 治疗。不用 LT_3 或者干甲状腺片治疗 (推荐级别 A)。

问题 10: 甲减合并妊娠为什么需要增加 LT_4 的补充剂量?

妊娠期母体和胎儿对甲状腺激素的需求增加。健康妊娠妇女通过下丘脑-垂体-甲状腺轴的自身调节, 可增加内源性甲状腺激素的产生和分泌。母体对甲状腺激素需要量的增加发生在妊娠 4~6 周, 以后逐渐升高, 直至妊娠 20 周达到稳定状态, 持续至分娩^[28]。所以, 正在治疗中的甲减妇女, 妊娠后 LT_4 的剂量需要增加, 大约增加 30%~50%。需要增加的剂量很大程度上取决于甲减的原因。由于甲状腺切除和¹³¹I 消融治疗所致的甲减可能需要更大剂量^[29]。为了维持妊娠期间甲状腺功能正常, 妊娠前的 TSH 水平以及其他因素也可影响妊娠期 LT_4 调整的速度和程度。

问题 11: 临床甲减合并妊娠后如何尽快增加 LT_4 的剂量?

一项 RCT 研究提示, 对于正在接受 LT_4 治疗的临床甲减患者, 一旦发现妊娠, 立即增加 LT_4 的剂量。最简单的方法是每周额外增加 2 d 的剂量 (即较妊娠前增加 29%)^[1]。这种方法能够尽快有效地防止妊娠期发生甲减。另一个选择是 LT_4 剂量每天增加 20%~30%。月经周期推迟或疑似妊娠, 应尽快增加 LT_4 剂量。

推荐 2-6: 临床甲减妇女疑似或确诊妊娠后, LT_4 替代剂量需要增加 20%~30%。根据血清 TSH 治疗目标及时调整 LT_4 剂量 (推荐级别 A)。

问题 12: 妊娠期临床甲减如何监测?

临床甲减患者妊娠后, 在妊娠前半期 (1~20 周) 根据甲减程度每 2~4 周检测一次包括血清 TSH 在内的甲状腺功能, 根据控制目标, 调整 LT_4 剂量。血清 TSH 稳定后可以每 4~6 周检测一次。每 4 周检测一次甲状腺功能, 可以检测到 92% 异常值; 若每 6 周检测

一次甲状腺功能, 仅能发现 73% 异常值^[30]。在妊娠 26~32 周应当检测 1 次甲状腺功能。

推荐 2-7: 临床甲减妇女妊娠前半期每 2~4 周检测一次甲状腺功能。血清 TSH 稳定后可以每 4~6 周检测一次 (推荐级别 B)。

问题 13: 妊娠期临床甲减孕妇产后 LT₄ 剂量如何调整?

既往诊断为甲减的妇女, 妊娠期对甲状腺激素需求量增加是妊娠本身所致。所以, 产后 LT₄ 剂量应当减少到妊娠前水平, 并于产后 6 周复查血清 TSH 水平。然而, 一项研究表明, 超过 50% 的桥本甲状腺炎妇女产后对 LT₄ 需求量高于妊娠前, 这可能是自身免疫性甲状腺功能障碍产后恶化所致^[31]。如果是妊娠期诊断的临床甲减, 产后可给予非妊娠状态的 LT₄ 剂量。

推荐 2-8: 患有临床甲减的妊娠妇女产后 LT₄ 剂量应调整至妊娠前水平, 并需要在产后 6 周复查甲状腺功能, 指导调整 LT₄ 剂量 (推荐级别 A)。

问题 14: 临床甲减的妇女在什么条件下可以怀孕?

临床甲减的妇女计划妊娠, 需要通过 LT₄ 替代治疗将甲状腺激素水平恢复至正常。具体治疗的目标是: 血清 TSH 0.1~2.5 mU/L^[2], 更理想的目标是 TSH 上限切点值降到 1.2~1.5 mU/L。虽然这两个控制水平的妊娠结局没有差别, 但是后者妊娠早期发生轻度甲减的风险进一步降低。一项研究证实: 当 TSH<1.2 mU/L 时, 仅有 17.2% 的妇女在妊娠期间需要增加 LT₄ 的剂量^[32]。

推荐 2-9: 已患临床甲减的妇女需先调整 LT₄ 剂量, 将血清 TSH 控制在正常参考范围下限~2.5 mU/L 水平后再计划妊娠 (推荐级别 A)。

三、妊娠期亚临床甲状腺功能减退症 (SCH)

问题 15: 如何诊断妊娠期 SCH?

妊娠期 SCH 是指妊娠妇女血清 TSH 水平高于妊娠期特异的参考范围上限, 而 FT₄ 水平在妊娠期特异的参考值范围内。本指南给出了国内应用不同试剂盒做出的妊娠期特异的 TSH 和 FT₄ 参考值 (表 2), 可供碘适量地区使用相同试剂的医院参考应用。如果不能得到 TSH 妊娠期特异性参考范围, 妊娠早期 TSH 上限的切点值可以采用非妊娠人群 TSH 参考范围上限下降 22% 得到的数值或者 4.0 mU/L^[14]。

推荐 3-1: 妊娠期 SCH 的诊断标准是: 血清 TSH>妊娠期特异性参考范围上限, 血清 FT₄ 在妊娠期特异性参考范围之内 (推荐级别 A)。

问题 16: SCH 对妊娠结局的影响?

许多研究发现妊娠期 SCH 增加不良妊娠结局发

生的风险, 但结果并不一致, 这可能与不同研究采用的 TSH 上限切点值不同、是否考虑 TPOAb 状态等因素有关。Casey 等^[33] 一项回顾性研究指出, 未经治疗的 SCH 妊娠妇女的不良妊娠结局风险升高 2~3 倍。Cleary-Goldman 等^[34] 的研究却没有发现妊娠妇女 SCH 与流产和早产等妊娠不良结局相关。国内一项研究观察了 756 例妊娠<12 周妇女, 发现 SCH 组自然流产的发生率是 15.48%, 显著高于 TSH 正常组 (8.86%) ($P=0.03$)^[35]。国内另一项研究表明, 随着母体 TSH 水平升高, 妊娠 4~8 周流产风险逐渐增加, TPOAb 阳性进一步增加 TSH>2.5 mU/L 时发生流产的风险^[36]。一项 meta 分析结果显示, 妊娠早期无论 TSH>2.5 mU/L 还是 TSH>参考范围上限的 SCH, 流产风险均升高, 如果伴有甲状腺自身抗体阳性, 进一步增加流产风险^[37]。另一项 meta 分析结果显示, 即使纳入的各项研究采用的 TSH 参考范围不同, SCH 也增加了不良妊娠结局 (如流产、胎盘早剥、子痫前期、胎膜早破、新生儿死亡) 的发生风险^[38]。但是, 有研究并未发现妊娠期高血压疾病、低出生体重儿 (出生体重<2 500 g) 和巨大儿 (出生体重>4 000 g) 等与 TSH 水平升高的相关性^[38]。

问题 17: SCH 对胎儿神经智力发育有哪些危害?

妊娠期 SCH 对胎儿神经智力发育的影响尚不明确。Haddow 等^[3] 分析了 25 216 例妇女妊娠 17 周时的甲状腺功能, 发现了 62 例甲减妊娠妇女 (TSH 水平>第 99.7 百分位数或 TSH 水平在第 98 百分位数~99.6 百分位数同时伴有低 T₄ 血症), 将其子代和与之匹配的 124 例甲状腺功能正常母亲的子代相比, 未经完全治疗的甲减或 SCH 妊娠妇女其子代在 7~9 岁时的智力评分降低 7 分, 运动、语言和注意力发育迟缓。中国的一项回顾性研究获得了相同的结果: 筛查 1 268 例妊娠 16~20 周妇女的血清, 获得单纯 SCH 妇女, 其后代在生后 25~30 个月的智力发育指数 (MDI) 和精神运动发育指数 (PDI) 较正常对照组分别减低 8.87 和 9.98 分, 差异有统计学意义^[39]。进一步分析发现: TSH≥3.93 mU/L (妊娠期特异性参考范围上限) 的妇女子代的 MDI 和 PDI 显著降低, 而 2.5 mU/L≤TSH<3.93 mU/L 妇女子代的上述评分与正常对照组比较差异无统计学意义, 提示妊娠妇女 TSH 升高的程度与其子代智力发育损伤相关, TSH 超过妊娠期特异性参考范围上限可能影响子代 MDI 和 PDI^[40]。

问题 18: LT₄ 治疗能否提高妊娠期 SCH 妇女的后代神经认知能力?

产前甲状腺疾病筛查和干预对照研究 (CATS) 是一项前瞻性 RCT 研究。对 SCH 和/或低 T₄ 血症妊娠

妇女,在平均 13 周左右启动 LT_4 (150 μ g/d) 干预,对照组未治疗。评估后代 3 岁时的 IQ,结果显示筛查和干预轻度甲减并未改善后代 3 岁时的认知功能^[41]。CATS 研究得到的阴性结果可能与以下几个原因有关,(1)妊娠 13 周启动干预时间较晚;(2)妊娠期 SCH 程度较轻;(3)IQ 的测试指标过于简单;(4)没有个体化治疗,可能有些病例 LT_4 剂量偏大。

另一项大型多中心 RCT 研究将 SCH 患者随机分为 LT_4 治疗组及安慰剂对照组,平均起始治疗时间约为妊娠 17 周。研究也发现,是否接受 LT_4 治疗对后代 5 岁时的 IQ 无明显影响^[42]。该研究干预起始时间更晚可能与阴性结果有关。

国内一项小规模的研究提示,妊娠<7 周的单纯 SCH(TPOAb 阴性,FT₄ 正常)妇女给予 LT_4 前瞻干预,后代 14~30 月龄的 MDI 和 PDI 与正常妊娠对照组差异无统计学意义^[43]。一项动物研究表明, LT_4 治疗的关键期可能在妊娠早期^[44]。也有报道妊娠期高甲状腺素血症会影响后代 6 岁时的 IQ 和脑灰质和皮层体积,提示 LT_4 过度治疗妊娠期 SCH 可能存在一定的风险^[45]。

问题 19: LT_4 治疗能否改善妊娠期 SCH 不良妊娠结局?

一项 RCT 研究对 63 例妊娠 9 周 TSH>2.5 mU/L 伴 TPOAb 阳性妇女给予 LT_4 干预,减少了不良妊娠结局^[46]。一项 meta 分析提示,给予 SCH 妊娠妇女 LT_4 干预治疗,可以减少流产发生风险约 50%^[37]。尽管 SCH 妊娠妇女 LT_4 干预研究有限,总的来说,SCH 妊娠妇女可从治疗中获益,特别是合并有 TPOAb 阳性者,使用 LT_4 可以降低其流产率。因此,SCH 妊娠妇女(合并或不合并 TPOAb 阳性)可以进行 LT_4 治疗。建议所有 TSH 升高的妊娠妇女应该评估 TPOAb 水平,是否给予 LT_4 干预根据 TSH 升高程度和 TPOAb 水平而定。

问题 20: 妊娠期 SCH LT_4 的起始剂量以及如何调整?

妊娠期 SCH 的治疗药物、治疗目标和监测频度与妊娠期临床甲减相同。 LT_4 的起始剂量可以根据 TSH 升高程度选择。根据中国一项妊娠妇女的前瞻性研究,妊娠 8 周之前诊断的 SCH,TSH 在 2.5~5.0 mU/L 之间, LT_4 的起始剂量为 50 μ g/d;TSH 在 5.0~8.0 mU/L 之间, LT_4 的起始剂量为 75 μ g/d;TSH>8.0 mU/L, LT_4 的起始剂量为 100 μ g/d。经过 4 周治疗,TSH 可以降低至 1.0 mU/L 左右^[47]。以后根据 TSH 的治疗目标调整 LT_4 的剂量。

推荐 3-2: 妊娠期 SCH 根据血清 TSH 水平和

TPOAb 是否阳性选择妊娠期 SCH 的不同治疗方案(推荐级别 A)。

a. TSH>妊娠期特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),无论 TPOAb 是否阳性,均推荐 LT_4 治疗(推荐级别 B)。

b. TSH>2.5 mU/L 且低于妊娠期特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),伴 TPOAb 阳性,考虑 LT_4 治疗(推荐级别 B)。

c. TSH>2.5 mU/L 且低于妊娠期特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L)、TPOAb 阴性,不考虑 LT_4 治疗(推荐级别 D)。

d. TSH<2.5 mU/L 且高于妊娠期特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L),不推荐 LT_4 治疗。TPOAb 阳性,需要监测 TSH。TPOAb 阴性,无需监测(推荐级别 D)。

推荐 3-3: 妊娠期 SCH 的治疗药物、治疗目标和监测频度与妊娠期临床甲减相同。 LT_4 的治疗剂量可能小于妊娠期临床甲减。可以根据 TSH 升高程度,给予不同剂量的 LT_4 起始治疗(推荐级别 A)。

问题 21: 妊娠期诊断的 SCH 产后 LT_4 如何应用?

妊娠期诊断的 SCH 如已经应用 LT_4 ,无论是否伴有 TPOAb 阳性,均可在产后停用,同时在产后 6 周评估血清 TSH 水平。有一项研究对 65 例妊娠 28 周诊断的 SCH 妇女(TSH>3 mU/L)在产后进行了平均 4.9 年的随访观察,发现 49 例妇女(75.4%)产后甲状腺功能恢复正常,16 例妇女(24.6%)产后血清 TSH 持续高水平(TSH>4.5 mU/L),其中只有 3 例患者应用了 LT_4 治疗。TPOAb 阳性的患者更易合并 TSH 升高或应用 LT_4 治疗^[48]。

推荐 3-4: 妊娠期诊断的 SCH,产后可以考虑停用 LT_4 ,并在产后 6 周评估血清 TSH 水平(推荐级别 B)。

四、妊娠期单纯低甲状腺素血症

问题 22: 如何诊断妊娠期单纯低甲状腺素血症?

单纯低甲状腺素血症(isolated hypothyroxinemia)又称低 T_4 血症,是指妊娠妇女甲状腺自身抗体阴性、血清 TSH 水平正常,且 FT₄ 水平低于妊娠期特异性参考范围下限。

表 2 列举了国内常用试剂盒测定的妊娠期特异性 FT₄ 参考范围,可供使用相同试剂的单位参考。如果不能获得试剂特异、妊娠期特异的血清 FT₄ 参考范围,一项 meta 分析汇总了 2017 年 8 月以前中国发表的研究,结果显示妊娠早期 FT₄ 水平升高,但是升高幅度差异较大,妊娠中期和晚期 FT₄ 水平逐渐下降。妊娠早期 FT₄ 下限不应低于普通人群的参考范围下限,妊娠

中期 FT₄ 下限较普通人群参考范围下限下降约 13%，妊娠晚期下降约 21%^[14]。

推荐 4-1: 血清 FT₄ 水平低于妊娠期特异性参考范围下限且血清 TSH 正常, 可诊断为低甲状腺素血症 (推荐级别 A)。

问题 23: 妊娠期单纯低甲状腺素血症有哪些不良影响?

单纯低甲状腺素血症对胎儿发育不良影响尚有争议^[49]。Pop 等^[50]的一项前瞻性随访研究报道, 血清 TSH 正常、FT₄ 处于第 10 百分位数以下的妊娠妇女后代的 MDI 和 PDI 减低。中国的一项研究也发现单纯低甲状腺素血症的妊娠妇女, 其后代 25~30 月龄 MDI 和 PDI 下降^[39]。一项荷兰基于人群的队列研究发现, 母亲妊娠期单纯低甲状腺素血症 (血清 FT₄ 低于第 5 或者第 10 百分位数) 对后代 30 个月时的语言交流能力产生不良影响, 其风险约升高 1.5~2 倍^[51]。近年来的研究显示, 母体单纯低甲状腺素血症可使后代智商降低、语言迟缓、运动功能减退、自闭症和注意缺陷/多动障碍等发生风险增加^[52-53]。

目前探讨单纯低甲状腺素血症和不良妊娠结局的研究较少, 而且有争议^[49, 54]。Gong 等^[54]的研究未发现低甲状腺素血症与妊娠期糖尿病风险之间存在显著相关性。有研究发现, 在妊娠早期, 低甲状腺素血症可增加巨大儿和早产的风险; 在妊娠中期, 低甲状腺素血症与妊娠期糖尿病有关^[34]。Yang 等^[55]研究发现妊娠期糖尿病妇女妊娠早期 FT₄ 水平低于非妊娠期糖尿病妇女, 妊娠早期甲状腺激素水平的降低与妊娠期糖尿病风险增加相关。另一项前瞻性队列研究发现, 母亲妊娠中期低甲状腺素血症与妊娠期高血压相关^[56]。

问题 24: 妊娠期单纯低甲状腺素血症应该治疗吗?

迄今为止, 没有研究表明 LT₄ 干预可以改善低甲状腺素血症对后代神经认知功能的影响。美国一项大型 RCT 研究将低甲状腺素血症的妊娠妇女随机分为 LT₄ 治疗组和安慰剂对照组, 治疗组平均起始治疗时间约为妊娠 18 周。结果发现, 低甲状腺素血症的妊娠妇女接受 LT₄ 治疗对后代 5 岁时的 IQ 无明显影响^[42]。在 CATS 研究队列, 没有证明患有轻度甲状腺功能减退的妊娠妇女 LT₄ 治疗可以提高其后代 3 岁时的神经认知能力, 后代在 9.5 岁时的智力也没有改善^[41, 57]。需要注意的是, Korevaar 等^[45]的研究显示, FT₄ 升高或降低都可能导致儿童 IQ 降低以及 MRI 下大脑皮层灰质体积减少。

鉴于现有的干预研究, ATA 妊娠指南不推荐对单纯低甲状腺素血症妇女进行 LT₄ 治疗^[2], 但是 2014 年

欧洲甲状腺学会 (ETA) 妊娠和儿童亚临床甲减管理指南推荐, 妊娠早期发现的单纯低甲状腺素血症患者应给予 LT₄ 治疗, 而在妊娠中期和晚期发现者不给予治疗^[58]。

问题 25: 引起妊娠期低甲状腺素血症的原因?

了解导致妊娠期低甲状腺素血症的原因有利于疾病的预防和治疗。碘缺乏是低甲状腺素血症的原因之一。在碘充足地区的一项调查发现, 妊娠早期碘过量导致低甲状腺素血症患病风险增加^[10]。铁缺乏和缺铁性贫血是妊娠妇女常见的疾病, 研究显示, 妊娠早期铁缺乏与 FT₄ 水平降低呈正相关, 是导致低甲状腺素血症的危险因素^[59-60]。上述研究提示, 妊娠期出现低甲状腺素血症应寻找原因, 对因治疗。

推荐 4-2: LT₄ 干预单纯低甲状腺素血症改善不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的证据不足, 本指南既不推荐也不反对在妊娠早期给予 LT₄ 治疗 (推荐级别 C)。

推荐 4-3: 建议查找低甲状腺素血症的原因如铁缺乏、碘缺乏或碘过量等, 对因治疗 (推荐级别 B)。

五、妊娠期甲状腺自身抗体阳性

问题 26: 妊娠期甲状腺自身抗体阳性率如何?

甲状腺自身抗体阳性的诊断标准是 TPOAb 或 TgAb 的滴度超过试剂盒提供的参考范围上限。单纯甲状腺自身抗体阳性不伴有血清 TSH 和 FT₄ 异常, 也称为甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性。

TPOAb 或 TgAb 在妊娠妇女中的阳性率为 2%~17%。抗体的阳性率因种族而异。碘摄入量也与妊娠期甲状腺自身抗体阳性相关。国内一项研究显示, 妊娠妇女的尿碘浓度与抗体阳性率呈“U”型曲线关系^[61]。仅用 TPOAb 反映甲状腺自身免疫情况可能会遗漏一小部分仅 TgAb 阳性的妇女。目前, 绝大多数研究仅通过测定 TPOAb 评价甲状腺自身免疫及临床结局。

问题 27: 单纯甲状腺自身抗体阳性妊娠妇女甲状腺功能可能出现哪些损害?

在妊娠期甲状腺激素需求增加的情况下, 已经受到自身免疫损伤的甲状腺不能产生足够的甲状腺激素, 进而出现 SCH 或者临床甲减。Glinioer 等^[62]进行的一项前瞻性研究, 纳入了 87 例 TSH ≤ 4 mU/L、TPOAb 和/或 TgAb 阳性的妊娠妇女, 发现甲状腺自身抗体滴度在妊娠早期最高, 妊娠期下降了约 60%; 但有近 20% 的妇女妊娠期 TSH > 4 mU/L。Negro 等^[63]的一项前瞻性研究发现, 在甲状腺功能正常、甲状腺自身抗体阳性、但未经 LT₄ 治疗的妊娠妇女中, 从妊娠 12 周到足月, TSH 水平从平均 (1.7 ± 0.4) mU/L 逐渐升至

(3.5 ± 0.7) mU/L, 有 19% 的妇女在分娩时 TSH 水平高于正常参考范围。这些研究证实, 甲状腺自身抗体阳性者残留的甲状腺功能在妊娠早期仍然可以满足妊娠的需求, 但是在妊娠晚期, 病态的甲状腺因为失代偿可出现不同程度的甲减。近期的一项研究发现, 妊娠早期在 TPOAb 阳性的情况下, FT₄ 和 TSH 对 hCG 的反应性下降, 导致 FT₄ 升高和 TSH 下降都不明显^[64]。

问题 28: 对甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性的妊娠妇女如何监测?

由于甲状腺功能正常、甲状腺自身抗体阳性的妊娠妇女 TSH 升高的风险增加, 因此应加强甲状腺功能的监测, 每 4 周检测一次, 直至妊娠中期末。如果发现 TSH 升高幅度超过了妊娠期特异性参考范围, 应该及时给予治疗。

TPOAb 可以通过胎盘。分娩时脐带血 TPOAb 水平与妊娠晚期母体 TPOAb 浓度呈强相关。然而, 母体 TPOAb 或 TgAb 阳性均与胎儿的甲状腺功能障碍无关。

推荐 5-1: 甲状腺自身抗体阳性是指 TPOAb 或 TgAb 的滴度超过试剂盒提供的参考范围上限。单纯甲状腺自身抗体阳性不伴有血清 TSH 异常, 也称为甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性(推荐级别 A)。

推荐 5-2: 妊娠前甲状腺功能正常、TPOAb 或 TgAb 阳性的妇女明确妊娠后, 应在妊娠期监测血清 TSH, 每 4 周检测一次至妊娠中期末(推荐级别 A)。

问题 29: 甲状腺自身抗体阳性与流产之间有联系吗?

自然流产是指妊娠在满 28 周前自动终止。Stagnaro-Green 等^[65]研究组首次报道了流产与甲状腺自身抗体之间的关系。甲状腺自身抗体(TPOAb 和/或 TgAb)阳性的患者流产风险增加了 1 倍(17%与 8.4%, $P=0.011$)。Glinoeer 等^[66]报道 TPOAb 阳性妊娠妇女流产风险增加了 3 倍(13.3%与 3.3%, $P<0.001$)。一项 meta 分析包括 14 项队列研究, 结果显示甲状腺自身抗体发生流产的 OR 值为 2.31 (95% CI: 1.90 ~ 2.82)^[67]。另一项 meta 分析纳入 19 项队列研究和 12 项病例对照研究, 涉及研究对象 12 126 例。分析证实甲状腺自身抗体阳性组的流产风险升高(队列研究: OR = 3.90, 95% CI: 2.48 ~ 6.12; 病例对照研究: OR = 1.80, 95% CI: 1.25 ~ 2.60)^[68]。

问题 30: LT₄ 干预治疗能减少甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性妊娠妇女流产风险吗?

对妊娠期甲状腺功能正常、TPOAb 阳性妇女的 RCT 研究有限。Negro 等^[63]将 TSH < 4.2 mU/L、TPOAb 阳性妇女随机分为 LT₄ 治疗组及非治疗组, 结果显示

LT₄ 治疗后早产率(7%)及流产率(3.5%)均显著低于非治疗组(分别为 22.4%和 13.8%), 差异均有统计学意义。在一项回顾性研究中, Lepoutre 等^[69]分析了 65 例 TPOAb 阳性妊娠妇女, 产前检查时血清 TSH 值为 1 ~ 3.5 mU/L, 其中 34 例妇女妊娠 10 周时开始 LT₄ (50 μg/d) 治疗, LT₄ 治疗组无流产发生; 但是未经治疗的 31 例妇女中, 5 例(16%)流产。

LT₄ 干预可能使甲状腺功能正常的 TPOAb 阳性妊娠妇女流产率下降, 小剂量应用(25 ~ 50 μg/d)比较安全。因此, 既往流产原因不明者, 在妊娠早期可以考虑应用 LT₄。

推荐 5-3: 应用 LT₄ 治疗甲状腺功能正常、TPOAb 阳性、有不明原因流产史的妊娠妇女, 可能有益, 而且风险小。可起始予 25 ~ 50 μg/d 的 LT₄ 治疗(推荐级别 B)。

问题 31: 甲状腺自身抗体与早产是否相关?

早产是指妊娠 28 ~ 37 周之间分娩。甲状腺自身抗体与早产相关性的研究结果不一。Glinoeer 等^[62]的一项前瞻性研究发现甲状腺功能正常、TPOAb 和/或 TgAb 阳性的妇女早产发生率明显升高(16%与 8%, $P<0.01$); Ghafoor 等^[70]对 1 500 例甲状腺功能正常妇女进行评估发现, TPOAb 阳性妇女比 TPOAb 阴性妇女的早产发生率显著增高(26.8%与 8.0%, $P<0.01$); Haddow 等^[71]报告甲状腺自身抗体阳性妊娠妇女的胎膜早破发生率明显增加, 早产的发生率没有增加, 孕 32 周前的早产和甲状腺自身抗体阳性亦无相关($OR=1.70$, 95% CI: 0.98 ~ 2.94)。

英国学者分析了甲状腺自身抗体与早产关系的 5 项研究, 涉及研究对象 12 566 例, 结果提示甲状腺自身抗体阳性组早产发生率升高了 1 倍($OR=2.07$, 95% CI: 1.17 ~ 3.68), LT₄ 治疗可以使早产发生危险降低 69% ($OR=0.31$, 95% CI: 0.11 ~ 0.90)^[68]。一项包括 7 项研究的 meta 分析, 纳入 23 000 例妊娠妇女, 发现甲状腺自身免疫与早产相关($OR=1.67$, 95% CI: 1.44 ~ 1.94)^[72]。另一项 meta 分析纳入 11 项前瞻性队列研究, 包括 35 467 名参与者, 与对照群体相比, TgAb 和/或 TPOAb 阳性的妊娠妇女 37 周前早产的发生风险升高 $OR=1.41$, 95% CI: 1.08 ~ 1.84; 在亚组分析中, TPOAb 阳性与早产相关, TgAb 阳性与早产无关^[73]。总之, 这些数据表明甲状腺自身抗体阳性增加早产风险。

问题 32: 甲状腺功能正常、甲状腺自身抗体阳性的妊娠妇女硒治疗有益吗?

有研究发现硒能够使非妊娠妇女 TPOAb 浓度降低, 但也有阴性结果的报道。Negro 等^[74]发现, 给予

77 例甲状腺功能正常、TPOAb 阳性的妊娠妇女 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ 硒治疗,与安慰剂组($n=74$)相比,不仅妊娠期间 TPOAb 浓度降低,产后甲状腺功能异常和永久性甲减的发生率也显著下降。然而,另一项在英国轻度碘缺乏地区进行的随机临床试验,发现给予硒 60 $\mu\text{g}/\text{d}$,并未影响 TPOAb 的浓度或 TPOAb 的阳性率^[75]。此外,长期硒治疗可能增加罹患 2 型糖尿病的风险。因此,权衡利弊,当前不支持 TPOAb 阳性的妇女妊娠期常规补硒。

推荐 5-4:妊娠期不推荐 TPOAb 阳性的妇女补硒治疗(推荐级别 D)。

问题 33:甲状腺功能正常且甲状腺自身抗体阳性者妊娠是否影响后代?

有研究报道了甲状腺自身免疫和儿童发育的关系。国内的一项巢式病例对照研究发现,在后代年龄为 25~30 个月时,甲状腺功能正常的 TPOAb 阳性的妇女后代的 PDI 和 MDI 比抗体阴性者的后代降低 6~8 分^[39]。Williams 等^[76]研究了 97 例足月分娩妇女及其后代,评估后代在 5.5 岁时的认知功能。脐带血 TgAb 阳性妇女的后代认知能力评分较低,没有发现 TPOAb 阳性与后代神经发育之间的相关性。Ghassabian 等^[77]对 3 139 对母子在后代 2.5 岁时对语言和非语言认知能力进行了评估,并在 3 岁时进行行为评估。TPOAb 阳性与儿童注意力缺陷/多动问题(多动症)相关,在校正母体 TSH 水平后,这种相关依然存在。Brown 等^[78]的一项巢式病例对照研究发现,TPOAb 阳性妊娠妇女后代患自闭症者较 TPOAb 阴性妇女增多。

六、产后甲状腺炎(PPT)

问题 34:如何诊断 PPT 和确定病因?

PPT 是指妊娠前甲状腺功能正常的妇女在产后 1 年内出现的甲状腺功能异常。典型病例临床经历 3 期,即甲状腺毒症期、甲减期和恢复期。非典型病例可以仅表现为甲状腺毒症期或者甲减期。PPT 甲状腺毒症期需要与产后发生的 Graves 病鉴别。PPT 的甲状腺毒症通常发生在产后 2~6 个月,是由于甲状腺组织破坏,甲状腺激素漏出所致,可自行缓解。而 Graves 病甲状腺毒症是由于甲状腺自身功能亢进所致。Graves 病甲亢病情较重,常伴有眼征,促甲状腺激素受体抗体(TRAb)阳性。PPT 的甲减期出现在产后 3~12 个月,其中 10%~20%的患者转归为永久性甲减。

PPT 是自身免疫甲状腺炎的一个类型。TPOAb 或/和 TgAb 滴度越高,患 PPT 的风险越大。PPT 反映了因妊娠而相对抑制的免疫系统在产后出现的反

跳现象。

推荐 6-1:PPT 在产后 1 年内发病。典型病例临床经历 3 期,即甲状腺毒症期、甲减期和恢复期。非典型病例可以仅表现为甲状腺毒症期或者甲减期。妊娠早期 TPOAb 阳性妇女,发生 PPT 风险增加(推荐级别 A)。

问题 35:PPT 的患病率?

PPT 的患病率为 8.1%(1.1%~16.7%)^[79]。患有其他免疫性疾病的妇女患 PPT 的风险增加:1 型糖尿病为普通人群的 3~4 倍,慢性病毒性肝炎 PPT 发生风险增加 25%,系统性红斑狼疮 PPT 发生风险增加 14%。44% PPT 有 Graves 病病史^[80]。70% PPT 于第 2 次分娩后再患 PPT。正在用 LT₄ 治疗桥本甲状腺炎的妇女甲状腺若未完全萎缩,一旦妊娠,会增加患 PPT 的风险^[81]。也有流产后患 PPT 的病例报道。过量碘摄入可能是 PPT 发生的危险因素^[82]。

问题 36:产后如何鉴别 Graves 病和 PPT?

PPT 和 Graves 病临床过程不同,治疗措施迥异。如果临床表现为甲状腺肿伴血管杂音或 Graves 眼病、胫前黏液性水肿,血清 TRAb 阳性,倾向于诊断 Graves 病。PPT 患者通常 TRAb 阴性,但有时亦可见到产后 Graves 病和 PPT 并存的病例。T₄/T₃ 比值升高提示 PPT。发病时间可能有助于鉴别诊断,产后前 3 个月罹患甲状腺毒症者,考虑 PPT 所致;而产后 6.5 个月后才发展为甲状腺毒症的患者,更可能是 Graves 病。

Graves 病患者放射性碘摄取率升高或正常,而 PPT 患者的甲状腺毒症期放射性碘摄取率降低。但哺乳期患者很少用具有放射性的检测手段来协助诊断。因为¹²³I 和锝(^{99m}Tc)的半衰期较短,所以¹²³I 和锝扫描(^{99m}Tc)可用于哺乳期妇女,但需要在同位素扫描之后的数天中断哺乳,并将母乳吸出弃之^[83]。¹³¹I 禁用于哺乳期妇女。

问题 37:PPT 与产后抑郁症相关吗?

很多研究评估了 PPT 与产后抑郁症的关系,结论不一。有 2 项研究报告显示,在不考虑甲状腺功能减低的前提下,甲状腺自身抗体与产后抑郁有明显的相关性^[84-85]。另一项研究则报告两者无相关性^[86]。一项前瞻性临床试验采用 LT₄ 与安慰剂治疗 TPOAb 阳性的产后抑郁症,结果差异无统计学意义^[87]。

推荐 6-2:所有抑郁症患者,包括产后抑郁症患者,均应筛查是否存在甲状腺功能异常(推荐级别 B)。

问题 38:PPT 的甲状腺毒症期如何治疗?

PPT 甲状腺毒症期的症状往往比较温和,在甲状腺毒症期选择治疗方案时,需谨记这只是甲状腺暂时

的改变。因为 PPT 是一种破坏性甲状腺炎,甲状腺激素的合成并未增加,不主张给予抗甲状腺药物(ATD)[丙硫氧嘧啶(PTU)和甲巯咪唑(MMI)治疗^[88]。对有症状的妇女可选用 β 受体阻滞剂治疗,例如普萘洛尔,采取尽量小的剂量。

问题 39: PPT 的甲减期如何治疗?

PPT 甲减期症状尽管轻微也可以给予 LT_4 治疗。每 4~8 周随访一次,直至甲状腺功能恢复正常。在持续治疗 6~12 个月后,可以尝试逐渐减小剂量,以判断暂时性还是持久性的甲减。对于有再次妊娠意向、已妊娠或在哺乳期的妇女暂缓减小 LT_4 的治疗剂量。

推荐 6-3: PPT 甲状腺毒症期不给予 ATD 治疗。 β 受体阻滞剂可以减轻症状,尽量使用最小剂量,尽量缩短疗程(推荐级别 B)。

推荐 6-4: 甲状腺毒症期之后,每 2 个月复查一次血清 TSH,以及时发现甲减(推荐级别 B)。

推荐 6-5: 甲减期给予 LT_4 治疗,每 4~8 周复查一次血清 TSH,直至甲状腺功能恢复正常(推荐级别 A)。

推荐 6-6: 甲减期持续治疗 6~12 个月后, LT_4 开始逐渐减量。如果此时患者正在哺乳,暂不减少 LT_4 的剂量(推荐级别 C)。

问题 40: 如何评估 PPT 的预后?

产后 1 年仍有 10%~30% 的妇女发展为永久性甲减^[88-90]。一项研究发现,产后 1 年高达 54% 的妇女仍处于甲减状态^[91]。发生永久性甲减的危险因素包括甲减程度、TPOAb 滴度、多产、甲状腺超声显示混合回声、产妇年龄及自然流产史等。所以 PPT 患者应当每年复查 TSH,尽早发现甲减,尽早治疗。一项单中心的研究对甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的妊娠妇女补硒(硒蛋氨酸,每天补硒 200 μ g)可减少 PPT 和永久性甲减的发生率^[74]。但是该研究还没有得到其他研究的验证。此外,硒的长期应用会增加罹患 2 型糖尿病的风险^[92]。

推荐 6-7: 20% 以上 PPT 患者发展为永久性甲减。需要在发病后每年检测血清 TSH,早期发现永久性甲减并给予治疗(推荐级别 B)。

七、妊娠期甲状腺毒症

问题 41: 妊娠期甲状腺毒症的病因有哪些?

妊娠期甲状腺毒症患病率为 1%,其中临床甲亢占 0.4%,亚临床甲亢占 0.6%。分析病因,Graves 病占 85%,包括妊娠前和新发 Graves 病;妊娠一过性甲状腺毒症(GTT)占 10%;甲状腺高功能腺瘤、结节性甲状腺肿、甲状腺破坏以及外源性甲状腺激素过量应用等^[93-94]。

问题 42: GTT 如何诊断?

GTT 发生在妊娠前半期,呈一过性,与 hCG 产生增多、过度刺激甲状腺激素产生有关。临床特点是妊娠 8~10 周发病,出现心悸、焦虑、多汗等高代谢症状。GTT 比 Graves 病更易引起高甲状腺素血症^[95],血清 FT_4 和 TT_4 升高,血清 TSH 降低或者检测不到,甲状腺自身抗体阴性。本病与妊娠剧吐相关,30%~60% 妊娠剧吐者发生 GTT。Tan 等^[96] 报告 39 例短暂性甲亢合并妊娠剧吐, FT_4 妊娠 8~9 周升高至 40 pmol/L,妊娠 14~15 周恢复正常;TSH 妊娠 19 周仍处于被抑制状态。GTT 需要与 Graves 病甲亢鉴别,后者常伴有弥漫性甲状腺肿、眼征及 TRAb、TPOAb 阳性; T_3 升高较 T_4 更明显。

推荐 7-1: 妊娠早期血清 TSH<妊娠期特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L),提示可能存在甲状腺毒症。应当详细询问病史、体格检查,进一步测定 T_4 、 T_3 、TRAb 和 TPOAb。禁忌 ^{131}I 摄取率和放射性核素扫描检查(推荐级别 A)。

推荐 7-2: 血清 TSH 低于妊娠期特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L), FT_4 >妊娠期特异性参考范围上限,排除甲亢后,可以诊断 GTT(推荐级别 A)。

问题 43: GTT 如何处理?

GTT 以对症治疗为主。妊娠剧吐需要控制呕吐,纠正脱水,维持水电解质平衡。不主张给予 ATD 治疗^[97],一般在妊娠 14~18 周,血清甲状腺素水平可以恢复正常。当 GTT 与 Graves 病甲亢鉴别困难时,如果症状明显及 FT_4 、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)升高明显,可以短期使用 ATD(如 PTU)。否则可以观察,每 1~2 周复查甲状腺功能指标,GTT 随 hCG 下降逐渐缓解。如需对症治疗,可短时小剂量使用 β 受体阻滞剂,需要密切随访。

推荐 7-3: GTT 与胎盘分泌高水平的 hCG 有关,治疗以支持疗法为主,纠正脱水和电解质紊乱。不主张给予 ATD 治疗。如病情需要,可以考虑应用 β 受体阻滞剂(推荐级别 A)。

问题 44: Graves 病甲亢妇女孕前治疗方法如何选择?

Graves 病甲亢孕龄妇女如计划妊娠,建议最好在甲状腺功能正常且病情平稳的情况下,即在治疗方案不变的情况下,2 次间隔至少一个月的甲状腺功能测定结果在正常参考范围内,提示病情平稳。ATD 治疗、 ^{131}I 治疗和甲状腺手术各有利弊,应当与每一位计划妊娠的患者共同探讨治疗方案。

如果 Graves 病患者选择甲状腺手术切除或者 ^{131}I 治疗,要注意以下几点:(1)患者 TRAb 高滴度,计划在

2 年内妊娠者,应当选择甲状腺手术切除。因为应用¹³¹I 治疗后,TRAb 保持高滴度持续数月之久,可能影响胎儿^[98]; (2) ¹³¹I 治疗前 48 h,需要做妊娠试验,核实是否妊娠,以避免¹³¹I 对胎儿的辐射作用; (3) 甲状腺手术或者¹³¹I 治疗后 6 个月再妊娠,目的是使甲状腺功能正常且稳定。

如果 Graves 病患者选择 ATD 治疗,MMI 和 PTU 对母亲和胎儿都有风险,建议计划妊娠前停用 MMI,改换 PTU。

推荐 7-4: 已患 Graves 病甲亢的妇女最好在甲状腺功能控制至正常并平稳后妊娠,以减少妊娠不良结局(推荐级别 A)。

问题 45: 妊娠期未控制的甲亢对妊娠妇女和胎儿有何不良影响?

妊娠期甲状腺功能状态与妊娠结局直接相关^[99-100]。甲亢控制不良与流产、妊娠期高血压、早产、低出生体重儿、胎儿宫内生长受限、死产(胎儿在分娩时死亡)、甲状腺危象及妊娠妇女充血性心力衰竭相关^[99,101-102]。有研究提示胎儿暴露于过多的母体甲状腺激素,可能会导致远期患癫痫和神经行为异常的疾病风险增加^[103]。一项对妊娠妇女 FT₄ 水平与后代智力和脑皮质容量的研究显示,FT₄ 升高和降低均影响后代智力和脑皮质容量^[45]。

母体甲状腺激素水平高,能够通过胎盘进入胎儿体内,进而抑制胎儿垂体 TSH,导致胎儿甲亢、新生儿生后一过性中枢性甲减。

问题 46: 控制妊娠期甲亢如何选择药物?

常用的 ATD 有 2 种:MMI 和 PTU。MMI 致胎儿发育畸形已有报告,主要是皮肤发育不全和“甲硫咪唑相关的胚胎病”,包括鼻后孔闭锁、食道闭锁、颜面畸形等^[104-105]。妊娠 6~10 周是 ATD 导致出生缺陷的危险窗口期,MMI 和 PTU 均有影响,PTU 相关畸形发生率与 MMI 相当,只是程度较轻^[106]。所以在妊娠前和妊娠早期优先选择 PTU。美国食品药品监督管理局(FDA)报告,PTU 可能引起肝脏损害,甚至导致急性肝脏衰竭,建议仅在妊娠早期使用 PTU,以减少造成肝脏损伤的概率^[107]。在 PTU 和 MMI 转换时应当注意监测甲状腺功能变化及药物不良反应,特别是血常规和肝功能。

β 受体阻滞剂,例如普萘洛尔 20~30 mg/d,每 6~8 h 一次,对控制甲亢高代谢症状有帮助。应用 β 受体阻滞剂长期治疗与胎儿宫内生长受限、胎儿心动过缓和新生儿低血糖相关,使用时应权衡利弊,且避免长期使用^[108]。β 受体阻滞剂可用于甲状腺切除术前准备。

LT₄ 与 ATD 联合应用可能增加 ATD 剂量。ATD

容易通过胎盘而 LT₄ 不易通过,因此,在妊娠后半期会导致胎儿甲状腺肿及甲减。如果妊娠妇女既往行甲状腺手术或¹³¹I 治疗,TRAb 水平高并通过胎盘导致了单纯胎儿甲亢,此时应用 ATD 治疗胎儿甲亢,而用 LT₄ 维持母体甲状腺功能正常。

推荐 7-5: 除外单纯胎儿甲亢这种少见情况,控制妊娠期甲亢,不推荐 ATD 与 LT₄ 联合用药。因为这样会增加 ATD 的治疗剂量,导致胎儿出现甲状腺肿和甲减(推荐级别 D)。

问题 47: 妊娠期应该停止或改变 ATD 治疗吗?

鉴于 ATD 有导致胎儿出生缺陷的风险,建议正在接受 ATD 治疗的妇女一旦确定妊娠,立即检测甲状腺功能和 TRAb,并在妊娠早期密切监测甲状腺功能。根据 FT₄ 和 T₃ 水平,决定是否应用 ATD 治疗,尽量在致畸关键期(妊娠 6~10 周)之前停药。

有些患者在妊娠早期停用 ATD 后甲亢可能复发或加重。复发风险较大的因素包括:妊娠前 ATD 治疗的时间短(<6 个月)、TSH 水平低、MMI 每天剂量超过 5~10 mg 或 PTU 100~200 mg 才能维持甲状腺功能正常、有活动性眼病或巨大甲状腺肿和高水平 TRAb。尽管有些患者有上述复发的风险,是否应用 ATD,要取决于妊娠期 FT₄ 水平和患者的临床症状。

妊娠早期首选 PTU,如果不能应用 PTU,MMI 可以作为第二选择用药。ATD 的剂量取决于 T₄ 升高的程度和症状的严重程度。MMI 与 PTU 的等效剂量比为 1:(10~20),PTU 每天 2~3 次,分开服用。

如果在妊娠早期之后需要继续 ATD 治疗,目前尚无证据支持应该继续应用 PTU 还是转换成 MMI。因为 2 种药物均可能有副作用,而且转换药物可能导致甲状腺功能变化。

推荐 7-6: 正在服用 MMI 或 PTU 的备孕妇女,如果妊娠试验阳性,可暂停 ATD 并立即检测甲状腺功能和甲状腺自身抗体。根据临床表现和 FT₄ 水平决定是否用药(推荐级别 A)。

a. 有些患者在确诊妊娠后,可以停用 ATD。停药决定需要考虑到病史、甲状腺肿大小、疗程、孕前 ATD 剂量、最近甲状腺功能结果、TRAb 水平和其他临床因素(推荐级别 C)。

b. 停药后,如果 FT₄ 正常或接近正常,可以继续停药。每 1~2 周做临床评估和 TSH、FT₄ 或 TT₄、T₃ 检测。如果 FT₄ 继续维持正常,妊娠中、晚期可每 2~4 周监测一次甲状腺功能。根据每次评估结果,决定是否继续停药观察(推荐级别 C)。

c. 有些患者停药后,甲亢症状加重,FT₄ 或 TT₄、T₃ 升高明显,建议继续应用 ATD,妊娠早期优先选择

PTU, MMI 为二线选择(推荐级别 A)。

d. 既往应用 MMI 的妊娠妇女,若在妊娠早期需要继续治疗,如可以应用 PTU,应该尽快转换成 PTU。MMI 和 PTU 的剂量转换比例为 1 : (10~20) (推荐级别 B)。

e. 如果在妊娠早期之后需要继续 ATD 治疗,妊娠中、晚期是否将 PTU 更换为 MMI 没有明确推荐(推荐级别 C)。

问题 48: 如何确定妊娠期甲亢的控制目标和监测频率?

ATD、TRAb 和母体甲状腺激素均可以通过胎盘屏障。当妊娠 20 周胎儿甲状腺建立自主功能后,ATD 和 TRAb 会作用到胎儿甲状腺。为了避免对胎儿的不良影响,应当使用最小有效剂量的 ATD 实现控制目标,即妊娠妇女血清 FT₄ 或 TT₄ 水平接近或者轻度高于参考范围上限^[109]。

在妊娠早期,建议每 1~2 周监测一次甲状腺功能,及时调整 ATD 用量,避免 ATD 的过度治疗,减少胎儿甲状腺肿及甲减的可能性。妊娠中、晚期每 2~4 周监测一次,达到目标值后每 4~6 周监测一次。妊娠期血清 FT₄/TT₄ 是甲亢控制的主要监测指标,而不是 TSH,因为使血清 TSH 正常时,有可能导致 T₄ 水平降低。当 T₃ 很高或 T₃ 型甲亢时,需要监测血清 T₃。有文献报道母体 TT₃ 达到正常时,胎儿的 TSH 已经升高^[110]。有部分患者,即使 TT₄、FT₄ 正常甚至降低,血清 TT₃ 仍然升高,Graves 病症状明显,为了使母体血清 TT₃ 水平正常而增加 ATD 剂量会导致胎儿出生时血清 TSH 水平升高,因此临床需仔细评估胎儿及母体情况以达到 ATD 剂量的使用平衡。

从自然病程看,Graves 病甲亢在妊娠早期可能加重,此后逐渐改善。所以,妊娠中、晚期可以减少 ATD 剂量,在妊娠晚期有 20%~30% 患者可以停用 ATD^[111]。但在伴有高水平 TRAb 的妊娠妇女中,ATD 需持续应用直到分娩。Graves 病症状加重经常发生在分娩后^[112]。

推荐 7-7: 妊娠期监测甲亢的控制指标首选血清 FT₄/TT₄。控制的目标是应用最小有效剂量的 PTU 或者 MMI,使血清 FT₄/TT₄ 接近或者轻度高于参考范围上限(推荐级别 A)。

推荐 7-8: 妊娠期应用 ATD 治疗的妇女,建议 FT₄ 或 TT₄、T₃ 和 TSH 在妊娠早期每 1~2 周检测一次,妊娠中、晚期每 2~4 周检测一次,达到目标值后每 4~6 周检测一次(推荐级别 B)。

问题 49: 妊娠期间可否采取手术疗法治疗甲亢?

妊娠期甲亢行甲状腺切除术的适应证是:(1)对

ATD 过敏或存在药物禁忌证;(2)需要大剂量 ATD 才能控制甲亢;(3)患者不依从 ATD 治疗。如果确需手术,妊娠中期是最佳时间。手术后测定妊娠妇女 TRAb 滴度,以评估胎儿发生甲亢的潜在危险性^[113]。可以短期应用碘化钾溶液^[114]和 β 受体阻滞剂行术前准备。

推荐 7-9: 妊娠期原则上不采取手术治疗甲亢。如果确实需要,行甲状腺切除术的最佳时机是妊娠中期(推荐级别 A)。

问题 50: 妊娠妇女 TRAb 滴度测定的意义?

TRAb 滴度是 Graves 病活动的主要标志。TRAb 滴度升高提示可能发生胎儿/新生儿的甲亢、甲减(包括中枢性甲减)。上述并发症的发生与下述因素有关:(1)妊娠期间甲亢控制不佳可能诱发短暂的胎儿中枢性甲减^[99];(2)过量 ATD 与胎儿及新生儿甲减有关^[110];(3)在妊娠后半期时高滴度 TRAb 是胎儿或新生儿甲亢或甲减^[115]的危险因素;(4)95% 活动性 Graves 病甲亢的 TRAb 滴度升高,放射性碘治疗后血清 TRAb 的水平高于手术切除术后^[98]。

妊娠 Graves 病需要监测 TRAb 的适应证^[2]:(1)母亲有活动性甲亢,未治疗或应用 ATD 治疗;(2)放射性碘治疗病史;(3)曾有新生儿甲亢的病史;(4)曾在妊娠期间行甲状腺切除术治疗甲亢。活动性 Graves 病或者既往有 Graves 病甲亢病史的妊娠妇女,胎儿及新生儿甲亢的发病率分别为 1% 和 5%,如果未及时诊断和予以治疗会增加胎儿/新生儿甲亢的发病率及病死率^[116]。大多数患者血清 TRAb 水平随妊娠周数增加而下降。

胎儿甲状腺在妊娠 20 周功能健全,如果妊娠早期 TRAb 阳性,在妊娠 20 周左右需要检测 TRAb。但是,也有 1 例报道在妊娠 18 周母亲行放射性碘消融和甲状腺切除术后数年仍产生过多的 TRAb,导致了胎儿 Graves 病^[117]。妊娠晚期测定血清 TRAb 有助于评估妊娠结局。高滴度的 TRAb(高于参考范围上限 3 倍以上)提示需要对胎儿行密切随访,最好与母胎医学的医生合作。产后,新生儿清除来自母体的 ATD 比 TRAb 迅速,因此新生儿可发生甲亢^[118-119]。

如果应用 ATD 的妊娠妇女血清 TRAb 转阴,为了避免胎儿患甲减及甲状腺肿,可尝试减少或停用 ATD。

既往经过 ATD 治疗后,病情缓解且甲状腺功能正常的妇女,妊娠期不需要监测血清 TRAb。

推荐 7-10: 既往应用过放射性碘治疗、或手术治疗、或正在应用 ATD 治疗的 Graves 病妊娠妇女,在妊娠早期检测血清 TRAb(推荐级别 A)。

a. 如果妊娠早期血清 TRAb 阴性, 妊娠期间不需要再次检测(推荐级别 B)。

b. 如果妊娠早期血清 TRAb 升高, 建议在妊娠 18~22 周再次检测(推荐级别 A)。

c. 如果妊娠 18~22 周时血清 TRAb 升高或开始应用 ATD, 在妊娠晚期需再次检测血清 TRAb, 以评估胎儿以及新生儿监测的必要性(推荐级别 A)。

问题 51: 如何诊断胎儿和新生儿甲亢?

Graves 病妊娠妇女胎儿和新生儿甲亢的患病率约为 1%。Mitsuda 等^[120]报告 230 例 Graves 病妊娠妇女的妊娠情况, 其中新生儿甲亢(包括亚临床甲亢)发生率为 5.6%, 新生儿一过性甲减发生率为 10.7%。母体甲状腺刺激性抗体(TSAb)通过胎盘到达胎儿, 刺激胎儿甲状腺引起甲亢。主要发生于存在高滴度 TRAb (TRAb>5 IU/L) 的 Graves 病妇女。通常于妊娠中期发病, 先有胎儿甲亢, 生后为新生儿甲亢。新生儿体内的 TSAb 平均持续 1 个月, 可以延至生后 4 个月。随着新生儿 TSAb 消失, 甲亢缓解。

胎儿心动过速是怀疑胎儿甲亢的最早体征。心率>170 次/min, 持续 10 min 以上。胎儿甲状腺肿是另一个重要体征, 发生在心动过速以前。超声检查是发现甲状腺肿的主要方法。超声检查还可以发现胎儿骨龄加速、生长受限、充血性心力衰竭以及水肿^[121-122]。

新生儿甲亢的症状和体征通常在生后 10 d 左右出现, 由于母体 ATD 或抑制性抗体同时存在, 症状体征可能推迟至数天后。具有甲亢高危因素的新生儿, 如存在甲状腺毒症的血清学证据、妊娠期母亲服用过 ATD 药物、母体 TRAb 滴度较高(超过参考范围上限 3 倍)、具有新生儿甲亢家族史等, 在生后均应密切监测甲状腺功能。出现明显甲状腺毒症症状, 血清 FT₃、FT₄、TT₃或 TT₄ 水平增高和 TSH 降低, 即可诊断新生儿甲亢。

新生儿甲亢的治疗包括 ATD 药物、碘剂和其他支持对症处理。由 TRAb 所致的新生儿甲亢为暂时性, 当母体抗体从新生儿体内清除后即可恢复正常。

推荐 7-11: 对妊娠后半期母体甲亢不能控制或存在高滴度 TRAb (高于参考范围上限 3 倍) 的妊娠妇女, 需要从妊娠中期开始监测胎儿心率, 超声检查胎儿的甲状腺体积、生长发育情况、羊水量等。对具有甲亢高危因素的新生儿, 应密切监测其甲状腺功能(推荐级别 A)。

问题 52: Graves 病甲亢哺乳期如何治疗?

研究证实, 只有非常少量的 PTU 可从母体血清进入乳汁。9 例哺乳期妇女口服 PTU 200 mg, 测定服药后 4 h 的乳汁 PTU 浓度, 仅为服用剂量的 0.007%~

0.077%。如此计算, 服用 PTU 200 mg 的妇女, 每天通过乳汁向婴儿喂服 PTU 149 μg (0.149 mg)^[123]。这个剂量远低于治疗剂量, 对母乳喂养的婴儿没有风险。其他的研究也证实了服用 PTU 的甲亢患者母乳喂养的婴儿甲状腺功能正常^[2]。

MMI 转移到母乳中的药物比例较 PTU 高 4~7 倍。大约 MMI 服用剂量的 0.1%~0.2% 进入母乳中^[124-125]。MMI 单一剂量为 40 mg 时, 会有 70 μg (0.07 mg) 进入母乳喂养的婴儿体内。几项研究单独调查了母亲服用低至中等剂量 MMI 对母乳喂养婴儿甲状腺的影响, 结果发现几乎所有参与研究的新生儿甲状腺功能均正常^[126-128]。研究发现甲亢患者哺乳期服用 MMI 后, 母乳喂养后代的语言和 IQ 值并没有受到影响^[126]。

上述研究提示, 服用低至中等剂量 PTU 和 MMI 对母乳喂养儿是安全的。然而, 考虑到研究人群规模相对较小, 建议最大剂量为 MMI 20 mg/d 或 PTU 300 mg/d。

推荐 7-12: 正在哺乳的甲亢患者如需使用 ATD, 应权衡用药利弊。ATD 应当在每次哺乳后服用(推荐级别 C)。

八、妊娠期碘营养

问题 53: 如何评估妊娠期碘营养?

2007 年世界卫生组织(WHO)提出的妊娠期和哺乳期碘营养的标准是: (1) 碘缺乏: 尿碘浓度(UIC)<150 μg/L; (2) 碘充足: UIC 150~249 μg/L; (3) 碘超足量: UIC 250~499 μg/L; (4) 碘过量: UIC ≥500 μg/L^[129]。

UIC 一般用来评估人群中的碘营养状况。由于 UIC 有明显的昼夜及日间差异, 受饮食和尿量的影响, 故不能用于评估个人是否处于碘缺乏状态。UIC 并非常规检测指标。

根据 WHO 妊娠妇女碘营养的评估标准, 中国约 50% 妊娠妇女处于碘缺乏状态, 其中约 60% 为轻度碘缺乏^[10, 130-131]。

问题 54: 妊娠期和哺乳期碘摄入的推荐剂量是多少?

健康成人碘的推荐摄入量是 150 μg/d。因为妊娠期间甲状腺激素合成增加, 肾脏碘排泄增加, 以及胎儿碘需求增加, 妊娠妇女的碘需要量比非妊娠妇女显著增加^[132]。WHO 推荐妊娠期和哺乳期妇女碘摄入量为 250 μg/d^[129], 我国营养学会推荐妊娠期碘摄入量为 230 μg/d, 哺乳期为 240 μg/d^[133]。妊娠前和妊娠期有充足碘摄入的妇女, 可以保证甲状腺内充足的碘储备, 能够满足妊娠期间甲状腺激素增加的需求^[134]。婴儿所需的碘需要从乳汁中获得, 因此哺乳期妇女也

需要增加碘的摄入量。对于碘缺乏妇女,由于妊娠内环境改变,会导致甲状腺激素的缺乏。

一项包括 7 190 例中国妊娠妇女的研究支持这一观点,研究发现 UIC 为 150~249 $\mu\text{g/L}$ 时,亚临床甲减和甲减的患病率最低;当 UIC 为 250~499 $\mu\text{g/L}$ 和 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ 时,发生这 2 种疾病的风险均会增加^[10]。

问题 55: 如何选择妊娠期碘营养评估指标?

WHO 推荐衡量妊娠妇女碘营养的指标是单次 UIC。但是单次 UIC 不能反映妊娠妇女个体的碘营养状态,因为受到尿量和妊娠期间尿碘排泄量波动的影响。妊娠期肾小球滤过率增加 40%~50%,导致尿量显著增加。这种变化自妊娠开始,妊娠 9~11 周达到顶峰,并持续至妊娠晚期。在碘充足地区,妊娠妇女的 UIC 呈逐月下降趋势,和血清碘浓度呈反向关系。由于尿碘被稀释,UIC ($\mu\text{g/L}$) 不能真实反映妊娠妇女的尿碘水平。单次 UIC 与尿肌酐的比值 ($\mu\text{g/g}$) 能够排除尿量对尿碘的影响,而且与血清碘浓度呈平行变化,所以,UIC 与尿肌酐的比值可以作为衡量妊娠妇女碘营养的指标^[135]。24 h UIC 优于单次 UIC,但是取样困难,不易操作。

推荐 8-1: 评估妊娠妇女碘营养时,单次 UIC 与尿肌酐的比值 ($\mu\text{g/g}$) 优于单次 UIC 浓度 ($\mu\text{g/L}$) (推荐级别 B)。

问题 56: 严重碘缺乏对母亲和胎儿的影响?

妊娠妇女严重碘缺乏可以导致母亲和胎儿甲状腺激素合成不足(低甲状腺素血症和甲减)。甲状腺激素水平降低刺激垂体 TSH 生成和分泌增加,刺激甲状腺生长,导致母亲和胎儿甲状腺肿^[136]。妊娠妇女严重碘缺乏可以引起流产、死胎,以及出生后婴儿死亡率增加^[137]。

正常水平的甲状腺激素对胎儿脑组织神经元迁移和髓鞘形成至关重要。甲状腺激素在整个妊娠期间都是必需的,尤其是妊娠前半期。严重碘缺乏妊娠妇女的后代可能表现为呆小症(克汀病),以长期智力低下、聋哑症以及动作僵硬为特征^[137-139]。

问题 57: 轻、中度碘缺乏对母亲和胎儿的影响?

轻中度碘缺乏妇女发生甲状腺肿和甲状腺疾病的危险性增高^[137],可能降低甲状腺素合成,对后代的认知功能产生不良影响^[137-138]。轻、中度碘缺乏与儿童注意力不集中以及多动症相关^[140]。

妊娠妇女轻、中度碘缺乏对后代神经智力发育的影响取决于基础碘营养状况。在轻度碘缺乏的英国地区,一项包括 1 040 例妊娠妇女的回顾性研究结果显示,妊娠 ≤ 13 周的妇女 UIC 与肌酐的比值 $< 150 \mu\text{g/g}$ 组与 $\geq 150 \mu\text{g/g}$ 组相比,其后代在 8~9 岁时的 IQ 值、

阅读的准确性和理解能力均显著降低^[141]。但是,在碘充足的荷兰地区,鹿特丹后代(Generation R)研究对 1 525 母子对进行了前瞻性观察,结果显示,妊娠 < 18 周妇女 UIC 轻度降低($\text{UIC} \leq 150 \mu\text{g/g}$)并未影响后代在 6 岁时的非语言 IQ 和阅读理解能力^[142]。西班牙学者在环境与儿童健康研究中,没有发现妊娠妇女碘摄入量增加对后代智力发育的促进作用。相反,妊娠妇女额外补碘过多可以降低后代 1 岁时的 PDI^[143]。但是,该项研究在后代 4~5 岁时再次评估智力和运动能力,发现妊娠妇女碘缺乏导致后代智力下降^[144]。

问题 58: 严重碘缺乏妊娠妇女补碘的效果如何?

在严重碘缺乏地区,妇女在妊娠之前或妊娠初期补碘可以改善子代的认知能力,呆小症和其他严重神经系统异常的发生率显著下降^[145]。严重碘缺乏地区妇女补碘也降低了死产率以及新生儿和婴儿死亡率。

碘缺乏是世界上可预防的智力缺陷的主要原因。普遍食盐碘化是补充碘及改善母体和新生儿碘营养状况最经济有效的方式。

问题 59: 轻、中度碘缺乏妊娠妇女补碘的效果如何?

轻、中度碘缺乏的妊娠妇女补碘临床试验有限。7 项研究均在欧洲完成,妊娠妇女基线碘营养为轻、中度碘缺乏[尿碘中位数(median urinary iodine, MUI) 36~109 $\mu\text{g/L}$],妊娠早期补充碘 50~300 $\mu\text{g/d}$,结果提示补碘后妊娠妇女尿碘排出增加,甲状腺体积和甲状腺球蛋白(Tg)水平下降,但是,TSH、FT₄ 变化结果不一,对 TPOAb 没有影响。妊娠妇女补碘后新生儿甲状腺肿大发生率和 Tg 水平下降,对 FT₄ 无影响,对 TSH 的影响结果也不一致^[146-147]。

有研究提示轻、中度碘缺乏地区妇女在妊娠早期补碘可以改善儿童的神经发育^[148-150]。补碘时间非常关键。如果在妊娠 12~20 周以后补碘,对后代神经发育的益处则消失。如果对碘缺乏的妊娠妇女单纯补充 LT₄ 而不补碘,后代智力也不能得到明显改善^[151]。如果碘缺乏妇女在妊娠前补碘,母体甲状腺功能会有所改善,其改善程度与补充碘的剂量和起始时间有关^[148,152-153]。

问题 60: 妊娠期和哺乳期如何补碘?

WHO 推荐妊娠期和哺乳期妇女碘摄入量均是 250 $\mu\text{g/d}$ 。鉴于个体饮食碘摄入量难以准确评估,美国并未实施普遍食盐加碘,部分妊娠妇女可能存在轻至中度碘缺乏,ATA 指南常规推荐所有妊娠期和哺乳期妇女在正常饮食基础上再补碘 150 $\mu\text{g/d}$ ^[2]。补充剂型最好是碘化钾形式。WHO 建议在实施普遍食盐加碘的国家,如果碘盐的覆盖率超过 90%,普通居民

碘营养处于适宜状态,妊娠期妇女保证碘盐的摄入,则不用额外补充碘制剂。在未实行普遍食盐加碘的中度至重度碘缺乏地区,哺乳期妇女一次性给予 400 mg 碘油后,其乳汁至少可为婴儿提供 6 个月的足量碘以供生长发育所需^[129]。

推荐 8-2:备孕、妊娠和哺乳期妇女每天要保证摄碘至少 250 μg (推荐级别 A)。

推荐 8-3:根据不同的地区制定不同的补碘策略。在碘缺乏地区,如果每天食用含碘盐,妊娠期不用额外补充碘剂。如果不食用含碘盐,妊娠期每天需要额外补碘 150 μg 。补碘形式以碘化钾为宜(或者含相同剂量碘化钾的复合维生素)。开始补充的最佳时间是孕前至少 3 个月(推荐级别 A)。

问题 61:妊娠期和哺乳期碘摄入量的安全上限是多少?

可耐受的碘摄入量上限是指人群中几乎所有个体都能耐受且又不会引起副作用的每日碘摄入量的最大值。WHO 对妊娠妇女碘过量的定义是 $\text{UIC} \geq 500 \mu\text{g/L}$, WHO 认为妊娠妇女碘摄入量大于 500 $\mu\text{g/d}$ 时可能就已过量^[129];但是,美国医学研究所将可耐受碘摄入量上限定为 1 100 $\mu\text{g/d}$ ^[154]。ATA 指南推荐碘最大摄入量为 500 $\mu\text{g/d}$ ^[2]。我国营养学会推荐妊娠妇女和哺乳期碘可耐受最高摄入量为 600 $\mu\text{g/d}$ ^[155]。正常机体对急性碘过量摄入产生碘阻滞效应(Wolff-Chaikoff 效应),即甲状腺激素合成、释放减少。碘过量持续存在时,正常机体产生碘脱逸反应,甲状腺激素的合成和分泌恢复。但是,罹患自身免疫甲状腺炎等甲状腺疾病患者的碘脱逸功能受损,在高碘环境下易出现甲减。胎儿甲状腺急性碘阻滞效应逃逸功能需要在妊娠 36 周以后方能发育健全,所以碘过量容易引起胎儿甲减^[156]。碘过量主要来自含碘药物,例如胺碘酮、含碘造影剂等。我国来自水源性高碘地区的调查显示,妊娠妇女碘过量会导致 SCH^[157] 和高 TSH 血症^[158] 患病率增加。

推荐 8-4:妊娠期和哺乳期每天摄碘 > 500 μg 有导致胎儿甲减的危险(推荐级别 C)。

九、妊娠期甲状腺结节和甲状腺癌

问题 62:妊娠期甲状腺结节和甲状腺癌的患病率如何?

妊娠妇女甲状腺结节的患病率为 3%~21%^[66,159],且随妊娠次数的增加而增加。在比利时的研究中,妊娠期 60% 的甲状腺结节在妊娠期直径倍增^[66]。在中国的研究中,妊娠与已经存在的甲状腺结节大小的增加以及新甲状腺结节形成有关,但是,多发结节中最大直径 > 10 mm 的结节在妊娠期间最大直径并无增

长^[159]。美国加利福尼亚癌症中心对当地 1991 至 1999 年 4 846 505 例产妇的回顾性分析发现,甲状腺癌在妊娠妇女中的发病率为 14.4/10 万,乳头状甲状腺癌为最常见的病理类型^[160]。不同时间甲状腺癌的发病率分别为分娩前 3.3/10 万,分娩时 0.3/10 万,产后 1 年 10.8/10 万。

问题 63:如何做出妊娠期甲状腺结节的诊断?

妊娠期发现的甲状腺结节应详细询问病史,如有无良性或恶性甲状腺肿瘤的家族史、儿童期是否由于肿瘤而行头颈部放射照射史、在 18 岁之前有无电离辐射暴露史等,并应进行详细体格检查,尤其是甲状腺和颈部的触诊。

所有甲状腺结节的妊娠妇女均应检测血清 TSH 水平。如果血清 TSH 低于正常值,要注意鉴别 GTT 或由于结节的自主功能导致的甲亢。是否常规检测血清降钙素尚未确定。不建议常规检测血清 Tg。

甲状腺超声可确定甲状腺结节是否存在,以及观察声像特点、监测其发展变化、评估颈部淋巴结是否受累等。同时,能够为是否进行结节细针穿刺抽吸(FNA)细胞学检查提供依据。

FNA 是妊娠期一项非常安全的诊断方法,可以在妊娠期任何时段进行。妊娠似乎并不会改变通过 FNA 获得的甲状腺组织的细胞学诊断,但是目前尚无前瞻性研究评价妊娠和非妊娠状态下 FNA 细胞学的可能差异。

妊娠期间禁用甲状腺核素扫描。¹³¹I 容易穿过胎盘,若在妊娠 12~13 周之后给予¹³¹I,会造成胎儿甲减。在 12 周之前进行¹³¹I 治疗,胎儿甲状腺似乎并不会受到破坏。但是,由于母体膀胱内¹³¹I 释放 γ 射线会使胎儿受到全身辐射。

推荐 9-1:妊娠期对甲状腺结节患者要详细询问病史、完善体格检查、测定血清 TSH 和做颈部超声(推荐等级 A)。

a. 如果 TSH 水平降低,并持续到妊娠 16 周之后,甲状腺结节 FNA 或许可以推迟至产后进行。如果产后 TSH 仍然很低,在不哺乳的情况下,可行放射性核素扫描以评估甲状腺结节功能(推荐等级 C)。

b. 如果 TSH 水平正常或升高,应根据结节的声像学特征决定是否做 FNA(推荐等级 A)。

推荐 9-2:妊娠期间可以做 FNA。如果甲状腺结节良性可能性大,可以推迟至产后进行。如果甲状腺结节细胞学检查为良性,妊娠期不需要特殊的监测(推荐级别 A)。

问题 64:妊娠期分化型甲状腺癌(DTC)如何处理?

妊娠早期发现的乳头状甲状腺癌患者,应当进行

超声监测;若在妊娠 24~26 周前肿瘤增大明显(体积增加 50%,直径增加 20%)、或存在颈部淋巴结的转移,应行手术治疗。甲状腺手术应在妊娠第 4~6 个月进行,以降低母亲及胎儿并发症。在妊娠早期手术,麻醉会影响胎儿器官形成和引起自然流产;在妊娠 7~9 个月手术易发生早产。若肿瘤直到妊娠中期仍保持稳定,或在妊娠后半期才诊断,手术应在分娩后进行。已确诊的 DTC,若手术延期至产后,TSH>2.0 mU/L,应考虑给予甲状腺激素治疗。LT₄ 治疗的目标是维持 TSH 在 0.3~2.0 mU/L 之间^[2]。如果 DTC 为晚期或细胞学提示髓样癌或未分化癌,妊娠中期手术是一种选择,需注意甲状腺术后母亲有甲减或者甲状旁腺功能减退的风险。

推荐 9-3:妊娠早期发现的乳头状甲状腺癌应该进行超声监测,每 3 个月复查甲状腺超声,监测肿瘤的增长速度。如果妊娠中期结节仍然保持稳定,或者是在妊娠后半期发现的结节,手术或许可以推迟到产后(推荐级别 C)。

推荐 9-4:妊娠早期发现暂不手术的 DTC,每 3 个月复查甲状腺超声,监测肿瘤的增长速度。给予 LT₄ 治疗,治疗目标是控制血清 TSH 在 0.3~2.0 mU/L(推荐级别 C)。

推荐 9-5:如果 DTC 在 24~26 周前持续增大,或者发生淋巴结转移,推荐手术治疗(推荐级别 B)。

推荐 9-6:DTC 的手术时机应当选择在妊娠中期的后期。此时手术母亲和胎儿风险减小(推荐级别 B)。

推荐 9-7:妊娠期新诊断的髓样癌或未分化癌对妊娠的影响尚不清楚。然而,治疗延迟很有可能产生不良结局。因此,在评估所有临床因素后,应该手术治疗(推荐级别 C)。

问题 65:已经手术的甲状腺癌患者妊娠期 TSH 的控制目标是多少?如何给予 LT₄ 治疗?

有研究证实亚临床甲亢不会引起妊娠或新生儿并发症^[161]。因此,可以认为 TSH 抑制治疗在整个妊娠期间是安全的。对于已经接受手术(有/无¹³¹I 治疗)的 DTC 患者,妊娠前根据肿瘤复发风险和对治疗的反应而设定 TSH 抑制目标,妊娠期可以继续维持该目标。甲状腺癌复发高风险的患者,血清 TSH 应保持低于 0.1 mU/L。治疗反应良好的 DTC 患者,TSH 抑制目标可放宽至 2.0 mU/L 以下^[162]。

与良性甲状腺疾病行手术或¹³¹I 治疗后甲减或自身免疫原因致原发性甲减的患者相比,甲状腺癌患者妊娠期需要增加的 LT₄ 剂量更小,因为其血清 TSH 妊娠前处于相对较低水平^[29]。

推荐 9-8:DTC 患者妊娠后要维持既定的 TSH 抑制目标。定期检测血清 TSH,每 2~4 周一次,直至妊娠 20 周。TSH 稳定后可每 4~6 周检测一次(推荐级别 B)。

问题 66:妊娠是否会增加 DTC 复发的风险?

Leboeuf 等^[163]报道了在 DTC 治疗后平均 4.3 年妊娠的 36 例患者,分娩后处于抑制水平的 Tg 与产前无明显不同。Hirsch 等^[164]将 Tg<0.9 ng/ml 和颈部超声阴性定义为无病状态,随访了 63 例甲状腺乳头状癌接受治疗后分娩的妇女,平均随访 4.8 年;其中 50 例为无病状态者均未复发,妊娠前处于疾病状态的 13 例中有 6 例(46%)病情进展;妊娠前就有淋巴结转移者 50%出现颈部淋巴结生长,2/7 基线淋巴结超声阴性者出现新的淋巴结转移。因此,有 DTC 治疗史的妇女,如果妊娠前没有结构(超声是否有可疑癌症结节)或生化(Tg 水平是否升高)复发的证据,妊娠不会增加肿瘤复发的风险,妊娠期间无需额外监测^[162]。然而,若患者妊娠前存在结构或生化异常,妊娠对甲状腺癌可能是刺激因素,需要监测。

推荐 9-9:有 DTC 治疗史的妇女,如果妊娠前不存在疾病的结构(超声是否有可疑癌症结节)或生化(Tg 水平是否升高)异常证据,妊娠期不需要进行超声和 Tg 监测。若甲状腺癌治疗效果不佳,或已知存在复发或残留病灶,应在妊娠期进行超声和 Tg 监测(推荐级别 A)。

十、先天性甲状腺功能减退症(CH)

问题 67:新生儿 CH 的病因及如何筛查?

CH 的患病率为 1/3 000~1/4 000。CH 的病因包括甲状腺发育不全(占 75%)、甲状腺激素合成障碍(占 10%)、中枢性甲减(占 5%)、新生儿一过性甲减(占 10%)^[165]。国内自 1981 年开始进行新生儿 CH 的筛查,根据国家卫生健康委员会妇幼司全国妇幼卫生监测办公室中国新生儿遗传代谢病筛查信息报告,2017 年全国筛查覆盖率已经超过 97%,发病率约为 1/2 050。

国际上通常采用的筛查指标是足跟血 TSH(滤纸干血斑标本)。足月新生儿采血时间为生后 48 h~4 d。如果在出生 1~48 h 采集标本,可能会受到新生儿出生后 TSH 脉冲式分泌的影响,产生假阳性结果。原国家卫生部新生儿疾病筛查技术规范(2010 年版)规定:足月新生儿出生 72 h~7 d 内采取标本。早产儿可以延缓至生后 7 d 采取标本。TSH 浓度的阳性切点值根据实验室和试剂盒而定,一般>10~20 mU/L 为筛查阳性。

早产儿、低出生体重儿和极低出生体重儿、危重新

生儿、多胞胎特别是同卵多胞胎建议在 2 周龄时重新采血复查^[166]。见图 1。

问题 68: 新生儿 CH 的诊断标准?

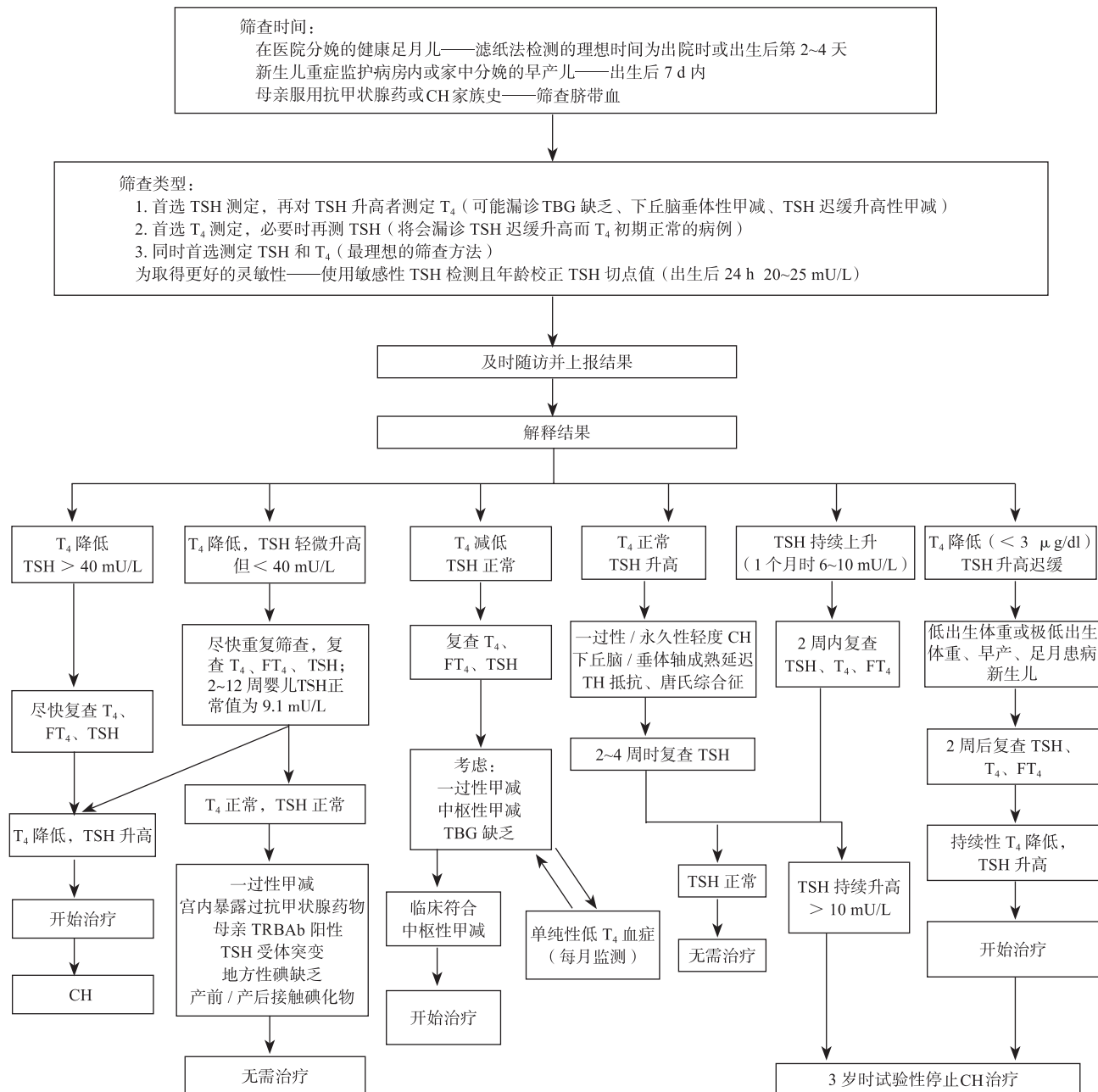
如果足跟血 TSH 筛查阳性,需要立即召回患儿进行血清甲状腺功能指标检查。已经证实的 CH 病例统计中,90%患儿的 TSH>90 mU/L,至少>30 mU/L;75%的患儿 TT₄<6.5 μg/dl (84 nmol/L), FT₄<10 pmol/L (0.78 ng/dl)。

CH 中,TBG 缺乏和中枢性甲减的 TSH 并不明显升高,因此很难通过足跟血筛查 TSH 发现并召回确

认。

原发性甲减、原发性 SCH、TBG 缺乏和中枢性甲减血清学诊断的参考标准见表 3。此标准依据出生 2 周左右的新生儿参考值制定,临床医生判断时应充分考虑到各年龄正常值参考范围和不同实验室测定试剂及其方法的影响。

CH 诊断确定后需进一步检查病因,如原发性甲减需要做甲状腺 B 超、甲状腺⁹⁹锝(或者¹²³碘扫描)、血清 Tg 和促甲状腺激素受体抑制抗体(TRBAbs)测定;中枢性甲减需要做 TSHβ 基因分析、促甲状腺激素释放



注:TSH:促甲状腺激素 Thyroid stimulating hormone;T₄:四碘甲状腺原氨酸 Tetraiodothyronine;TBG:甲状腺素结合球蛋白 Thyroxine binding globulin;FT₄:游离甲状腺素 Free thyroxine;CH:先天性甲状腺功能减退症 Congenital hypothyroidism;TRBAbs:促甲状腺激素受体抑制抗体 Thyrotropin receptor blocking antibody;TH:甲状腺激素 Thyroid hormone

图 1 先天性甲减的筛查流程^[169]

表 3 先天性甲减的血清甲状腺激素诊断标准^[166]

诊断	诊断标准
原发性甲减	TSH>9 mU/L; FT ₄ <0.6 ng/dl
原发性亚临床甲减	TSH>9 mU/L; FT ₄ 正常 (0.9~2.3 ng/dl)
TBG 缺乏	TSH 正常 (<9 mU/L); FT ₄ 正常 (0.9~2.3 ng/dl) TT ₄ 减低 (<5 μg/dl); T ₃ RUR>45%
中枢性甲减	TSH<9 mU/L 或者正常; FT ₄ 减低 (<0.6 ng/dl); TT ₄ 减低 (<5 μg/dl)

注: TSH: 促甲状腺激素 Thyroid stimulating hormone; FT₄: 游离甲状腺素 Free thyroxine; TBG: 甲状腺素结合球蛋白 Thyroxine binding globulin; TT₄: 总甲状腺素 Total thyroxine; T₃RUR: T₃树脂摄取率 T₃ resin uptake ratio; 甲减: 甲状腺功能减退症

激素 (TRH) 受体基因分析、其他垂体激素测定、视神经和下丘脑-垂体的磁共振成像 (MRI) 检查等。

推荐 10-1: 新生儿 CH 筛查应当在生后 72 h~7 d 进行。足跟血 (滤纸干血斑标本) TSH 切点值是 10~20 mU/L (推荐级别 A)。

推荐 10-2: 筛查阳性者立即复查血清 TSH、FT₄/TT₄。诊断标准由各地实验室根据本实验室的参考值确定。可以参考血清 TSH>9 mU/L, FT₄<0.6 ng/dl 作为 CH 的诊断标准。尚需结合 CH 病因检查的结果 (推荐级别 A)。

问题 69: 新生儿 CH 的治疗?

新生儿 CH 一经确诊应尽快开始选用 LT₄ 治疗, 在 1~2 周之内使患儿血清 T₄ 恢复到正常水平, 2~4 周血清 TSH 恢复到正常水平。文献报告 CH 开始治疗的年龄与患儿的智力发育显著相关, 出生 2 个月之内开始治疗者 IQ 与普通儿童差异无统计学意义; 3 个月开始治疗者 IQ 可达 89; 3~6 个月开始治疗者可达 71; 6 个月以后开始治疗者可达 54^[167]。

CH 治疗的目标是: (1) 血清 FT₄: 在参考范围的上 1/2 范围; (2) 血清 TT₄: 1~2 岁 10~16 μg/dl, >2 岁在参考范围的上 1/2 范围; (3) 血清 TSH: <5.0 mU/L, 最佳范围是 0.5~2.0 mU/L。

LT₄ 的起始剂量是 10~15 μg/(kg·d), 每天 1 次服用。各种病因的 LT₄ 推荐剂量为: 甲状腺发育缺如 15 μg/(kg·d), 异位甲状腺 12 μg/(kg·d), 甲状腺激素合成障碍 10 μg/(kg·d)。

定期监测血清 TSH、FT₄/TT₄: 治疗最初 6 个月每 1~2 月一次, 6 个月至 3 岁每 3~4 个月一次, 3 岁至生长发育停止每 6~12 个月一次。LT₄ 不要与其他食物混合服用, 大豆蛋白、浓缩铁剂和钙剂都会影响药物的吸收。服药前最好空腹 30~60 min。

甲状腺位置正常且无阳性家族史的 CH 患儿, 在 6 月龄时如 LT₄ 剂量小于 3.2 μg/(kg·d), 可能预示该患儿为暂时性甲减^[168]。见表 4。

推荐 10-3: CH 的治疗应当在生后 2 个月之内开始, 越早预后越好。治疗目标是维持血清 TSH<5 mU/L, FT₄、TT₄ 在参考范围上 1/2 水平 (推荐级别 A)。

十一、妊娠期和妊娠前甲状腺疾病筛查

问题 70: 哪种妊娠期甲状腺疾病筛查的方法有效?

Vaidya 等^[170]评估目标病例筛查 (case-finding) 策略和普遍筛查策略的效果, 应用目标病例筛查方法, 30% 甲减妇女和 69% 甲亢妇女漏诊。我国的 2 项研究也得到了类似的结果^[171-172]。目前研究认为, 仅针对目标病例的筛查不能达到筛查目的。

对妊娠早期妇女进行筛查还要考虑成本效益^[173]。

表 4 先天性甲减的处理^[169]

首次病情检查
详细的病史和体格检查
转诊至儿科内分泌专家
复查血清 TSH 和血清 FT ₄ /TT ₄
甲状腺超声检查和/或甲状腺扫描
药物治疗
LT ₄ : 10~15 μg/(kg·d), 每天 1 次, 清晨空腹顿服
监测病情
复查 FT ₄ /TT ₄ 、TSH
首次治疗 2~4 周后开始
6 个月龄内婴儿: 每 1~2 个月复查一次
6 个月至 3 岁婴幼儿: 每 3~4 个月复查一次
3 岁至生长发育停止: 每 6~12 个月复查一次
治疗目标
使 TSH 正常, 维持 FT ₄ 和 TT ₄ 在参考范围的上 1/2
评估甲减是否是永久性
如果初始甲状腺扫描提示甲状腺异位或缺如, 则诊断为永久性甲减;
如果初始 TSH<50 mU/L, 且在新生儿期后 TSH 没有升高, 可在 3 岁时试验性停止治疗。如果停止治疗后 TSH 升高, 则考虑为永久性甲减

注: TSH: 促甲状腺激素 Thyroid stimulating hormone; FT₄: 游离甲状腺素 Free thyroxine; TT₄: 总甲状腺素 Total thyroxine; LT₄: 左甲状腺素 Levothyroxine; 甲减: 甲状腺功能减退症

对妊娠早期妇女进行 TSH 及 TPOAb 筛查的成本效益分析认为,对于确诊 SCH 和 TPOAb 阳性的妇女,治疗可以降低流产及早产率,能够对产后有可能发展为产后甲状腺炎或甲减的妇女做出及早诊断。敏感性分析认为,即使筛查的获益仅限于临床甲减的发现和诊断,也具有非常高的成本效益。

TSH 是筛查甲状腺功能异常最敏感的指标,甲减包括了母体 TSH 升高伴或不伴 FT_4 下降的 2 种情况,引起 TSH 升高的主要原因为自身免疫异常,单独 TPOAb 阳性或伴有 TSH 升高导致流产等不良妊娠结局的风险增加。一项包括 3 315 例妊娠 4~8 周甲状腺功能不全低风险妇女的前瞻性研究结果显示,TPOAb 阳性对 TSH 升高程度具有累加效应,TPOAb 阳性的妇女流产的风险显著增加^[36]。TSH、 TT_4/FT_4 及 TPOAb 测定相对便宜且广泛应用。最有效的筛查策略可能需要包括 TSH 及其以外的多种指标,包括 FT_4 和 TPOAb。图 2 为孕前甲状腺疾病血清 TSH 筛查、诊断和管理流程,图 3 为妊娠期甲状腺疾病诊治流程图。

问题 71: 哪些是妊娠期甲状腺疾病的高危人群?

所有备孕或行第一次产前检查的妊娠妇女,都应

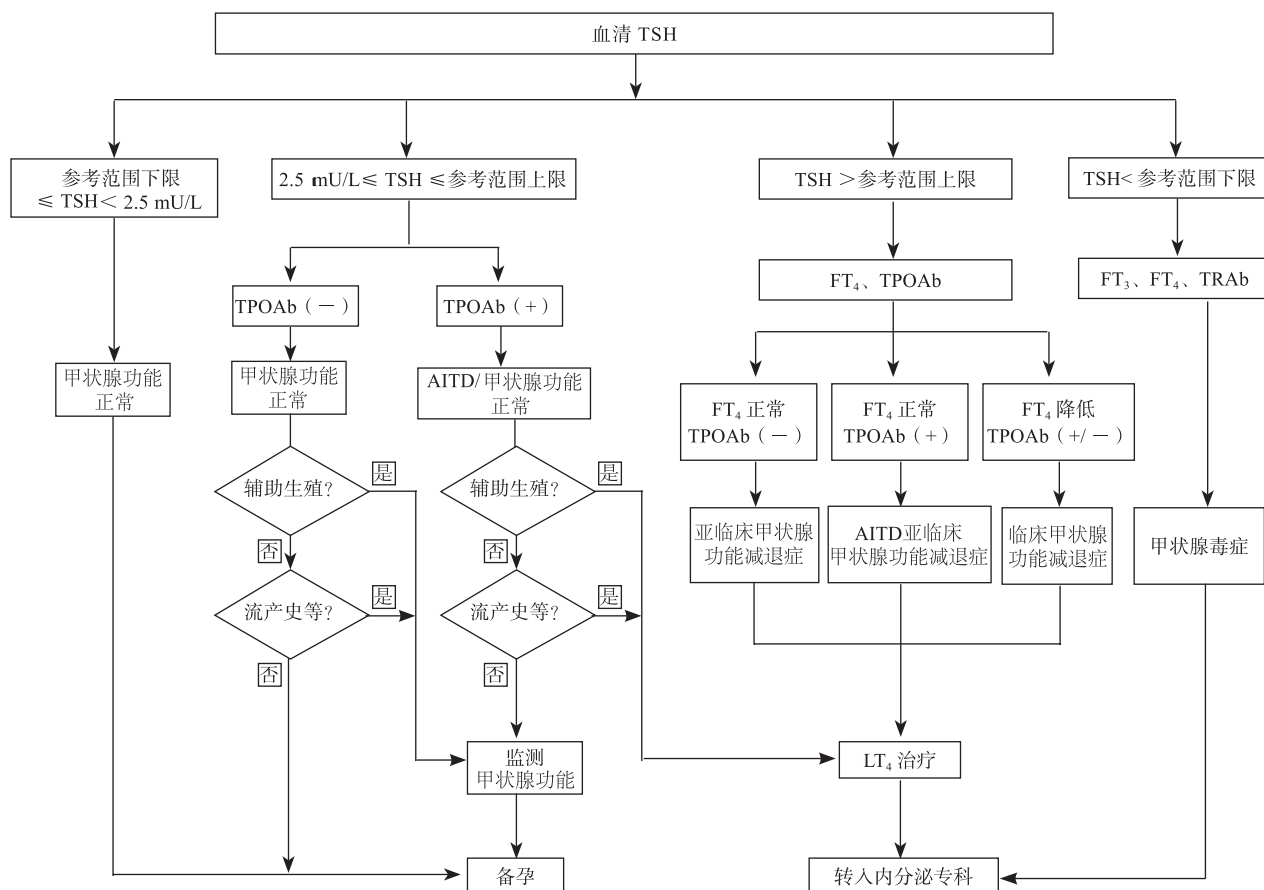
进行临床评估,如果有下列危险因素,即为甲状腺疾病的高危人群^[2,6]:(1) 甲亢、甲减疾病史或目前有甲状腺功能异常的症状或体征;(2) 甲状腺手术史和/或¹³¹I 治疗史或头颈部放射治疗史;(3) 自身免疫性甲状腺疾病或甲状腺疾病家族史;(4) 甲状腺肿;(5) 甲状腺自身抗体阳性;(6) 1 型糖尿病或其他自身免疫病:包括白癜风、肾上腺功能减退症、甲状旁腺功能减退症、萎缩性胃炎、恶性贫血、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、干燥综合征等;(7) 流产史、早产史、不孕史;(8) 多胎妊娠史(≥ 2);(9) 肥胖症(体重指数 $>40\text{ kg/m}^2$);(10) 年龄 >30 岁;(11) 服用胺碘酮或锂制剂或近期碘造影剂暴露;(12) 中重度碘缺乏地区居住史。

推荐 11-1: 在妊娠早期人群中筛查,有 30%~80% 的甲亢、亚临床甲亢或者甲减、SCH 漏诊(推荐级别 A)。

推荐 11-2: 成本效益分析显示,筛查整个妊娠人群优于不筛查(推荐级别 B)。

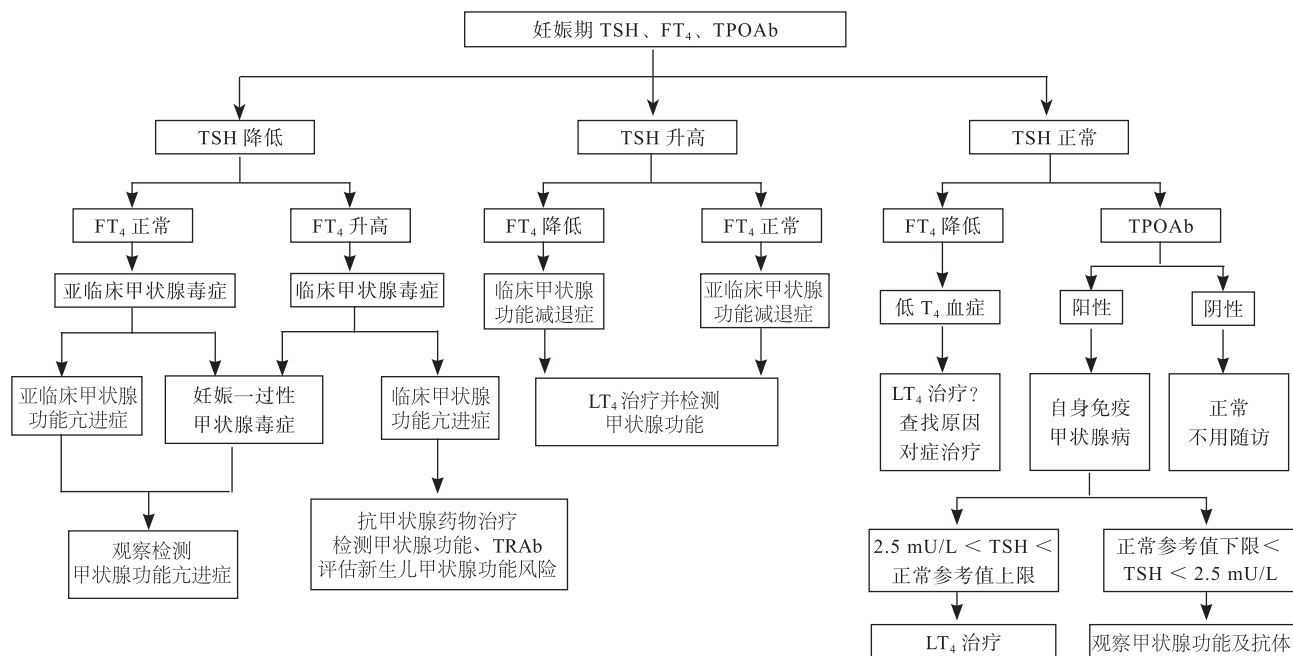
问题 72: 本指南对妊娠期甲状腺疾病筛查的态度如何?

妊娠前或妊娠期是否对甲状腺疾病进行普遍筛查



注: TSH: 促甲状腺激素 Thyroid stimulating hormone; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体 Thyroid peroxidase antibody; AITD: 自身免疫甲状腺病 Autoimmune thyroid disease; FT_3 : 游离三碘甲状腺原氨酸 Free triiodothyronine; FT_4 : 游离甲状腺素 Free thyroxine; LT_4 : 左甲状腺素 Levothyroxine; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体 TSH receptor antibody; (-) 指阴性; (+) 指阳性

图 2 孕前血清 TSH 筛查、诊断和管理流程图



注:TSH:促甲状腺激素 Thyroid stimulating hormone;FT₄:游离甲状腺素 Free thyroxine;TRAb:促甲状腺激素受体抗体 TSH receptor antibody;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体 Thyroid peroxidase antibody;LT₄:左甲状腺素 Levothyroxine;TRAb:促甲状腺激素受体抗体 TSH receptor antibody;甲亢:甲状腺功能亢进症;甲减:甲状腺功能减退症;甲功:甲状腺功能

图3 妊娠期甲状腺疾病诊治流程图

仍存在争议。如果推荐普遍筛查,甲状腺疾病必须具备常见、与不良妊娠结局相关、可被有效治疗、治疗方法可行的特点,而且筛查必须有成本效益。本指南支持在妊娠前和妊娠早期筛查甲状腺指标,其理由如下:(1)甲状腺疾病是我国孕龄妇女的常见病之一;(2)我国妊娠前半期妇女筛查临床甲减、亚临床甲减和TPOAb阳性的患病率分别为0.6%、5.27%和8.6%;(3)近年来国内外妊娠甲状腺疾病领域的多项研究显示:妊娠妇女临床甲减、SCH和TPOAb阳性对妊娠结局和后代神经智力发育存在不同程度的负面影响;(4)治疗手段(LT₄)经济、有效、安全。

推荐 11-3:根据我国国情,本指南支持国内有条件的医院和妇幼保健部门对妊娠早期妇女开展甲状腺疾病筛查。筛查指标选择血清TSH、FT₄、TPOAb。筛查时机选择在妊娠8周以前。最好是在妊娠前筛查(推荐级别B)。

十二、不孕与辅助生殖和甲状腺疾病

问题 73:临床甲减与女性不孕相关吗?

甲减可导致月经紊乱。一项调查研究结果显示,在171例甲减妇女中,23.4%有月经失调,远高于甲状腺功能正常人群(8.4%)^[174]。一项基于149例不孕妇女的横断面研究显示,4.6%的患者血清TSH水平>4.5 mU/L^[175]。目前研究数据尚不完善,多数数据支持甲减会增加不孕的风险。甲减的治疗药物安全,因此,对不孕妇女进行甲状腺功能筛查和治疗,将其甲状腺功

能调整至正常水平是合理的。

问题 74: SCH 与女性不孕相关吗?

由于各研究采用了不同的TSH参考范围,研究结果并不一致。横断面研究和前瞻性研究均未发现SCH与不孕相关。在一项基于704例不孕妇女的横断面研究中,2.3%(16/704)的患者TSH水平升高^[176]。Pope等^[177]的一项前瞻性研究也未发现不孕妇女SCH患病率升高,但血清TSH的中位水平轻度高于正常妇女(1.3 mU/L与1.1 mU/L)。一项回顾性研究结果显示,不孕妇女中SCH患病率高于正常人群(可受孕妇女)(13.9%与3.9%, $P<0.01$)^[178]。在排卵功能异常和不明原因不孕妇女中,TSH水平异常的患病率高(6.3%与4.8%),输卵管性不孕妇女和男性因素所致的不孕妇女中TSH水平异常的患病率低(2.6%与1.5%)^[179]。

推荐 12-1:所有治疗不孕的妇女应监测血清TSH水平(推荐级别B)。

推荐 12-2:对于甲状腺自身抗体阴性的SCH不孕妇女(未接受辅助生殖),LT₄治疗提高受孕率的证据不足。但应用LT₄能够防止妊娠后SCH向临床甲减的发展,而且低剂量LT₄治疗风险较低,推荐对患有SCH的不孕症的备孕妇女给予LT₄治疗,起始剂量25~50 μg/d(推荐级别C)。

问题 75:对SCH妇女进行治疗能改善辅助生殖的不良结局吗?

一项临床 RCT 研究选择了接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的 SCH 妇女,其中试验组为 35 例妇女,LT₄ 治疗(50~100 μg/d),TSH 控制目标<2.5 mU/L;对照组 35 例服用安慰剂。结果显示,试验组较安慰剂组有较高的临床妊娠率、较低的流产率和较高的活产率^[180]。

SCH 可能是以剂量依赖的方式影响辅助生殖,受孕失败风险随 TSH 浓度上升而增高。因此,接受辅助生殖的 SCH(TSH>2.5 mU/L)妇女应进行治疗。

推荐 12-3:对接受辅助生殖的 SCH 妇女推荐应用 LT₄ 治疗。TSH 治疗目标应控制在 2.5 mU/L 以下(推荐级别 B)。

问题 76: 卵巢过度刺激会改变甲状腺功能吗?

目前辅助生殖有多种方案,IVF-ET 或卵胞浆内单精子显微注射(ICSI),无论哪种方案都始于诱导控制性超排卵。促排卵类激素的应用可能会改变甲状腺激素水平,推测其机制可能是高雌激素水平引起 TBG 升高,从而降低了游离甲状腺激素的浓度,进而引起血清 TSH 的升高。此外,外源注射 hCG 能直接刺激甲状腺 TSH 受体,也可能引起甲状腺激素升高和 TSH 降低。一项系统综述发现卵巢刺激对血清甲状腺激素水平的影响结果不一^[181]。

经 LT₄ 治疗的甲减妇女在取卵时,卵巢刺激会诱发甲减。应用 hCG(诱发排卵)后 1 周,卵巢刺激引起血清 TSH 升高。一项前瞻性队列研究发现,72 例经治疗的甲减妇女在卵巢刺激前血清 TSH<2.5 mU/L,应用 hCG 后,血清 TSH 浓度迅速从基线水平升高,64% 的妇女 TSH>2.5 mU/L^[182]。一项回顾性队列研究表明,经过治疗的甲减妇女接受 IVF-ET,84% 的病例需要增加 LT₄ 剂量,大多在受孕后 5~7 周增加剂量^[183]。然而也有研究报道,与自然受孕的甲减妇女相比,促排卵受孕的甲减妇女不需要加大 LT₄ 的治疗剂量^[184]。

推荐 12-4:因为在控制性卵巢刺激期间得到的甲状腺功能结果不能真实反映甲状腺功能状态,建议在可能的情况下,应在进行控制性超排卵前、后 1~2 周检测甲状腺功能(推荐级别 B)。

推荐 12-5:对进行控制性超排卵成功受孕的妇女,推荐对 TSH 升高者进行治疗。对进行控制性超排卵后未受孕妇女,如果 TSH 轻度升高,应该每 2~4 周监测 TSH,这部分妇女的甲状腺功能可能恢复至正常水平(推荐级别 B)。

问题 77: 甲状腺自身抗体对不孕和人工辅助生殖

有何影响?

一项研究报告甲状腺自身抗体阳性妇女接受辅助生殖,其流产的风险显著增加^[185];但有一些研究没有得出相关性^[186]。纳入了 4 项研究的 meta 分析结果显示,甲状腺自身抗体阳性时流产风险增高($RR = 1.99$, 95% $CI: 1.42 \sim 2.79$)^[187]。

有限证据表明,自身因素导致不孕的妇女即使甲状腺功能正常,与同年龄可受孕妇女相比,更有可能 TPOAb 阳性^[177]。此外,多囊卵巢综合征妇女的血清甲状腺自身抗体水平高于同年龄对照人群[(216 ± 428) 与 (131 ± 364) IU/ml, $P = 0.04$]^[188]。在接受 IVF-ET 的甲状腺自身抗体阳性不孕妇女卵巢的卵泡颗粒中,可以检测到甲状腺自身抗体,并与血清抗体滴度相关^[189]。在患多囊卵巢综合征的不孕妇女中,甲状腺自身抗体阳性会降低克罗米芬的疗效,影响卵泡的发育^[190]。

问题 78: 甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性的妇女给予 LT₄ 治疗能改善辅助生殖结局吗?

基于小样本的随机临床试验和回顾性队列研究^[191-192]发现,在进行 IVF-ET 的妇女中,甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性者给予 LT₄ 治疗,并不能改善辅助生殖结局。甲状腺功能正常的甲状腺自身免疫异常妇女接受 LT₄ 治疗后的妊娠结局研究(POSTAL)是一项我国学者完成的 RCT 研究,该研究从 3 万余例不孕妇女中筛选出 TPOAb 阳性但甲状腺功能正常的妇女,随机分为 LT₄ 干预组和对照组,各 300 例。结果显示,干预组和对照组在流产率(10.3% 与 10.6%)、临床妊娠率(35.7% 与 37.7%)和活产率(31.7% 与 32.3%)等临床结局方面差异均未见统计学意义。该研究结果提示,对于甲状腺自身抗体阳性但甲状腺功能正常的不孕妇女,在进行 IVF-ET 过程中不需要预防性应用 LT₄。以 TSH 2.5 mU/L 和 4.0 mU/L 分层、以及任何 TPOAb 滴度亚组分析,均未发现任何亚组不孕妇女可从 LT₄ 干预中获益^[193]。值得注意的是,由于该研究排除了反复流产史的患者,故对于流产高风险不孕女性的妊娠结局仍需进一步研究。

推荐 12-6:对于甲状腺功能正常、TPOAb 阳性进行辅助生殖的不孕妇女,应用 LT₄ 改善辅助生殖结局的证据不足。但是,对既往有流产或复发性流产史进行辅助生殖的不孕妇女,应权衡利弊,选择 LT₄ 治疗。LT₄ 起始剂量为 25~50 μg/d(推荐级别 C)。

本指南全部推荐条款见表 5。

表 5 本指南全部推荐条款

推荐内容		推荐级别
一、妊娠期甲状腺功能相关指标参考范围		
1-1	诊断妊娠期甲状腺功能异常,本单位或者本地区需要建立方法特异和妊娠期(早、中、晚期)特异的血清甲状腺功能指标(TSH、FT ₄ 、TT ₄)参考范围	A
1-2	采取 NACB 推荐的方法制定参考范围。选择碘适量地区、单胎、既往无甲状腺疾病、甲状腺自身抗体阴性、无甲状腺肿大的妊娠妇女,参考范围是第 2.5~97.5 百分位数	A
二、妊娠期临床甲状腺功能减退症(简称甲减)		
2-1	妊娠期临床甲减的诊断标准是:血清 TSH>妊娠期特异性参考范围上限,血清 FT ₄ <妊娠期参考范围下限	A
2-2	如果不能得到 TSH 妊娠期特异性参考范围,妊娠早期 TSH 上限的切点值可以通过以下 2 个方法得到:普通人群 TSH 参考范围上限下降 22%得到的数值或者 4.0 mU/L	B
2-3	妊娠期临床甲减损害后代的神经智力发育,增加早产、流产、低出生体重儿、死胎和妊娠期高血压等风险,必须给予治疗	A
2-4	妊娠期临床甲减的治疗目标是将 TSH 控制在妊娠期特异性参考范围的下 1/2。如无法获得妊娠期特异性参考范围,则可控制血清 TSH 在 2.5 mU/L 以下。一旦确诊妊娠期临床甲减,应立即开始治疗,尽早达到上述治疗目标	A
2-5	妊娠期临床甲减选择 LT ₄ 治疗。不用 LT ₃ 或者干甲状腺片治疗	A
2-6	临床甲减妇女疑似或确诊妊娠后,LT ₄ 替代剂量需要增加 20%~30%。根据血清 TSH 治疗目标及时调整 LT ₄ 剂量	A
2-7	临床甲减妇女妊娠前半期每 2~4 周检测一次甲状腺功能。血清 TSH 稳定后可以每 4~6 周检测一次	B
2-8	患有临床甲减的妊娠妇女产后 LT ₄ 剂量应调整至妊娠前水平,并需要在产后 6 周复查甲状腺功能,指导调整 LT ₄ 剂量	A
2-9	已患临床甲减的妇女需先调整 LT ₄ 剂量,将血清 TSH 控制在正常参考范围下限~2.5 mU/L 水平后再计划妊娠	A
三、妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)		
3-1	妊娠期 SCH 的诊断标准是:血清 TSH>妊娠期特异性参考范围上限,血清 FT ₄ 在妊娠期特异性参考范围之内	A
3-2	妊娠期 SCH 根据血清 TSH 水平和 TPOAb 是否阳性选择妊娠期 SCH 的不同治疗方案	A
a	TSH>妊娠期特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),无论 TPOAb 是否阳性,均推荐 LT ₄ 治疗	B
b	TSH>2.5 mU/L 且低于妊娠期特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),伴 TPOAb 阳性,考虑 LT ₄ 治疗	B
c	TSH>2.5 mU/L 且低于妊娠期特异性参考范围上限(或 4.0 mU/L),TPOAb 阴性,不考虑 LT ₄ 治疗	D
d	TSH<2.5 mU/L 且高于妊娠期特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L),不推荐 LT ₄ 治疗。TPOAb 阳性,需要监测 TSH。TPOAb 阴性,无需监测	D
3-3	妊娠期 SCH 的治疗药物、治疗目标和监测频度与妊娠期临床甲减相同。LT ₄ 的治疗剂量可能小于妊娠期临床甲减,可以根据 TSH 升高程度,给予不同剂量的 LT ₄ 起始治疗	A
3-4	妊娠期诊断的 SCH,产后可以考虑停用 LT ₄ ,并在产后 6 周评估血清 TSH 水平	B
四、妊娠期单纯低甲状腺素血症		
4-1	血清 FT ₄ 水平低于妊娠期特异性参考范围下限且血清 TSH 正常,可以诊断为低甲状腺素血症	A
4-2	LT ₄ 干预单纯低甲状腺素血症改善不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的证据不足,本指南既不推荐也不反对在妊娠早期给予 LT ₄ 治疗	C
4-3	建议查找低甲状腺素血症的原因如铁缺乏、碘缺乏或碘过量等,对因治疗	B
五、妊娠期甲状腺自身抗体阳性		
5-1	甲状腺自身抗体阳性是指 TPOAb 或 TgAb 的滴度超过试剂盒提供的参考范围上限。单纯甲状腺自身抗体阳性不伴有血清 TSH 异常,也称为甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性	A
5-2	妊娠前甲状腺功能正常、TPOAb 或 TgAb 阳性的妇女明确妊娠后,应在妊娠期监测血清 TSH,每 4 周检测一次至妊娠中期末	A
5-3	应用 LT ₄ 治疗甲状腺功能正常、TPOAb 阳性、有不明原因流产史的妊娠妇女,可能有益,而且风险小。可起始予 25~50 μg/d 的 LT ₄ 治疗	B
5-4	妊娠期不推荐 TPOAb 阳性的妇女补硒治疗	D
六、产后甲状腺炎(PPT)		
6-1	PPT 在产后 1 年内发病。典型病例临床经历 3 期,即甲状腺毒症期、甲减期和恢复期。非典型病例可以仅表现为甲状腺毒症期或者甲减期。妊娠早期 TPOAb 阳性妇女,发生 PPT 风险增加	A
6-2	所有抑郁症患者,包括产后抑郁症患者,均应筛查是否存在甲状腺功能异常	B
6-3	PPT 甲状腺毒症期不给予 ATD 治疗。β 受体阻滞剂可以减轻症状,尽量使用最小剂量,尽量缩短疗程	B
6-4	甲状腺毒症期之后,每 2 个月复查一次血清 TSH,以及时发现甲减	B
6-5	甲减期给予 LT ₄ 治疗,每 4~8 周复查一次血清 TSH,直至甲状腺功能恢复正常	A
6-6	甲减期持续治疗 6~12 个月,LT ₄ 开始逐渐减量。如果此时患者正在哺乳,暂不减少 LT ₄ 的剂量	C
6-7	20%以上 PPT 患者发展为永久性甲减。需要在发病后每年检测血清 TSH,早期发现永久性甲减并给予治疗	B
七、妊娠期甲状腺毒症		
7-1	妊娠早期血清 TSH<妊娠期特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L),提示可能存在甲状腺毒症。应当详细询问病史、体格检查,进一步测定 T ₄ 、T ₃ 、TRAb 和 TPOAb。禁忌 ¹³¹ I 摄取率和放射性核素扫描检查	A
7-2	血清 TSH 低于妊娠期特异性参考范围下限(或 0.1 mU/L),FT ₄ >妊娠期特异性参考范围上限,排除甲亢后,可以诊断 GTT	A
7-3	GTT 与胎盘分泌高水平的 hCG 有关,治疗以支持疗法为主,纠正脱水和电解质紊乱。不主张给予 ATD 治疗。如病情需要,可以考虑应用 β 受体阻滞剂	A
7-4	已患 Graves 病甲亢的妇女最好在甲状腺功能控制至正常并平稳后妊娠,以减少妊娠不良结局	A

续表

	推荐内容	推荐级别
7-5	除外单纯胎儿甲亢这种少见情况,控制妊娠期甲亢,不推荐 ATD 与 LT ₄ 联合用药。因为这样会增加 ATD 的治疗剂量,导致胎儿出现甲状腺肿和甲减	D
7-6	正在服用 MMI 或 PTU 的备孕妇女,如果妊娠试验阳性,可暂停 ATD 并立即检测甲状腺功能 and 甲状腺自身抗体。根据临床表现和 FT ₄ 水平决定是否用药	A
a	有些患者在确诊妊娠后,可以停用 ATD。停药决定需要考虑到病史、甲状腺肿大小、疗程、孕前 ATD 剂量、最近甲状腺功能结果、TRAb 水平和其他临床因素	C
b	停药后,如果 FT ₄ 正常或接近正常,可以继续停药。每 1~2 周做临床评估和 TSH、FT ₄ 或 TT ₄ 、T ₃ 检测。如果 FT ₄ 继续维持正常,妊娠中、晚期可每 2~4 周监测一次甲状腺功能。根据每次评估结果,决定是否继续停药观察	C
c	有些患者停药后,甲亢症状加重,FT ₄ 或 TT ₄ 、T ₃ 升高明显,建议继续应用 ATD,妊娠早期优先选择 PTU,MMI 为二线选择	A
d	既往应用 MMI 的妊娠妇女,若在妊娠早期需要继续治疗,如可以应用 PTU,应该尽快转换成 PTU。MMI 和 PTU 的剂量转换比例为 1 : (10~20)	B
e	如果在妊娠早期之后需要继续 ATD 治疗,妊娠中、晚期是否将 PTU 更换为 MMI 没有明确推荐	C
7-7	妊娠期监测甲亢的控制指标首选血清 FT ₄ /TT ₄ 。控制的目标是应用最小有效剂量的 PTU 或者 MMI,使血清 FT ₄ /TT ₄ 接近或者轻度高于参考范围上限	A
7-8	妊娠期应用 ATD 治疗的妇女,建议 FT ₄ 或 TT ₄ 、T ₃ 和 TSH 在妊娠早期每 1~2 周检测一次,妊娠中、晚期每 2~4 周检测一次,达到目标值后每 4~6 周检测一次	B
7-9	妊娠期原则上不采取手术治疗甲亢。如果确实需要,行甲状腺切除术的最佳时机是妊娠中期	A
7-10	既往应用过放射性碘治疗、或手术治疗、或正在应用 ATD 治疗的 Graves 病妊娠妇女,在妊娠早期检测血清 TRAb	A
a	如果妊娠早期血清 TRAb 阴性,妊娠期间不需要再次检测	B
b	如果妊娠早期血清 TRAb 升高,建议在妊娠 18~22 周再次检测	A
c	如果妊娠 18~22 周时血清 TRAb 升高或开始应用 ATD,在妊娠晚期需再次检测血清 TRAb,以评估胎儿以及新生儿监测的必要性	A
7-11	对妊娠后半期母体甲亢不能控制或存在高滴度 TRAb(高于参考范围上限 3 倍)的妊娠妇女,需要从妊娠中期开始监测胎儿心率,超声检查胎儿的甲状腺体积、生长发育情况、羊水量等。对具有甲亢高危因素的新生儿,应密切监测其甲状腺功能	A
7-12	正在哺乳的甲亢患者如需使用 ATD,应权衡用药利弊。ATD 应当在每次哺乳后服用	C
八、妊娠期碘营养		
8-1	评估妊娠妇女碘营养时,单次 UIC 与尿肌酐的比值($\mu\text{g/g}$)优于单次 UIC 浓度($\mu\text{g/L}$)	B
8-2	备孕、妊娠期和哺乳期妇女每天要保证摄碘至少 250 μg	A
8-3	根据不同的地区制定不同的补碘策略。在碘缺乏地区,如果每天吃含碘盐,妊娠期不用额外补充碘剂。如果不吃含碘盐,妊娠期每天需要额外补碘 150 μg 。补碘形式以碘化钾为宜(或者含相同剂量碘化钾的复合维生素)。开始补充的最佳时间是孕前至少 3 个月	A
8-4	妊娠期和哺乳期每天摄碘>500 μg 有导致胎儿甲减的危险	C
九、妊娠期甲状腺结节和甲状腺癌		
9-1	妊娠期对甲状腺结节患者要详细询问病史、完善体格检查、测定血清 TSH 和做颈部超声	A
a	如果 TSH 水平降低,并持续到妊娠 16 周之后,甲状腺结节 FNA 或许可以推迟至产后进行。如果产后 TSH 仍然很低,在不哺乳的情况下,可行放射性核素扫描以评估甲状腺结节功能	C
b	如果 TSH 水平正常或升高,应根据结节的声像学特征决定是否做 FNA	A
9-2	妊娠期间可以做 FNA。如果甲状腺结节良性可能性大,可以推迟至产后进行。如果甲状腺结节细胞学检查为良性,妊娠期不需要特殊的监测	A
9-3	妊娠早期发现的乳头状甲状腺癌应该进行超声监测,每 3 个月复查甲状腺超声,监测肿瘤的增长速度。如果妊娠中期结节仍然保持稳定,或者是在妊娠后半期发现的结节,手术或许可以推迟到产后	C
9-4	妊娠早期发现暂不手术的 DTC,每 3 个月复查甲状腺超声,监测肿瘤的增长速度。给予 LT ₄ 治疗,治疗目标是控制血清 TSH 在 0.3~2.0 mU/L	C
9-5	如果 DTC 在妊娠 24~26 周前持续增大,或者发生淋巴结转移,推荐手术治疗	B
9-6	DTC 的手术时机应当选择在妊娠中期的后期。此时手术母亲和胎儿风险减小	B
9-7	妊娠期新诊断的髓样癌或未分化癌对妊娠的影响尚不清楚。然而,治疗延迟很有可能产生不良结局。因此,在评估所有临床因素后,应该手术治疗	C
9-8	DTC 患者妊娠后要维持既定的 TSH 抑制目标。定期检测血清 TSH,每 2~4 周一次,直至妊娠 20 周。TSH 稳定后可每 4~6 周检测一次	B
9-9	有 DTC 治疗史的妇女,如果妊娠前不存在疾病的结构(超声是否有可疑癌症结节)或生化(Tg 水平是否升高)异常证据,妊娠期不需要进行超声和 Tg 监测。若甲状腺癌治疗效果不佳,或已知存在复发或残留病灶,应在妊娠期进行超声和 Tg 监测	A
十、先天性甲状腺功能减退症(CH)		
10-1	新生儿 CH 筛查应当在生后 2~7 d 进行,在 2~4 d 内进行更好。足跟血(滤纸干血斑标本)TSH 切点值是 20~25 mU/L	A
10-2	筛查阳性者应立即复查血清 TSH、FT ₄ /TT ₄ 。诊断标准由各地实验室根据本实验室的参考值确定。可以参考血清 TSH>9 mU/L,FT ₄ <0.6 ng/dl 作为 CH 的诊断标准。尚需结合 CH 病因检查的结果	A
10-3	CH 的治疗应当在生后 2 个月之内开始,越早预后越好。治疗目标是维持血清 TSH<5 mU/L,FT ₄ 、TT ₄ 在参考范围上 1/2 水平	A
十一、妊娠期和妊娠前甲状腺疾病筛查		
11-1	在高危妊娠人群中筛查,有 30%~80% 的甲亢、亚临床甲亢或者甲减、SCH 漏诊	A

续表

	推荐内容	推荐级别
11-2	成本效益分析显示,筛查整个妊娠人群优于不筛查	B
11-3	根据我国国情,本指南支持国内有条件的医院和妇幼保健部门对妊娠早期妇女开展甲状腺疾病筛查。筛查指标选择血清 TSH、FT ₄ 、TPOAb。筛查时机选择在妊娠 8 周以前。最好是在妊娠前筛查	B
十二、不孕与辅助生殖和甲状腺疾病		
12-1	对所有治疗不孕的妇女监测血清 TSH 水平	B
12-2	对于甲状腺自身抗体阴性的 SCH 不孕妇女(未接受辅助生殖),LT ₄ 治疗提高受孕率的证据不足。但应用 LT ₄ 能够防止妊娠后 SCH 向临床甲减的发展,而且低剂量 LT ₄ 治疗风险较低,推荐对患有 SCH 的不孕症的备孕妇女给予 LT ₄ 治疗,起始剂量 25~50 μg/d	C
12-3	对接受辅助生殖的 SCH 妇女推荐应用 LT ₄ 治疗。TSH 治疗目标应控制在 2.5 mU/L 以下	B
12-4	因为在控制性卵巢刺激期间得到的甲状腺功能结果不能真实反映甲状腺功能状态,建议在可能的情况下,应在进行控制性超排卵前、后 1~2 周检测甲状腺功能	B
12-5	对进行控制性超排卵成功受孕的妇女,推荐对 TSH 升高者进行治疗。对进行控制性超排卵后未受孕妇女,如果 TSH 轻度升高,应该每 2~4 周监测 TSH,这部分妇女的甲状腺功能可能恢复至正常水平	B
12-6	对于甲状腺功能正常、TPOAb 阳性进行辅助生殖的不孕妇女,应用 LT ₄ 改善辅助生殖结局的证据不足。但是,对既往有流产或复发性流产史进行辅助生殖的不孕妇女,应权衡利弊,选择 LT ₄ 治疗。LT ₄ 起始剂量为 25~50 μg/d	C

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.05.002.
- [2] Vulsma T, Gons MH, de Vilder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis[J]. N Engl J Med, 1989, 321(1): 13-16. DOI: 10.1056/NEJM198907063210103.
- [3] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. N Engl J Med, 1999, 341(8): 549-555. DOI: 10.1056/NEJM199908193410801.
- [4] Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists, Asia & Oceania Thyroid Association, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. Thyroid, 2007, 17(11): 1159-1167. DOI: 10.1089/thy.2007.1523.
- [5] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guideline of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum[J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1081-1125. DOI: 10.1089/thy.2011.0087.
- [6] Alexander EK, Pearce EN, Brentet GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. Thyroid, 2017, 27(3): 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
- [7] Glinier D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology[J]. Endocr Rev, 1997, 18(3): 404-433. DOI: 10.1210/edrv.18.3.0300.
- [8] Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy[A]// Lazarus J, Pirags V, Butz S. The thyroid and reproduction[M]. New York: Georg Thieme Verlag, 2009: 84-95.
- [9] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. Thyroid, 2003, 13(1): 3-126. DOI: 10.1089/105072503321086962.
- [10] Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1630-1638. DOI: 10.1210/jc.2014-3704.
- [11] Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2014, 74(2): 95-101. DOI: 10.3109/00365513.2013.860617.
- [12] 许诗珺, 范建霞, 杨帅, 等. 不同促甲状腺激素和游离甲状腺素检测试剂对妊娠期甲状腺功能检测结果的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(2): 81-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2015.02.001.
- [13] Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1): 73-79. DOI: 10.1210/jc.2013-1674.
- [14] Gao X, Li Y, Li J, et al. Gestational TSH and FT4 reference intervals in Chinese women: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 432. DOI: 10.3389/fendo.2018.00432.
- [15] Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al. Free T₄ immunoassays are flawed during pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(3): 260.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.10.042.
- [16] 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. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6699.2008.06.004.
- [17] Shen FX, Xie ZW, Lu SM, et al. Gestational thyroid reference intervals in antibody-negative Chinese women[J]. Clinical Biochem, 2014, 47(7-8): 673-675. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.02.023.
- [18] Liu J, Yu X, Xia M, et al. Development of gestation-specific reference intervals for thyroid hormones in normal pregnant Northeast Chinese women: What is the rational division of gestation stages for establishing reference intervals for pregnancy women? [J]. Clin Biochem, 2017, 50(6): 309-317. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.11.036.
- [19] Yan YQ, Dong ZL, Dong L, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(2): 262-269. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03910.x.
- [20] 张宁, 闫素文, 徐斌, 等. 建立地区、孕龄和方法特异性甲状腺激素参考值范围在妊娠期甲状腺功能评价中的作用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(3): 57-59, 83.
- [21] 孙秋瑾, 闫伟. 妊娠期甲状腺筛查项目参考区间制定与分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(20): 3013-3015. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.039.
- [22] Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 777-784. DOI: 10.1210/jc.2011-2038.
- [23] Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, et al. Hypothyroidism in pregnancy[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3): 228-237. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
- [24] 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. DOI: 10.1210/jc.2011-0274.
- [25] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy[J]. Thyroid, 2002, 12(1): 63-68. DOI: 10.1089/105072502753451986.
- [26] Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies[J]. Obstet Gynecol, 1993, 81(3): 349-353.
- [27] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening[J]. J Med Screen, 2000, 7(3): 127-130. DOI: 10.1136/jms.7.3.127.
- [28] Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism[J]. N Engl J Med, 2004, 351(3): 241-249. DOI: 10.1056/NEJMoa040079.

- [29] Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2009, 19 (3): 269-275. DOI: 10.1089/thy.2008.0413.
- [30] Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (7): 3234-3241. DOI: 10.1210/jc.2010-0013.
- [31] Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2010, 20 (8): 901-908. DOI: 10.1089/thy.2009.0391.
- [32] Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2010, 20 (10): 1175-1178. DOI: 10.1089/thy.2009.0457.
- [33] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes [J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105 (2): 239-245. DOI: 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22.
- [34] Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome [J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112 (1): 85-92. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7.
- [35] Wang S, Teng WP, Li JX, et al. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy [J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35 (3): 322-325. DOI: 10.3275/7772.
- [36] Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (11): 1642-1649. DOI: 10.1089/thy.2014.0029.
- [37] Zhang Y, Wang H, Pan X, et al. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (4): e0175708. DOI: 10.1371/journal.pone.0175708.
- [38] Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (4): 580-590. DOI: 10.1089/thy.2015.0418.
- [39] Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72 (6): 825-829. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x.
- [40] 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 (11): 916-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.11.002.
- [41] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (6): 493-501. DOI: 10.1056/NEJMoal106104.
- [42] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (9): 815-825. DOI: 10.1056/NEJMoal606205.
- [43] 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 (11): 921-925. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.11.003.
- [44] Wang S, Teng W, Gao Y, et al. Early levothyroxine treatment on maternal subclinical hypothyroidism improves spatial learning of offspring in rats [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24 (5): 841-848. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02275.x.
- [45] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4 (1): 35-43. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.
- [46] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (4): 1699-1707. DOI: 10.1210/jc.2009-2009.
- [47] Yu X, Chen Y, Shan Z, et al. The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroid women with levothyroxine treatment during pregnancy [J]. *Endocrine*, 2013, 44 (3): 710-715. DOI: 10.1007/s12020-013-9913-2.
- [48] Shields BM, Knight BA, Hill AV, et al. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12): E1941-1945. DOI: 10.1210/jc.2013-2768.
- [49] Dosiou C, Medici M. Management of endocrine disease: isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176 (1): R21-38. DOI: 10.1530/EJE-16-0354.
- [50] Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59 (3): 282-288.
- [51] Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (9): 4227-4234. DOI: 10.1210/jc.2010-0415.
- [52] Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, et al. Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169 (9): 838-845. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0498.
- [53] Moog NK, Entringer S, Heim C, et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development [J]. *Neuroscience*, 2017, 342: 68-100. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.
- [54] Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: a meta-analysis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2016, 55 (2): 171-175. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.02.004.
- [55] Yang S, Shi FT, Leung PC, et al. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (11): 4237-4243. DOI: 10.1210/jc.2016-1506.
- [56] Gong X, Liu A, Li Y, et al. The impact of isolated maternal hypothyroxinemia during the first and second trimester of gestation on pregnancy outcomes: an intervention and prospective cohort study in China [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42 (5): 599-607. DOI: 10.1007/s40618-018-0960-7.
- [57] Hales C, Taylor PN, Channon S, et al. Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (4): 1583-1591. DOI: 10.1210/jc.2017-02378.
- [58] 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. DOI: 10.1159/000362597.
- [59] Yu X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (4): 1594-1601. DOI: 10.1210/jc.2014-3887.
- [60] Teng X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency may predict greater risk for hypothyroxinemia: a retrospective cohort study of pregnant women in China [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (8): 968-975. DOI: 10.1089/thy.2017.0491.
- [61] 史晓光, 韩成, 李晨嫣, 等. 妊娠早期妇女甲状腺自身抗体分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32 (5): 376-379. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.05.005.
- [62] Glinooer D, Riahi M, Grün JP, et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79 (1): 197-204. DOI: 10.1210/jcem.79.1.8027226.
- [63] Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (7): 2587-2591. DOI: 10.1210/jc.2005-1603.
- [64] Korevaar TIM, Pop VJ, Chaker L, et al. Dose dependency and a functional cutoff for TPO-antibody positivity during pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (2): 778-789. DOI: 10.1210/jc.2017-01560.
- [65] Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies [J]. *JAMA*, 1990, 264 (11): 1422-1425. DOI: 10.1001/jama.1990.03450110068029.
- [66] Glinooer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73 (2): 421-427. DOI: 10.1210/jcem-73-2-421.
- [67] Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74 (4): 513-519. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x.
- [68] 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. DOI: 10.1136/bmj.d2616.
- [69] Lepoutre T, Debiève F, Gruson D, et al. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74 (4): 265-273. DOI: 10.1007/s00133-012-0273-7.

- 10.1159/000343759.
- [70] Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2006, 16(7): 468-471. DOI: 7.2006/JCPSP.468471.
- [71] Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery [J]. Obstet Gynecol, 2010, 116(1): 58-62. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e10b30.
- [72] Negro R. Thyroid autoimmunity and pre-term delivery: brief review and meta-analysis [J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(2): 155-158. DOI: 10.3275/7610.
- [73] He X, Wang P, Wang Z, et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta analysis of prospective cohort studies [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(4): 455-464. DOI: 10.1530/EJE-12-0379.
- [74] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4): 1263-1268. DOI: 10.1210/jc.2006-1821.
- [75] Mao J, Pop VJ, Bath SC, et al. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency [J]. Eur J Nutr, 2016, 55(1): 55-61. DOI: 10.1007/s00394-014-0822-9.
- [76] Williams FL, Watson J, Ogston SA, et al. Maternal and umbilical cord levels of T4, FT4, TSH, TPOAb, and TgAb in term infants and neurodevelopmental outcome at 5.5 years [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 829-838. DOI: 10.1210/jc.2012-3572.
- [77] Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study [J]. Thyroid, 2012, 22(2): 178-186. DOI: 10.1089/thy.2011.0318.
- [78] Brown AS, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Maternal thyroid autoantibody and elevated risk of autism in a national birth cohort [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015, 57: 86-92. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.010.
- [79] Nicholson WK, Robinson KA, Smalridge RC, et al. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review [J]. Thyroid, 2006, 16(6): 573-582. DOI: 10.1089/thy.2006.16.573.
- [80] Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, et al. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease [J]. Thyroid, 2007, 17(8): 767-772. DOI: 10.1089/thy.2007.0003.
- [81] Caixàs A, Albareda M, García-Patterson A, et al. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(11): 4000-4005. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6144.
- [82] Guan H, Li C, Li Y, et al. High iodine intake is a risk factor of postpartum thyroiditis: result of a survey from Shenyang, China [J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(10): 876-881. DOI: 10.1007/BF03345318.
- [83] Howe DB, Beardsley M, Bakhsh S. Model procedure for release of patients or human research subjects administered radioactive materials [A]//Howe DB, Bakhsh B. Consolidated guidance about materials licenses; program-specific guidance about medical use licenses [M]. USA: Createspace Independent Pub, 2014; 1-140.
- [84] Harris B, Othman S, Davies JA, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression [J]. BMJ, 1992, 305(6846): 152-156. DOI: 10.1136/bmj.305.6846.152.
- [85] Kuipers JL, Vader HL, Drexhage HA, et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum [J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(5): 579-584.
- [86] Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, et al. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression [J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1993, 129(1): 26-30.
- [87] Harris B, Oretti R, Lazarus J, et al. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women [J]. Br J Psychiatry, 2002, 180: 327-330. DOI: 10.1192/bjp.180.4.327.
- [88] Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease [J]. Thyroid, 1999, 9(7): 685-689. DOI: 10.1089/thy.1999.9.685.
- [89] Tachi J, Amino N, Tamaki H, et al. Long term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 66(3): 480-484. DOI: 10.1210/jcem-66-3-480.
- [90] Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis [J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(3): 367-371. DOI: 10.1530/eje.1.01976.
- [91] Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, et al. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(3): 652-657. DOI: 10.1210/jc.2010-1980.
- [92] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2007, 147(4): 217-223. DOI: 10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00175.
- [93] Krassas GE, Poppe K, Glinier D. Thyroid function and human reproductive health [J]. Endocr Rev, 2010, 31(5): 702-755. DOI: 10.1210/er.2009-0041.
- [94] Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3): 238-249. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70086-X.
- [95] 温滨红, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠一过性甲状腺毒症的临床研究 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47(12): 1003-1007. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.12.013.
- [96] Tan JY, Loh KC, Yeo GS, et al. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum [J]. BJOG, 2002, 109(6): 683-688. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01223.x.
- [97] Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum [J]. Am J Obstet Gynecol, 1982, 143(8): 922-926. DOI: 10.1016/0002-9378(82)90475-6.
- [98] Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(1): 69-75. DOI: 10.1530/EJE-07-0450.
- [99] Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, et al. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(1): 1-8. DOI: 10.1530/EJE-08-0663.
- [100] Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, et al. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2009, 22(6): 54-553.
- [101] Phoojaroenchanchai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 54(3): 365-370.
- [102] Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(1): 211-217. DOI: 10.1016/s0002-9378(03)00944-x.
- [103] Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(6): 751-758. DOI: 10.1111/cen.12744.
- [104] Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(11): E337-341. DOI: 10.1210/jc.2010-0652.
- [105] Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid drugs and congenital malformations: a nationwide Korean cohort study [J]. Ann Intern Med, 2018, 168(6): 405-413. DOI: 10.7326/M17-1398.
- [106] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4373-4381. DOI: 10.1210/jc.2013-2831.
- [107] Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration [J]. Thyroid, 2009, 19(7): 673-674. DOI: 10.1089/thy.2009.0169.
- [108] Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy [J]. N Engl J Med, 1981, 305(22): 1323-1326. DOI: 10.1056/NEJM198111263052205.
- [109] Mototani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status [J]. N Engl J Med, 1986, 315(1): 24-28. DOI: 10.1056/NEJM198607033150104.
- [110] Ochoa-Maya MR, Frates MC, Lee-Parritz A, et al. Resolution of fetal goiter after discontinuation of propylthiouracil in a pregnant woman with Graves' hyperthyroidism [J]. Thyroid, 1999, 9(11): 1111-1114. DOI: 10.1089/thy.1999.9.1111.
- [111] Hamburger JL. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy [J]. Thyroid, 1992, 2(3): 219-224. DOI: 10.1089/thy.1992.2.219.
- [112] Amino N, Tanizawa O, Mori H, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease [J]. J Clin

- Endocrinol Metab, 1982, 55(1):108-112. DOI: 10.1210/jcem-55-1-108.
- [113] Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, et al. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association[J]. Eur J Endocrinol, 1998, 139(6):584-586.
- [114] Momotani N, Hisaoka T, Noh J, et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 75(3):738-744. DOI: 10.1210/jcem.75.3.1517362.
- [115] Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T. Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves' disease: an effect of maternally derived thyrotrophin receptor antibodies? [J]. Thyroid, 2009, 19(6):661-662. DOI: 10.1089/thy.2008.0348.
- [116] Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism [J]. Thyroid, 1999, 9(7):727-733. DOI: 10.1089/thy.1999.9.727.
- [117] Donnelly MA, Wood C, Casey B, et al. Early severe fetal Graves disease in a mother after thyroid ablation and thyroidectomy[J]. Obstet Gynecol, 2015, 125(5):1059-1062. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000582.
- [118] Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update [J]. Endocr Pract, 2010, 16(1):118-129. DOI: 10.4158/EP09233.RA.
- [119] Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(6):855-862. DOI: 10.1530/EJE-13-0994.
- [120] Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, et al. Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves disease [J]. Obstet Gynecol, 1992, 80(3 Pt 1):359-364. DOI: 10.3109/01674829209019578.
- [121] Polak M, Le Gac I, Vuillard E, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2004, 18(2):289-302. DOI: 10.1016/j.beem.2004.03.009.
- [122] Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(11):6093-6098. DOI: 10.1210/jc.2004-2555.
- [123] Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, et al. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma [J]. Lancet, 1980, 1(8171):736-737. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)91233-7.
- [124] Johansen K, Andersen AN, Kampmann JP, et al. Excretion of methimazole in human milk [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1982, 23(4):339-341.
- [125] Cooper DS, Bode HH, Nath B, et al. Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1984, 58(3):473-479. DOI: 10.1210/jcem-58-3-473.
- [126] Azizi F, Khoshnati M, Bahrainian M, et al. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(9):3233-3238. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6810.
- [127] Lamberg BA, Ikonen E, Osterlund K, et al. Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1984, 21(1):81-87.
- [128] Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants [J]. J Pediatr, 1996, 128(6):855-858. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70342-6.
- [129] World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination [R]. Geneva: World Health Organization, 2007.33.
- [130] Wei Z, Wang W, Zhang J, et al. Urinary iodine level and its determinants in pregnant women of Shanghai, China [J]. Br J Nutr, 2015, 113(9):1427-1432. DOI: 10.1017/S0007114515000665.
- [131] 董彩霞, 蒯士安. 中国孕妇营养与健康状况十年回顾 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(1):94-100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.01.019.
- [132] Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy [J]. Public Health Nutr, 2007, 10(12A):1542-1546. DOI: 10.1017/S1368980007360886.
- [133] 中国营养学会. 中国居民膳食指南 2016 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.336.
- [134] Liberman CS, Pino SC, Fang SL, et al. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(10):3545-3549. DOI: 10.1210/jcem.83.10.5163.
- [135] Li C, Peng S, Zhang X, et al. The urine iodine to creatinine as an optimal index of iodine during pregnancy in an iodine adequate area in China [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(3):1290-1298. DOI: 10.1210/jc.2015-3519.
- [136] Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis [J]. Eur J Endocrinol, 1998, 138(5):536-542.
- [137] Delange FM, Dunn JT. Iodine deficiency [A]//Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text [M]. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 264-288.
- [138] de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy [J]. Public Health Nutr, 2007, 10(12A):1554-1570. DOI: 10.1017/S1368980007360928.
- [139] Costeira MJ, Oliveira P, Santos NC, et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region [J]. J Pediatr, 2011, 159(3):447-453. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.02.034.
- [140] Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(12):6054-6060. DOI: 10.1210/jc.2004-0571.
- [141] Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [J]. Lancet, 2013, 382(9889):331-337. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60436-5.
- [142] Ghassabian A, Steenweg-de Graaff J, Peeters RP, et al. Maternal urinary iodine concentration in pregnancy and children's cognition: results from a population-based birth cohort in an iodine-sufficient area [J]. BMJ Open, 2014, 4(6):e005520. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005520.
- [143] Rebagliato M, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, et al. Iodine supplementation during pregnancy and infant neuropsychological development. INMA Mother and Child Cohort Study [J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(9):944-953. DOI: 10.1093/aje/kws333.
- [144] Murcia M, Espada M, Julvez J, et al. Iodine intake from supplements and diet during pregnancy and child cognitive and motor development: the INMA Mother and Child Cohort Study [J]. J Epidemiol Community Health, 2018, 72(3):216-222. DOI: 10.1136/jech-2017-209830.
- [145] Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism [J]. N Engl J Med, 1994, 331(26):1739-1744. DOI: 10.1056/NEJM199412293312603.
- [146] Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, et al. Therapy of endocrine disease: impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 170(1):R1-15. DOI: 10.1530/EJE-13-0651.
- [147] Abel MH, Korevaar TIM, Eurlund I, et al. Iodine intake is associated with thyroid function in mild to moderately iodine deficient pregnant women [J]. Thyroid, 2018, 28(10):1359-1371. DOI: 10.1089/thy.2018.0305.
- [148] Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation [J]. Thyroid, 2009, 19(5):511-519. DOI: 10.1089/thy.2008.0341.
- [149] Velasco I, Carreira M, Santiago P, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9):3234-3241. DOI: 10.1210/jc.2008-2652.
- [150] O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age [J]. Dev Med Child Neurol, 2002, 44(2):76-81.
- [151] Moleti M, Trimarchi F, Tortorella G, et al. Effects of maternal iodine nutrition and thyroid status on cognitive development in offspring: a pilot study [J]. Thyroid, 2016, 26(2):296-305. DOI: 10.1089/thy.2015.0336.
- [152] Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, et al. Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7):2616-2621. DOI: 10.1210/jc.2008-0352.
- [153] Moleti M, Di Bella B, Giorgianni G, et al. Maternal thyroid function in different conditions of iodine nutrition in pregnant women exposed to mild-moderate iodine deficiency: an observational study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(6):762-768. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04007.x.

- [154] Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, et al. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc [J]. J Am Diet Assoc, 2001, 101(3): 294-301. DOI: 10.1016/S0002-8223(01)00078-5.
- [155] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量 (2013 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2014: 48-51.
- [156] Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn [J]. N Engl J Med, 1981, 304(12): 702-712. DOI: 10.1056/NEJM198103193041205.
- [157] Sang Z, Wei W, Zhao N, et al. Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8): E1363-1369. DOI: 10.1210/jc.2011-3438.
- [158] Chen W, Sang Z, Tan L, et al. Neonatal thyroid function born to mothers living with long-term excessive iodine intake from drinking water [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(3): 399-404. DOI: 10.1111/cen.12625.
- [159] Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1010-1014. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8285.
- [160] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(4): 1128-1135. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00537-4.
- [161] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes [J]. Obstet Gynecol, 2006 107(2 Pt 1): 337-341. DOI: 10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a.
- [162] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [163] Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, et al. Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors [J]. Thyroid, 2007, 17(6): 543-547. DOI: 10.1089/thy.2007.0020.
- [164] Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer [J]. Thyroid, 2010, 20(10): 1179-1185. DOI: 10.1089/thy.2010.0081.
- [165] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(6): 421-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.06.006.
- [166] LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 2959-2967. DOI: 10.1210/jc.2011-1175.
- [167] LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20(5): 559-578. DOI: 10.1515/JPEM.2007.20.5.559.
- [168] Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, et al. Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid gland: a regional cohort study [J]. Thyroid, 2018, 28(8): 959-967. DOI: 10.1089/thy.2018.0154.
- [169] American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism pediatrics [J]. Pediatrics, 2006, 117(6): 2290-2303. DOI: 10.1542/peds.2006-0915.
- [170] Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 203-207. DOI: 10.1210/jc.2006-1748.
- [171] Wang W, Teng W, Shan Z, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(2): 263-268. DOI: 10.1530/EJE-10-0660.
- [172] Yang H, Shao M, Chen L, et al. Screening strategies for thyroid disorders in the first and second trimester of pregnancy in China [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99611. DOI: 10.1371/journal.pone.0099611.
- [173] Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, et al. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5): 1536-1546. DOI: 10.1210/jc.2011-2884.
- [174] Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 50(5): 655-659.
- [175] Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, et al. Thyroid autoimmunity and infertility [J]. Gynecol Endocrinol, 2001, 15(5): 389-396.
- [176] Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women [J]. J Reprod Med, 1999, 44(5): 455-457.
- [177] Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women [J]. Thyroid, 2002, 12(11): 997-1001. DOI: 10.1089/105072502320908330.
- [178] Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility [J]. Gynecol Endocrinol, 2007, 23(5): 279-283. DOI: 10.1080/09513590701259542.
- [179] Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland [J]. Gynecol Endocrinol, 2000, 14(2): 127-131. DOI: 10.3109/09513590009167671.
- [180] Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women [J]. Endocr Pract, 2010, 16(5): 792-797. DOI: 10.4158/EP09365.OR.
- [181] Mintzioris G, Goulis DG, Toulis KA, et al. Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review [J]. Fertil Steril, 2011, 96(3): 780-785. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.020.
- [182] Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, et al. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients [J]. Thyroid, 2014, 24(11): 1650-1655. DOI: 10.1089/thy.2014.0088.
- [183] Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A, et al. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(4): 417-424. DOI: 10.1530/EJE-15-0151.
- [184] Davis LB, Lathi RB, Dahan MH. The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive [J]. Thyroid, 2007, 17(8): 773 - 777. DOI: 10.1089/thy.2007.0065.
- [185] Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(9): 4149-4152. DOI: 10.1210/jc.2003-030268.
- [186] Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, et al. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome [J]. Gynecol Endocrinol, 2008, 24(11): 649-655. DOI: 10.1080/09513590802531112.
- [187] Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(4): 643-652. DOI: 10.1530/EJE-09-0850.
- [188] Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(3): 853-856. DOI: 10.1007/s00404-011-2040-5.
- [189] Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis [J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 66(2): 108-114. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.
- [190] Ott J, Aust S, Kurz C, et al. Elevated antithyroid peroxidase antibodies indicating Hashimoto's thyroiditis are associated with the treatment response in infertile women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2010, 94(7): 2895-2897. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.063.
- [191] Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study [J]. Hum Reprod, 2005, 20(6): 1529-1533. DOI: 10.1093/humrep/deh843.
- [192] Zhong YP, Ying Y, Wu HT, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer [J]. Int J Med Sci, 2012, 9(2): 121-125. DOI: 10.7150/ijms.3467.
- [193] Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(22): 2190-2198. DOI: 10.1001/jama.2017.18249.

(收稿日期: 2019-01-21)

(本文编辑: 高雪莲、刘建民、朱鉉达)