

• 论 著 •

L-T4 干预对妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退症 孕妇发生早产风险的荟萃分析*

刘 芳, 糜晓梅, 杨晓琼, 麻慧磊, 梁修珍[△]

(重庆市红十字会医院/江北区人民医院检验科, 重庆 400020)

摘 要:目的 探讨左旋甲状腺素(L-T4)干预对妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退症孕妇发生早产风险的影响。**方法** 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane library、EBSCO、万方 CBM 等数据库, 收集 1980 年 1 月至 2017 年 3 月期间发表的妊娠合并亚临床甲减的相关文献, 按照纳入标准删除不符合要求的研究, 采用 RevMan5.3 软件进行荟萃分析。**结果** (1)妊娠合并亚临床甲减孕妇未干预发生早产风险的荟萃研究共纳入 12 篇文献(累积样本 5 612 例, 累积发生早产 368 例), L-T4 干预孕妇 802 例, 对照组均为甲状腺正常的孕妇(4 810 例), 合并 OR 为 3.46, 95%CI 为 2.64~4.54, $P<0.05$ 。(2)经 L-T4 治疗的妊娠合并亚临床甲减发生早产风险的荟萃研究共纳入 21 篇文献(累积样本 2 561 例, 累积发生早产 286 例), 合并 OR 为 5.37, 95%CI 为 3.90~7.38, $P<0.05$ 。**结论** 妊娠早期合并亚临床甲减会增加早产发生的风险, 而采用 L-T4 进行干预治疗可以明显降低早产的发生风险。

关键词:妊娠; 亚临床甲状腺功能减退症; 早产; 荟萃分析; 左旋甲状腺素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.16.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)16-2199-04

Effects of levothyroxine intervention on premature delivery occurrence risk in early pregnant women complicating subclinical hypothyroidism: a meta analysis*

LIU Fang, MI Xiaomei, MA Huilei, LIANG Xiuzhen[△]

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Municipal Red Cross Hospital/Jiangbei District
People's Hospital, Chongqing 400020, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of levothyroxine(L-T4) intervention on premature delivery occurrence risk in early pregnant women complicating subclinical hypothyroidism. **Methods** The databases of PubMed, EMBASE, EBSCO, Cochrane library, CBM and Wanfangdata were retrieved for collecting the related literatures on pregnancy complicating subclinical hypothyroidism published from January 1980 to March 2017. The undesirable studies were deleted according to the inclusion standard. The meta analysis was performed by using the RevMan5.3 software. **Results** (1) The 12 articles on premature delivery occurrence risk in pregnant women complicating subclinical hypothyroidism without intervention were included(accumulated 5 612 cases of samples and accumulated 368 cases of premature delivery), 802 pregnant women received L-T4 intervention, the control group (4 810 cases) was the pregnant women of normal thyroid. The merged OR was 3.46, 95%CI 2.64-4.54, $P<0.05$. (2) Twenty-one articles on premature delivery occurrence risk in pregnant women complicating subclinical hypothyroidism treated by L-T4 in meta analysis were included(accumulated 2561 cases of samples and accumulated 286 cases of premature delivery). The merged OR was 5.37, 95%CI 3.90-7.38, $P<0.05$. **Conclusion** Early pregnancy complicating subclinical hypothyroidism can increase the risk of preterm birth, whereas adopting the L-T4 intervention therapy can significantly reduce the risk of premature delivery occurrence.

Key words: pregnancy; subclinical hypothyroidism; preterm labor; meta-analysis; levothyroxine

亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是指患者血液中促甲状腺激素(TSH)升高, 但血清甲状腺素(T4)水平正常的一种常见甲状腺内分泌疾病。妊娠期甲减往往会增加妊娠不良结局, 如自然流产、早产、先兆子痫、妊娠高血压、产后出血、低体重儿、死胎、胎儿智力和运动发育受损等。但 SCH 往往临床症状不明显, 发病较为隐匿, 其临床检出率较低, 病程进展缓慢, 一般通过实验室检测才能发现, 其是否影响胎儿宫内发育、妊娠结局, 是否需要治疗还存在较大争议^[1]。为此, 本研究通过检索大量相关文献进行系统性回顾, 探讨妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症是否对早产发生风险有预测价值, 其通过激素替代疗法是否能够有效预防早产的发生。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 PubMed、EMBASE、EBSCO、Cochrane library、万方、CBM、CNKI、维普等数据库(时间范围:1980 年 1 月至 2017 年 3 月)。中文检索词:亚临床甲状腺功能减退症、妊娠、结局、随机、对照、左旋甲状腺素等;英文检索词:Subclinical hypothyroidism, pregnancy, outcome, randomized, controlled, levothyroxine 等。

1.2 文献选择 纳入标准:临床研究、研究病例数 ≥ 10 例, 所有病例均为妊娠早期检查确诊为亚临床甲状腺功能减退症, 心肝肾功能无明显异常, 且无其他严重内科疾病, 未进行过甲状腺切除术, 均用左旋甲状腺素(L-T4)进行治疗。

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科技计划项目(20142157)。

作者简介:刘芳,女,副主任技师,主要从事临床检验诊断学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:liufangshuo@126.com。

排除标准:(1)重复报告,质量差,报道信息过少文献的文
献;(2)研究少于 10 例的文献;(3)孕 20 周后检查甲状腺功能的
文献;(4)孕前有甲状腺疾病,进行过甲状腺切除术,肝肾、心
电功能明显异常,孕期有甲状腺功能亢进,有其他严重的内科
疾病。

1.3 方法

1.3.1 数据提取和评价 将检索到的文献导入 NoteExpress
中并查重。由 2 名作者(第一作者和第二作者)各自独立筛选
和纳入研究数据,内容包括:发表日期、诊断标准、样本量、试验
设计、试验观察时间、妊娠不良结局等描述信息。

1.3.2 文献质量评价 按照 Cochrane 风险偏倚工具中所罗
列的评估方法对文献进行质量评估,由 2 位作者独立评估,有
歧义时引入第 3 人进行集体讨论并取得共识。

1.3.3 统计学处理 利用 RevMan5.3 软件进行统计学分析。

妊娠合并亚临床甲减的例数、早产事件发生例数、正常妊娠例
数等技术资料以比值比(OR)或相对危险度(RR)作为疗效分
析的统计量,两者均以 95%CI 值表示。当 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$
时,认为组内各研究具有同质性,采用固定效应模型进行率的
合并。当 $I^2 \geq 50\%$ 或 $P \leq 0.10$,认为组内研究具有同质性,采
用随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异性具有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入研究的文献特征和质量评价 共收集到 2 672 篇
(中文 1 725 篇,英文 947 篇)已发表的有关妊娠合并亚临床甲
减、采取干预措施的临床研究。通过剔除重复文献和不相干
的、不符合纳入标准的文献,获得符合文献纳入标准的共 21
篇,包括中文 20 篇,英文 1 篇。各研究文献的基本特征见
表 1。

表 1 入选文献的基本特征

文献	分组	发表年份	妊娠合并亚临床甲减(n)	妊娠甲状腺功能正常(n)	甲功正常检测标准
Negro 等 ^[2]	3 组	2006	115	869	T1 期:TSH 水平 0.27~4.2 mU/L
刘倩等 ^[3]	3 组	2016	96	48	T1 期:TSH 水平 0.1~2.5 mU/L T2 期:TSH 水平 0.2~3.0 mU/L T3 期:TSH 水平 0.3~3.0 mU/L
刘文静等 ^[4]	3 组	2016	76	73	TSH 水平 0.06~2.81 mU/L
孔丽丽等 ^[5]	3 组	2014	148	120	T1 期:TSH 水平 0.1~2.5 mU/L T2 期:TSH 水平 0.2~3.0 mU/L T3 期:TSH 水平 0.3~3.0 mU/L
孙亚琴等 ^[6]	2 组	2015	72		同上
康苏娅等 ^[7]	3 组	2016	365	3 034	同上
徐惠琴等 ^[8]	3 组	2016	90	55	同上
成萍 ^[9]	2 组	2016	240		同上
李春仙等 ^[10]	2 组	2015	125		T1 期:TSH 水平 0.03~2.57 mU/L T2 期:TSH 水平 0.05~3.50 mU/L T3 期:TSH 水平 0.51~4.90 mU/L
王有等 ^[11]	2 组	2016	168		T1 期:TSH 水平 0.1~2.5 mU/L T2 期:TSH 水平 0.2~3.0 mU/L T3 期:TSH 水平 0.3~3.0 mU/L
石玉芬等 ^[12]	2 组	2016	106		同上
穆丹等 ^[13]	3 组	2016	80	50	同上
茹渤 ^[14]	3 组	2016	98	60	同上
蒋小芒等 ^[15]	2 组	2015	90		同上
蒋莉莉等 ^[16]	2 组	2015	50		同上
解裕豆等 ^[17]	3 组	2012	107	54	同上
邓曦等 ^[18]	3 组	2016	142	165	同上
郑志君等 ^[19]	2 组	2016	100		同上
郑靖洁等 ^[20]	2 组	2014	102		同上
钟伟娇 ^[21]	3 组	2016	60	30	同上
高红等 ^[22]	3 组	2012	133	252	同上

注:3 组是指研究分为治疗组、未治疗组、正常组;2 组是指研究分为治疗组、未治疗组。

2.2 妊娠合并甲状腺功能减低孕妇发生早产风险的荟萃分析结果 共纳入 12 个研究, 孕妇 5 612 例, 妊娠合并亚临床甲减未进行 L-T4 干预的孕妇 802 例, 累计发生早产 368 例; 对照组均为甲状腺正常的孕妇, 例数为 4 810 例。荟萃结果显示妊娠合并亚临床甲减发生早产的风险是正常孕妇组的 3.46 倍 ($OR=3.46, 95\%CI$ 为 $2.64\sim4.54, P<0.05$), 见图 1。

2.3 L-T4 干预妊娠合并甲状腺功能减低后早产发生风险的荟萃分析结果 共纳入 22 个研究, 孕妇 2 561 例, 妊娠合并亚临床甲减治疗组孕妇 1 227 例, 妊娠合并亚临床甲减未治疗组孕妇 1 334 例。荟萃分析结果显示, 经 L-T4 干预后, 妊娠合并甲减未治疗组发生早产的风险是治疗组的 5.37 倍 ($OR=5.37, 95\%CI$ 值为 $3.90\sim7.38, P<0.05$), 见图 2。

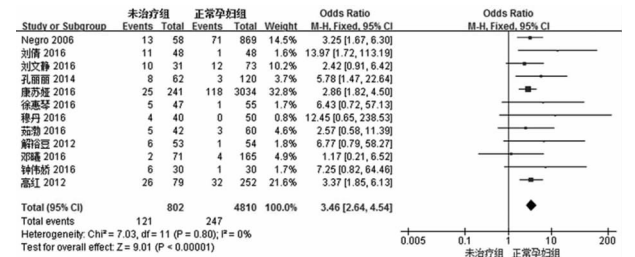


图 1 妊娠合并临床亚甲减孕妇发生早产风险的荟萃分析

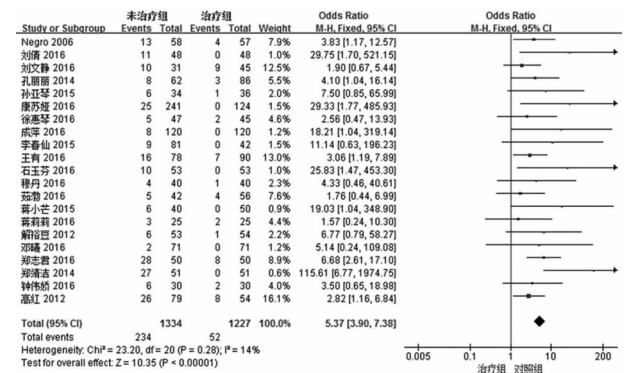


图 2 妊娠合并亚临床甲减经 L-T4 治疗发生早产风险的荟萃分析

3 讨 论

妊娠期孕妇的甲状腺会发生变化, 自孕周 8~14 周开始, TSH 水平下降, 在 10~12 周降至最低。很多研究表明, 甲状腺功能异常可能导致妊娠不良结局发生的风险增加, 因此在孕早期应该对孕妇进行甲状腺功能的影像学和实验室检测, 及早发现, 及早治疗。

3.1 妊娠合并亚临床甲减与早产发生风险的关系 妊娠期未治疗的临床甲减对母体和胎儿均有不良影响, 包括自然流产、早产、低体质量儿、死胎、早产、胎儿畸形、胎儿智力和运动发育受损等^[23]。但目前关于妊娠合并亚临床甲减是否与早产发生有直接关系的研究还存在争论^[24]。本研究显示妊娠早期合并亚临床甲减与早产的发生有明显的关联, 正常孕妇发生早产的风险仅为合并亚临床甲减的孕妇发生早产的风险的 29%, 提示妊娠合并亚临床甲减对早产发生风险有预测价值。虽然关于妊娠合并亚临床甲减发生早产风险的 11 项研究中有 7 项^[5-6, 9-10, 13, 17-18]提示亚临床甲减与早产发生风险关系不明显, 但其所占权重并没有影响最终的结论。

3.2 L-T4 治疗对妊娠合并亚临床甲减早产发生风险的影响 虽然在临床上, 发现妊娠合并亚临床甲减医生将 L-T4 作为治

疗的首选药物, 但是妊娠合并亚临床甲减予 L-T4 治疗是否可以降低流产、早产等其他并发症尚有争议^[27]。本研究虽然有 12 篇文献提示给予亚临床甲减孕妇 L-T4 治疗与发生早产风险没有明显相关性, 但是其所占权重并没有影响本研究最终的结论。刘倩等^[3]、康苏娅等^[7]、石玉芬等^[12]、高红等^[22]的研究显示, 对妊娠合并亚临床甲减的孕妇给予 L-T4 治疗能有效降低早产的发生风险。

3.3 研究证据及局限性 本研究系统纳入的国内文献较多, 国外研究文献较少, 这与纳入条件有关, 而国内文献又存在杂志等级较低、质量明显参差不齐, 可能影响系统评价的质量。此外有 3 篇文献在妊娠合并亚临床甲减的诊断标准存在一定的差异, 这肯增加测量偏倚和报告偏倚, 导致本研究结局的局限性。

综上所述, 妊娠期合并亚临床甲减是早产发生的危险因素, 给予 L-T4 治疗可以有效降低妊娠合并亚临床甲减孕妇发生早产的风险。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2): 167-180.

[2] 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.

[3] 刘倩, 张涛, 李力. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症的早期治疗对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4412-4414.

[4] 刘文静, 吕焱. 左旋甲状腺素片治疗对妊娠合并亚临床甲状腺功能减退孕妇妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 17(31): 3506-3508.

[5] 孔丽丽, 周金华, 黄沁. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症的早期治疗对妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(8): 937-939.

[6] 孙亚琴. 观察左旋甲状腺素片对妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者的临床治疗效果[J]. 中国实用医药, 2015, 36(10): 1021-1024.

[7] 康苏娅, 汪云. 左旋甲状腺素对亚临床甲状腺功能减退孕妇妊娠期糖尿病发生率的影响[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(4): 399-402.

[8] 徐惠琴. 妊娠合并亚临床型甲状腺功能减退孕妇的分娩结局研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(1): 24-27.

[9] 成萍. 左旋甲状腺素片对妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者妊娠结局的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(26): 2944-2946.

[10] 李春仙, 陈敏, 李美红, 等. 妊娠妇女亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11): 937-940.

[11] 王有. 左甲状腺素对妊娠合并亚临床甲减患者围生结局的影响观察[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(1): 97-99.

[12] 石玉芬, 李巍. 左旋甲状腺素片治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者临床分析[J]. 内科, 2016, 11(3): 410-412, 454.

b/Ⅲa 对于反映机体微循环也有极高价值^[7-8], 因此对上述指标的变化研究十分必要。再者, 胰腺炎作为胰腺充血、水肿甚至出血、坏死的一类疾病, 胰腺局部的血流也呈现明显异常的状态, 而胰头及胰尾血流参数中的 BV、BF 及 PS 对反映胰腺局部的血供情况具有较高的价值, 对其在胰腺炎患者诊断中的研究意义也较高^[9-10], 但是此方面的现存相关研究结果差异较为突出, 因此对其进行进一步研究的必要性也较高。

本文就血小板指标及胰腺血流参数在重症急性胰腺炎患者中的检测意义进行研究与分析, 主要将重症急性胰腺炎患者的血小板参数、血小板活化指标、胰头及胰尾血流参数与轻症胰腺炎患者及健康者进行对比, 结果显示, 重症急性胰腺炎患者的 MPV、PDW 及血小板活化指标均显著高于轻症胰腺炎患者及健康者, PCT 则低于轻症胰腺炎患者及健康者, 胰头及胰尾血流参数均差于轻症胰腺炎及健康者, 同时轻症胰腺炎患者的胰头及胰尾血流参数均差于健康者, 说明上述指标对于重症胰腺炎均有一定的检测意义, 同时胰腺血流指标对于轻症胰腺炎也有一定的检测价值。再者, 研究还显示重症急性胰腺炎患者不同病程分期时的血小板指标及胰腺血流参数也存在显著性差异, 说明上述指标对于重症胰腺炎患者的疾病分期也有一定的价值^[11]。综上所述, 血小板指标及胰腺血流参数在重症急性胰腺炎患者中的检测意义较高, 对于重症急性胰腺炎患者的病程分期也有一定的价值, 因此对其进行监测的价值较高。

参考文献

[1] 戴圣伟, 李诗国, 吕艳叶. 银杏达莫注射液对重症急性胰腺炎血液流变学及血小板参数的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(3): 256-258.

[2] 潘玉玲, 唐红卫, 李绵洋, 等. 急性胰腺炎患者凝血功能、血小板相关参数的改变及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(10): 1280-1281.

[3] Smolina EN, Pridantseva OV, Kadinskaia MI, et al. The

indices dynamics of platelet pool and the level of TGF- β 1 in different forms of acute pancreatitis[J]. Vestn Khir Im II Grek, 2013, 172(1): 73-75.

[4] 王迪, 李雪松, 蔡朋朋. 血清淀粉酶、血清胰蛋白酶原-2、血小板活化因子及 IL-10 在 ERCP 术后胰腺炎患者中的临床价值研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(11): 1093-1096.

[5] 高立生, 刘宁宁, 王青雷, 等. 急性胰腺炎患者血中血小板活化因子、肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白水平[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(3): 663-664.

[6] Ihan M, Iham G, Gök AF, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(9): 1476-1480.

[7] 贺伟. 生长抑素治疗急性胰腺炎对患者胰腺血流及胰腺功能的影响[J]. 中国现代医生, 2016, 54(1): 92-95.

[8] 冯力, 王卫星. 丹参注射液对高脂血症合并重症急性胰腺炎大鼠胰腺血流量和组织病理改变的影响[J]. 微循环学杂志, 2015, 25(1): 25-27, 31.

[9] 毛景松. 多层螺旋 CT 灌注成像在早期急性坏死性胰腺炎的临床应用[J]. 中国现代医生, 2016, 54(3): 107-109.

[10] 陈小龙, 杜工亮, 党星波, 等. CT 灌注成像对急性胰腺炎微循环变化的临床研究[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(11): 1790-1793.

[11] 马晓璇, 时惠平, 郭薇, 等. CT 灌注成像在局限型自身免疫性胰腺炎诊断中的应用价值研究[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(14): 3899-3903.

(收稿日期: 2017-02-05 修回日期: 2017-04-05)

(上接第 2201 页)

[13] 穆丹. 左旋甲状腺素干预对孕期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者妊娠的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(4): 249.

[14] 茹渤. 妊娠期合并亚临床甲状腺功能减退对胎儿宫内发育及妊娠结局的影响[J]. 上海社区医学杂志, 2016, 14(1): 55-58.

[15] 蒋小芒, 赵娜. 妊娠期亚临床甲减对妊娠结局和胎儿的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(2): 102-105.

[16] 蒋莉莉. 妊娠期甲状腺功能筛查及亚临床甲状腺功能减退替代治疗安全性分析[J]. 吉林医学, 2016, 37(20): 2224-2225.

[17] 解裕豆. 亚临床型甲状腺功能减退症对妊娠及其结局的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.

[18] 邓曦, 潘淑媛, 林奕媛. 左旋甲状腺素对妊娠期 SCH 妊娠结局胎儿发育的影响[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(4): 654-656.

[19] 郑志君. 亚临床甲减的早期干预在妊娠期妇女中的临床

价值[J]. 中国实用医药, 2016, 30(2): 273-274.

[20] 郑靖洁, 彭碧. 亚临床甲减的早期干预在妊娠期妇女中的临床价值[J]. 中国社区医师, 2014, 23(1): 48-49.

[21] 钟伟娇. 左旋甲状腺激素对妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症孕妇的妊娠结局及其新生儿的影响[J]. 江西中医药, 2015, 26(1): 28-30.

[22] 高红, 佟彤, 赵永鲜. 左旋甲状腺素对亚临床甲状腺功能减退症妊娠的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2012, 10(1): 16-19.

[23] 高劲松, 边旭明. 妊娠合并甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6): 697-700.

[24] Vissenberg R, Boogaard EVD, Wely MV, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2012, 18(4): 360-373.

(收稿日期: 2017-02-21 修回日期: 2017-04-21)