

论著·临床研究

丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑对妊娠期甲状腺功能亢进患者妊娠结局及糖脂代谢的影响比较^{*}

高丽娟, 贾维宁

(泸州市中医医院妇产科, 四川泸州 646000)

摘要:**目的** 比较丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑治疗妊娠期甲状腺功能亢进(甲亢)对妊娠结局及糖脂代谢的影响,分析其应用安全性。**方法** 将 92 例妊娠期甲亢患者随机分为观察组 46 例和对照组 46 例。两组患者均给予β受体阻滞剂、保肝、提高白细胞等常规辅助治疗。观察组给予丙硫氧嘧啶治疗,对照组给予甲硫咪唑治疗。连续治疗 3 个月后,对两组患者的甲状腺素水平[促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、妊娠结局、糖脂代谢水平[空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)]、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]及母体并发症发生情况进行比较。**结果** 治疗后,观察组 TSH 明显高于对照组,T3、T4、FT3、FT4 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组在早产、流产、胎死宫内、胎儿窘迫、妊娠期高血压方面明显低于对照组,足月产方面明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组患者 FPG、FINS、TC、TG 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组 ALT、ALP、AST 水平上升幅度明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组产褥感染、甲亢心脏病、糖尿病、羊水过少、胎盘早剥、妊娠期高血压等并发症发生率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丙硫氧嘧啶较甲硫咪唑更有利改善妊娠期甲亢患者的甲状腺功能、妊娠结局及糖脂代谢水平,且具有较高的安全性。

关键词:丙硫氧嘧啶; 甲硫咪唑; 甲状腺功能亢进; 妊娠结局; 糖脂代谢
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.016 **中图法分类号:**R581.1;R715.2
文章编号:1673-4130(2019)02-0188-05 **文献标识码:**A

Comparison of effects of propylthiouracil and methimazole on pregnancy outcomes and glucose and lipid metabolism in patients with hyperthyroidism in pregnancy^{*}

GAO Lijuan, JIA Weining

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Luzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract:**Objective** To compare the effects of propylthiouracil and methimazole on pregnancy outcomes and glucose and lipid metabolism in patients with hyperthyroidism in pregnancy, and to analyze the security.
Methods Totally 92 patients with hyperthyroidism in pregnancy were divided into the observation group (46 cases) and control group (46 cases). Patients in both groups were given routine adjuvant therapy, such as β-blocker, liver protection, increasing white blood cells. The patients in observation group were treated with propylthiouracil while the patients in control group were treated with methimazole. The thyroxine levels (TSH, T3, T4, FT3, FT4), pregnancy outcomes, glucose and lipid metabolism (FPG, FINS, TC, TG), liver function indicators (ALT, ALP, AST) and maternal complications of two groups were compared after treatment for 3 months. **Results** The TSH level of the observation group was significantly higher than that of the control group, and the T3, T4, FT3, FT4 levels of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The incidence of premature birth, miscarriage, intrauterine fetal death, fetal distress and gestational hypertension of observation group were significantly lower than those of the control

^{*} **基金项目:**四川省中医药管理局科研项目(2016Q086)。
作者简介:高丽娟,女,主治医师,主要从事妇产科临床研究。
本文引用格式:高丽娟,贾维宁. 丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑对妊娠期甲状腺功能亢进患者妊娠结局及糖脂代谢的影响比较[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(2): 188-191.

group, but the incidence of full-term production of observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The FPG, FINS, TC and TG levels of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The increased amplitude of ALT, ALP, AST of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). There were puerperal infection, hyperthyroid heart disease, diabetes, oligohydramnios, placental abruption, pregnancy-induced hypertension and other complications occurred in both two groups, but the incidence of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with methimazole, propylthiouracil is more beneficial to improve thyroid function, pregnancy outcome and glucose and lipid metabolism in patients with hyperthyroidism in pregnancy, and has higher security.

Key words: propylthiouracil; methimazole; hyperthyroidism; pregnancy outcome; glucose and lipid metabolism

甲状腺功能亢进症简称甲亢,为临床常见内分泌系统疾病,主要为多结节毒性甲状腺肿、弥漫性毒性甲状腺肿、甲状腺自主高功能腺瘤等导致甲状腺腺体自身过量分泌所致。对于妊娠期女性,甲亢为较常见的特殊并发症,对其防治方法的研究有着重要的临床意义^[1]。相关流行病学研究资料显示,妊娠期并发甲亢的发病率为 0.2% 左右,会严重影响到孕期产妇、胎儿及新生儿的生命健康安全,造成不良后果^[2]。在甲亢的临床治疗方面,通常主要以硫脲咪唑类抗甲状腺药物如丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑等进行治疗,该类药物可通过抑制甲状腺内过氧化物酶系统介导的偶联与酪氨酸碘化,阻断甲状腺球蛋白与氧化碘合成,继而抑制甲状腺素(T₄)向三碘甲状腺原氨酸(T₃)转化,以起到改善甲状腺功能的作用^[3]。为了进一步探究丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑在妊娠期甲亢治疗方面的安全性,本研究以 92 例妊娠期甲亢患者作为研究对象,分别应用丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑对其进行治疗,对比分析这 2 种药物对妊娠结局、糖脂代谢、肝功能的影响,旨在为临床治疗提供参考,现将研究结果总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采取前瞻、随机、对照、开放性试验研究方法,经医院伦理委员会审核批准。选取 2014 年 4 月至 2016 年 4 月于该院就诊并治疗的 92 例妊娠期甲亢患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组 46 例和对照组 46 例。纳入标准:(1)入选患者均符合《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[4]中关于妊娠期合并甲亢的相关诊断标准;(2)甲状腺肿 ≥ 2 度,心率 ≥ 100 次/分;(3)患者处于妊娠期,对硫脲咪唑类药物无过敏史;(4)临床资料完整,遵医嘱并定时复诊;(5)患者及家属同意参加本次研究工作,并签署知情同意书。排除标准:(1)近 3 个月内应用肝功能损伤类药物;(2)各种急、慢性病毒性肝炎合并甲亢患者;(3)严重心脑血管、肝肾功能异常者;(4)合并严重感染者;(5)具有意识障碍或精神类疾患未能

配合者。观察组年龄 21~39 岁,平均(27.5 ± 4.2)岁;产次:初产妇 30 例,经产妇 16 例;甲亢疾病史:初发甲亢者 18 例,甲亢发病史 28 例;临床症状持续时间 1.6~4.1 个月,平均(3.0 ± 1.2)个月。对照组年龄 20~38 岁,平均(28.1 ± 3.9)岁;产次:初产妇 32 例,经产妇 14 例;甲亢疾病史:初发甲亢者 20 例,甲亢发病史 26 例;临床症状持续时间 1.4~4.2 个月,平均(3.1 ± 1.0)个月。两组患者年龄、产次、甲亢疾病史及病程等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者治疗过程中均给予 β -受体阻滞剂、保肝、提高白细胞等常规辅助治疗,在此基础上依据滴定法治疗,按照治疗过程中甲状腺激素水平降低情况逐步减少剂量,分为临床症状控制期、减药期和维持期。(1)观察组给予丙硫氧嘧啶(广东华南药业集团公司,批号 20140321)口服,症状控制期每次 100 mg,每天 3 次,连续应用 30 d 后复查甲状腺功能、肝功能及血常规;减药期每次 100 mg,每天 2 次,连续服用 15 d;维持期每次 50 mg,每天 3 次,连续服用 45 d。(2)对照组给予甲硫咪唑(Merck KGaA,批号 20140214)口服,症状控制期每次 10 mg,每天 3 次,连续应用 30 d;减药期每次 10 mg,每天 2 次,连续服用 15 d;维持期每次 15 mg,每天 1 次,连续服用 45 d。连续治疗 90 d 后,对两组患者的相关指标进行比较分析。

1.2.2 观察指标 (1)比较两组患者治疗前后甲状腺激素[促甲状腺激素(TSH)、T₃、T₄、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)]的变化情况。检测方法:分别于治疗前后清晨空腹采集肘静脉血 8 mL,给予肝素钠抗凝,采用德国 HERMLE 公司生产 Z206 医用离心机,以 3 000 r/min 高速离心 15 min,分离血清,置于-40℃冰箱内备用;采用放射免疫法检测 TSH、T₃、T₄、FT₃、FT₄ 水平,检测仪器

为上海原子核研究所 SN682 型放射免疫分析仪,试剂均为配套试剂。(2)比较两组患者妊娠结局。(3)比较两组患者治疗前后糖脂代谢指标[空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)]的变化情况。检测方法:使用武汉盛世达公司生产的 bs-330e 型全自动生化分析仪检测上述血液样本 FPG、FINS、TC、TG 水平,试剂均为配套试剂。(4)比较两组患者治疗前后肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]的变化情况。检测方法:使用迈瑞 BS-390 全自动生化仪检测上述血液样本 ALT、ALP、AST 水平,试剂均为配套试剂。(5)比较两组患者母

体并发症的发生情况。

1.3 统计学处理 所有研究数据采用 SPSS22.0 统计学软件包进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血清甲状腺指标比较 治疗后,两组 TSH 较治疗前明显升高,T3、T4、FT3、FT4 较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后比较,观察组 TSH 明显高于对照组,T3、T4、FT3、FT4 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后血清甲状腺指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	TSH(mIU/L)	T3(μg/L)	T4(μg/L)	FT3(nmol/L)	FT4(nmol/L)
观察组	46	治疗前	0.98±0.13	330.28±42.81	20.77±2.05	12.77±1.78	23.88±3.38
		治疗后	2.76±0.31 ^{ab}	211.48±25.92 ^{ab}	10.38±1.75 ^{ab}	7.16±1.03 ^{ab}	11.49±1.33 ^{ab}
对照组	46	治疗前	0.96±0.11	328.29±40.72	21.16±2.42	12.83±1.80	23.95±3.31
		治疗后	2.18±0.34 ^a	249.55±24.06 ^a	14.90±1.53 ^a	8.64±1.10 ^a	16.18±1.74 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组妊娠结局比较 观察组在早产、流产、胎死宫内、胎儿窘迫、妊娠期高血压占比方面明显低于对照组,足月产占比明显高于对照组,两组妊娠结局比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后糖脂代谢指标比较 治疗后两组患者 FPG、FINS、TC、TG 较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后比较,观察组 FPG、FINS、TC、TG 明显低于对照组,差异均有统计

学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组妊娠结局比较[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	早产	流产	胎死宫内	胎儿窘迫	足月产
观察组	46	1(2.2)	1(2.2)	0(0.0)	1(2.2)	37(80.4)
对照组	46	4(8.7)	5(10.9)	2(4.4)	4(8.7)	27(58.7)
χ^2		4.099	6.183	4.499	4.099	11.117
<i>P</i>		0.043	0.013	0.034	0.043	0.000

表 3 两组治疗前后糖脂代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	FPG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
观察组	46	治疗前	5.21±0.65	12.97±1.55	5.72±0.84	3.67±0.54
		治疗后	4.49±0.58 ^{ab}	10.65±1.38 ^{ab}	4.23±0.59 ^{ab}	1.39±0.42 ^{ab}
对照组	46	治疗前	5.18±0.72	12.82±1.63	5.69±0.79	3.70±0.65
		治疗后	4.80±0.61 ^a	11.19±1.47 ^a	4.91±0.74 ^a	2.08±0.56 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后肝功能指标变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	ALT(U/L)	ALP(U/L)	AST(U/L)
观察组	46	治疗前	38.25±4.52	38.48±4.89	110.44±12.42
		治疗后	50.51±6.84 ^{ab}	50.36±6.63 ^{ab}	152.33±19.04 ^{ab}
对照组	46	治疗前	37.68±4.22	37.85±4.43	109.96±12.84
		治疗后	45.13±6.24 ^a	60.37±6.76 ^a	177.86±18.87 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

2.4 两组治疗前后肝功能指标变化情况比较 治疗

后两组患者 ALT、ALP、AST 水平较治疗前明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后比较,观察组 ALT、ALP、AST 水平上升幅度明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组母体并发症发生情况 两组患者均有产褥感染、甲亢心脏病、糖尿病、羊水过少、胎盘早剥、妊娠期高血压等并发症发生,但观察组各并发症发生率明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组母体并发症发生情况[n(%)]

组别	n	产褥感染	甲亢心脏病	糖尿病	羊水过少	胎盘早剥	妊娠期高血压
观察组	46	1(2.2)	2(4.4)	1(2.2)	3(6.5)	0(0.0)	5(10.9)
对照组	46	4(8.7)	6(13.0)	5(10.9)	8(17.4)	2(4.4)	11(23.9)
χ^2		4.099	4.656	6.183	5.646	4.499	5.879
P		0.043	0.031	0.013	0.017	0.034	0.015

3 讨 论

作为妊娠期女性常见并发症的甲亢会严重影响孕产妇自身及胎儿健康,造成不良后果,其在临床上主要表现为甲状腺肿大、高代谢症候群、突眼症等症状,且易于导致神经过敏、性格多变、心悸、疲倦等的发生,危害较大^[5]。甲亢作为一种器官特异性自身免疫疾病,其发病机制涉及多个方面,如细胞免疫、体液免疫功能异常及外界刺激因素等^[6]。临床研究证实,胎儿在未满 12 周前自身不会分泌甲状腺素,此时主要由妊娠期妇女的甲状腺素经胎盘进入胎儿体内,以对胎盘内胎儿大脑发育起关键性作用^[7],如果并发甲亢,则会致使母体内过量甲状腺素通过胎盘进入胎儿体内,使胎儿甲状腺功能、垂体、甲状腺轴、下丘脑发生异常,影响到胎儿生长发育,造成胎儿发育畸形、习惯性流产及早产等不良妊娠结局的发生。值得注意的是,妊娠期还会反过来加重甲亢,形成恶性循环,引发严重后果。

相关研究报道称,妊娠期应用抗甲状腺药物可改善甲亢情况,同时有利妊娠结局^[8]。当前,临床常用硫脲类抗甲状腺药物,该类药物能够抑制甲状腺激素合成,发挥抗甲亢作用。丙硫氧嘧啶和甲硫咪唑均为临床所证实的抗甲状腺药物^[9],具有良好的改善甲状腺功能异常作用,并且可明显降低妊娠期妇女的并发症,在妊娠期甲亢治疗中发挥出重要作用。TSH 在甲亢中发挥重要作用,主要依靠下丘脑-垂体-甲状腺轴调节,甲亢时体内甲状腺激素水平高,垂体接受信号后减少 TSH 分泌,致使血清中水平降低为一种负反馈机制^[10]。本研究结果发现,治疗后观察组 TSH 明显高于对照组,T3、T4、FT3、FT4 明显低于对照组,提示丙硫氧嘧啶更能减轻妊娠期甲亢患者临床症状,改善甲状腺功能。

有研究表明,大量甲状腺激素致使卵巢内分泌细胞超微结构发生退行性变化,进而影响卵巢功能,减少月经量^[11]。王艳丽等^[12]报道,甲亢可改变垂体促性腺素分泌,调节卵巢功能,降低卵巢对垂体促性腺素反应性,造成不良妊娠结局。本研究结果发现,观察组在早产、流产、胎死宫内、胎儿窘迫、妊娠期高血压等不良妊娠结局方面的表现明显优于对照组,提示丙硫氧嘧啶能够改善卵巢功能,有利于妊娠结局,与

南海燕等^[13]报道一致。

甲状腺激素在糖脂代谢中均扮演着一定的角色,其水平的异常会影响患者的糖脂代谢水平。对于甲亢患者,通常伴有不同程度的糖代谢紊乱,其血糖水平会明显异于健康人群,也会伴随不同程度的脂质代谢异常引发患者血脂水平的异常变化。值得注意的是,糖脂代谢异常,还能够反过来进一步促进甲状腺功能的异常,形成恶性循环,使后果更为严重。本研究中,两组患者的糖脂代谢异常情况均得到显著改善,且观察组改善更为显著,这提示抗甲状腺药物的应用有助于甲状腺激素水平的控制,促进糖脂代谢异常情况的恢复,且较之甲硫咪唑、丙硫氧嘧啶的治疗更为有效,效果更好,值得肯定。

正常情况下,人体血液中 ALT、AST 活性较低,当肝脏结构受损时肝细胞膜通透性发生改变,使细胞质中 ALT、AST 溢出,增大血液循环中的水平。而 ALP 正常情况下由肝脏向胆外排出,当肝脏系统受损时,肝细胞受到刺激后分泌过量 ALP,增大血液中 ALP 水平。本研究结果还发现,观察组 ALT、ALP、AST 水平上升幅度明显低于对照组,提示丙硫氧嘧啶较甲硫咪唑对肝功能损伤小,这与刘丽香等^[14]的报道相一致。此外,观察组产褥感染、甲亢心脏病、糖尿病、羊水过少、胎盘早剥、妊娠期高血压等并发症发生率明显低于对照组,提示丙硫氧嘧啶可改善甲亢患者的甲状腺功能,对母体影响较小,保证胎儿的安全性,与梁萍等^[15]的研究结论相一致。

4 结 论

丙硫氧嘧啶较之甲硫咪唑,能够有效改善妊娠期甲亢患者的甲状腺功能、糖脂代谢水平,保证妊娠结局,且具有较高的安全性,值得进一步研究。

参考文献

[1] MATANO F, MURAI Y, ADACHI K, et al. Pathophysiology and management of intracranial arterial stenosis around the circle of Willis associated with hyperthyroidism: case reports and literature review [J]. Neurosurg Rev, 2014, 37(2): 347-356.

[2] ELBERS L P, VAN Z B, GERDES V E, et al. Venous thromboembolism in overt hyperthyroidism: a direct association with clinical implications [J]. Neth(下转第 195 页)

响^[14]。因此,对于乳糜标本,建议实验室拒收,并要求临床重采样本送检。

4 结 论

日立 7600-210 检测系统厂商声明的性能参数在本实验室均得到了复现且可以接受,能够满足临床检验的预期用途。对于“ABB”这种严格意义上的非配套检测系统模式及测量结果具有临床意义的项目的性能验证除包含精密度、正确度、可报告范围的验证外,还需要对检测限及抗干扰能力进行建立或验证。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构临床实验室管理办法 [EB/OL]. 2006-02-27[2018-03-02]. <http://www.nhfp.gov.cn/zwgk/jdjd/201304/8d7f782839154d53ab4ff32db9f9257f.shtml>.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Accreditation criteria for quality and competence of medical laboratories; ISO 15189; 2012[S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2012.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of performance for precision and trueness, approved guideline-third edition; EP15-A3 [S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2014.

[4] Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation, approved guideline-second edition; EP17-A2 [S]. Wayne, PA, USA; CLSI, 2014.

[5] 杨有业,张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2008;142-167.

[6] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证[M]. 北京:人民卫生出版社,2009;246-255.

[7] 何翠琴. 国产全自动生化分析仪自建检测系统的临床应用评价[J]. 安徽医学,2010,31(1):67-69.

[8] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的应用说明; CNAS-CL 38 [S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会,2012;1-7.

[9] 万腊根,孔蕴源,罗清,等. 定量检测系统临床可报告范围评价方法的探讨[J]. 现代检验医学杂志,2010,25(5):150-152.

[10] 黄燕华,张秀明,王伟佳,等. 电化学发光免疫法检测降钙素原的空白限检出限和功能灵敏度的评价[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(20):2539-2541.

[11] 韩雪晶,唐红霞,甄利,等. 高敏感方法检测心肌肌钙蛋白的检测限和功能灵敏度的建立及评价[J]. 检验医学,2013,28(2):97-101.

[12] 柯培,韦僊雯,欧财文,等. 化学发光法检测可报告低值结果的选择与评价[J]. 检验医学,2010,25(2):139-141.

[13] 万泽民,张秀娟,李磊,等. 前清蛋白定量检测限和功能灵敏度的评价及临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(14):1908-1910.

[14] 郑治纲,杨可. 脂血经乙醚处理后对生化指标测定结果的影响[J]. 陕西医学检验,2008,22(2):28-29.

(收稿日期:2018-05-24 修回日期:2018-09-16)

(上接第 191 页)

J Med,2014,72(4):242-244.

[3] ROBINSON M V, OBUT T A, MELNIKOVA E V. Parameters of cellular and humoral immunity in experimental hyperthyroidism and its correction[J]. Bull Exp Biol Med,2014,156(4):473-475.

[4] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-371.

[5] 顾文刚,贾娟,南志敏,等. 联合检测甲状腺激素与妊娠期甲亢的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(12):1733-1734.

[6] 马聪. 妊娠期甲亢患者血清甲状腺功能和免疫含量变化的临床价值[J]. 中国医师杂志,2014,16(3):356-357.

[7] 张红卫,周琳,乔丽,等. 不同阶段妊娠期甲状腺功能亢进症患者的甲状腺功能变化[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):1819-1821.

[8] 王爱霞. 妊娠期甲状腺功能亢进患者血清甲状腺功能结果分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(20):3399-3401.

[9] 应爱华,高天舒. 丙硫氧嘧啶与甲硫咪唑对甲状腺功能亢进症肝功能影响情况的对比研究[J]. 中国医药导报,2014,11(4):71-73.

[10] LILLEVANG-JOHANSEN M, PETERSEN I, CHRISTENSEN K, et al. Is previous hyperthyroidism associated with long-term cognitive dysfunction? A twin study[J]. Clin Endocrinol,2013,80(2):290-295.

[11] 宗旦棣,陆琴,倪倩,等. 多囊卵巢综合征与自身免疫性甲状腺炎的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(3):224-226.

[12] 王艳丽,刘萍. 促排卵治疗中卵泡黄素化 PCOS 不孕患者血清甲状腺激素水平变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(27):34-35.

[13] 南海燕,张桂玲,刘涛,等. 丙硫氧嘧啶联合中医辨证治疗甲状腺功能亢进症临床观察[J]. 河北医药,2015,37(9):1358-1360.

[14] 刘丽香,王时南,禹雪,等. 促甲状腺激素、雌二醇、催乳素对不同碘营养水平哺乳期小鼠乳腺细胞钠碘转运体 mR-NA 表达的影响[J]. 中华地方病学杂志,2016,35(11):781-785.

[15] 梁萍,俞镒妃. 丙硫氧嘧啶对甲亢合并妊娠患者甲状腺功能及肝功能的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(2):102-104.

(收稿日期:2018-07-02 修回日期:2018-10-18)