

妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南

中华医学会内分泌学分会

中华医学会围产医学分会

目 录

- | | |
|-------------------|---------------|
| 一、妊娠期甲状腺功能相关指标参考值 | 七、妊娠期甲状腺毒症 |
| 二、临床甲状腺功能减退症 | 八、碘缺乏 |
| 三、亚临床甲状腺功能减退症 | 九、甲状腺结节和甲状腺癌 |
| 四、低甲状腺素血症 | 十、先天性甲状腺功能减退症 |
| 五、甲状腺自身抗体阳性 | 十一、妊娠期甲状腺疾病筛查 |
| 六、产后甲状腺炎 | |

妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南编撰委员会

主编

滕卫平 段涛 宁光 杨慧霞 曾正陪

编撰委员会 (按汉语拼音顺序)

白耀 程桦 范建霞 连小兰 罗小平 刘超 单忠艳 时立新 吴艺捷

审阅委员会 (按汉语拼音顺序)

边旭明	曹玉莲	陈 超	陈璐璐	陈名道	陈 倩	陈 叙	封志纯	高 鑫	高 妍
葛家璞	苟文丽	郭晓蕙	胡娅莉	洪天配	李彩萍	李光伟	李明珠	李小毛	廖二元
刘彩霞	刘志民	马玉燕	母义明	潘长玉	邱明才	施秉银	童南伟	王谢桐	王卫庆
邢小平	严 励	杨祖菁	余加林	张 宁	赵家军	周 祎	朱宝生		

编撰秘书

李静 应豪

本指南中常见英文缩略语释义

缩略语	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
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	产前甲状腺功能筛查的对照研究
DTC	Differentiated thyroid cancer	分化型甲状腺癌
ETA	European Thyroid Association	欧洲甲状腺学会
FT ₄	Free thyroxine	游离甲状腺素
FNA	Fine needle aspiration	细针穿刺细胞学检查
hCG	Human chorionic gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
HG	Hyperemesis gravidarum	妊娠剧吐
IVF	In vitro fertilization	人工辅助生育
IVIG	Intravenous immunoglobulin	静脉注射免疫球蛋白
L-T ₄	Levothyroxine	左旋甲状腺素
MMI	Methimazole	甲巯咪唑
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry	美国临床生化研究院
PPT	Postpartum thyroiditis	产后甲状腺炎
PTU	Propylthiouracil	丙基硫氧嘧啶(6-丙基-2-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
SGH	Syndrome of gestational hyperthyroidism	妊娠甲状腺功能亢进综合征
TBG	Thyroxine binding globulin	甲状腺素结合球蛋白
T1 期	The first trimester	妊娠早期
T2 期	The second trimester	妊娠中期
T3 期	The third trimester	妊娠晚期
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	Thyrotrophin receptor antibody	促甲状腺激素受体抗体
TSH	Thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
TT ₄	Serum total thyroxine	血清总甲状腺素

前 言

妊娠期甲状腺疾病是近十年来内分泌学界和围产医学界研究的热点领域之一。其起因是 20 世纪 80 年代末期荷兰学者 Vulsma 等^[1]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。西班牙学者 Escobar GM 系统地证实了母体甲状腺激素在胎儿脑发育第一期(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^[2]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个学科瞩目的热点。

进入 21 世纪以来,妊娠与甲状腺疾病方面的研究急剧增加,十余个大样本的临床试验陆续发表,内分泌学、围产医学、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《妊娠和产后甲状腺功能异常的处理:内分泌学会临床实践指南》^[3]。美国甲状腺学会(ATA)在 2011 年独立颁布了《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和处理:美国甲状腺学会指南》^[4]。

我国学者积极参与妊娠与甲状腺疾病的研究,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都开展了广泛的研究,获得了我国自己的宝贵资料。

为了满足临床和妇幼保健工作的需要,中华医学会内分泌学分会和中华医学会围产医学分会决定联合编撰中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》。但是,由于国内的研究资料有限,特别是缺乏大样本随机对照试验(RCT)的研究证据,本指南以 ATA 最近颁布的 2011 年《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和处理:美国甲状腺学会指南》为蓝本,遵循“立足国情,循证为本,求实,资源共享”的原则,加入我国学者的研究内容,结合我国临床工作和妇幼保健工作的实际情况编撰本指南。所以本指南推荐的许多观点只是初步认识,需要更多、更有力的循证医学的证据支持。根据国际权威学术组织对指南的更新,我们将不定期修订本指南的内容,使本指南保持其先进性和实用性。

本指南采取问题条款和推荐条款并进的模式。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。本指南推荐的条款根据循证医学的强度分为 5 级(表 1,表 2)。

妊娠期甲状腺功能紊乱诊治流程见图 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	不作推荐或者不作为常规推荐。有证据能够改善健康结局,但是利弊接近均等
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
I	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

表 2 推荐条款

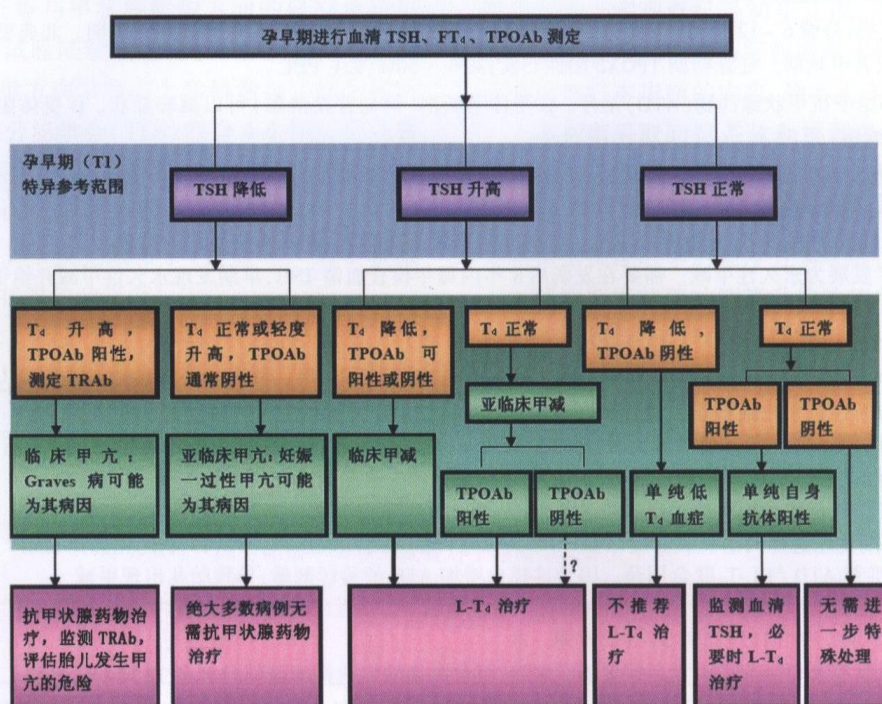
推 荐 内 容	推荐级别
一、妊娠期甲状腺功能相关指标参考值	
1-1 诊断妊娠期甲状腺功能异常,本单位或者本地区需要建立妊娠期(T1、T2、T3)特异的血清甲状腺功能指标参考值	A
1-2 血清甲状腺功能指标参考值制定方法采取美国临床生化研究院(NACB)推荐的方法。参考值范围是 2.5 th ~97.5 th	A
二、临床甲状腺功能减退症(甲减, clinical hypothyroidism)	
2-1 妊娠期临床甲减的诊断标准是:血清 TSH>妊娠期参考值上限(97.5 th),血清 FT ₄ <妊娠期参考值下限(2.5 th)	A
2-2 如果血清 TSH>10 mIU/L,无论 FT ₄ 是否降低,按照临床甲减处理	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、低体重儿、死胎和妊娠高血压等风险,必须给予治疗	A
2-4 血清 TSH 治疗目标是:T1 期 0.1~2.5 mIU/L,T2 期 0.2~3.0 mIU/L,T3 期 0.3~3.0 mIU/L。一旦确定临床甲减,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左旋甲状腺素(L-T ₄)治疗。不给予三碘甲状腺原氨酸(T ₃)或者干甲状腺片治疗	A
2-6 已患临床甲减妇女计划妊娠,需要将血清 TSH 控制到<2.5 mIU/L 水平后怀孕	B
2-7 临床甲减妇女怀孕后 L-T ₄ 替代剂量需要增加大约 25%~30%,根据血清 TSH T ₁ 期 0.1~2.5 mIU/L,T ₂ 期 0.2~3.0 mIU/L,T ₃ 期 0.3~3.0 mIU/L 的治疗目标及时调整剂量	B
2-8 临床甲减妇女妊娠前半期(1~20 周)甲状腺功能的监测频度是每 4 周一次,在妊娠 26~32 周至少应当检测一次血清甲状腺功能指标	B
2-9 临床甲减孕妇产后 L-T ₄ 剂量应降至孕前水平,并需要在产后 6 周复查血清 TSH 水平,调整 L-T ₄ 剂量	B
三、亚临床甲减(subclinical hypothyroidism)	
3-1 妊娠期亚临床甲减的诊断标准是:血清 TSH>妊娠期特异参考值的上限(97.5 th),血清 FT ₄ 在参考值范围之内(2.5 th ~97.5 th)	A
3-2 妊娠期亚临床甲减增加不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的风险。但是由于循证医学的证据不足,对于甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阴性的亚临床甲减妊娠妇女,本指南既不予反对,也不予推荐 L-T ₄ 治疗	I
3-3 对于 TPOAb 阳性的亚临床甲减妊娠妇女,推荐给予 L-T ₄ 治疗	B

(续表)

推 荐 内 容	推荐级别
3-4 妊娠期亚临床甲减的治疗方法、治疗目标和监测频度与临床甲减相同。可以根据 TSH 升高程度,给予不同剂量 L-T ₄ 治疗 四、低甲状腺素血症(hypothyroxinemia)	B
4-1 血清 FT ₄ 水平低于妊娠期特异参考值的第 10 个(P10)或者第 5 个百分位点(P5),血清 TSH 正常(妊娠期特异参考值的 2.5 th ~ 97.5 th),可以诊断为低甲状腺素血症。单纯性低甲状腺素血症是指甲状腺自身抗体阴性的低甲状腺素血症	B
4-2 单纯性低甲状腺素血症增加不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的证据不足,所以不常规推荐 L-T ₄ 治疗	C
五、甲状腺自身抗体阳性(positive thyroid autoantibodies)	
5-1 甲状腺自身抗体阳性的诊断标准是 TPOAb 的滴度超过试剂盒提供的参考值上限。单纯甲状腺自身抗体阳性是指不伴有血清 TSH 升高和 FT ₄ 降低者,也称为甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性	A
5-2 甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性妇女妊娠期间需要定期监测血清 TSH。妊娠前半期,血清 TSH 应该每 4~6 周检测一次,在妊娠 26~32 周至少检测一次。如果发现 TSH 超过了妊娠特异性参考值范围,应该给予 L-T ₄ 治疗	B
5-3 甲状腺自身抗体阳性增加流产、早产等妊娠并发症的风险,但是干预治疗的随机对照试验(RCT)研究甚少,所以不推荐也不反对给予干预治疗	I
六、产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis, PPT)	
6-1 PPT 在产后 1 年内发病,持续 6~12 个月。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。妊娠初期 TPOAb 阳性妇女,30%~50% 发生 PPT	A
6-2 PPT 甲状腺毒症期不给予抗甲状腺药物(ATD)治疗。β 受体阻断剂(例如普萘洛尔)可以减轻症状。β 受体阻断剂尽量使用最小剂量,疗程尽量缩短	B
6-3 甲状腺毒症期之后,每 1~2 个月复查一次血清 TSH,目的是及时发现甲减期	B
6-4 甲减期给予 L-T ₄ 治疗,每 4~8 周复查一次血清 TSH	B
6-5 甲减期持续治疗 6~12 个月后,L-T ₄ 开始逐渐减量。如果此时患者正在哺乳,暂不减少 L-T ₄ 的剂量	C
6-6 20% 以上的 PPT 患者发展为永久性甲减。需要在发病后 8 年内每年检查血清 TSH,早期发现永久性甲减并给予治疗	A
6-7 使用 L-T ₄ 不能预防 TPOAb 阳性的妊娠妇女产后发生 PPT	D
七、妊娠期甲状腺毒症(thyrotoxicosis)	
7-1 T1 期血清 TSH<0.1 mIU/L,提示存在甲状腺毒症可能。应当进一步测定 FT ₄ 、TT ₃ 、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)和 TPOAb,禁忌 ¹³¹ I 碘摄取率和放射性核素扫描检查。禁忌做 ¹³¹ I 碘治疗	A
7-2 血清 TSH<0.1 mIU/L,FT ₄ >妊娠特异参考值上限,排除妊娠甲亢综合征(SGH)后,甲状腺功能亢进(甲亢)诊断可以成立	A
7-3 SGH 与胎盘分泌过量的 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	A
7-4 已患甲亢的妇女最好在甲状腺功能恢复正常后考虑怀孕。 ¹³¹ I 碘治疗的甲亢患者至少需要 6 个月怀孕	A
7-5 控制妊娠期甲亢,T1 期优先选择丙基硫氧嘧啶(PTU),甲巯咪唑(MMI)为二线选择。T2、T3 期优先选择 MMI	I
7-6 控制妊娠期甲亢,不推荐 ATD 与 L-T ₄ 联合用药。因为这样会增加 ATD 的治疗剂量,导致胎儿出现甲减	D
7-7 妊娠期间监测甲亢的控制指标首选血清 FT ₄ 。控制的目标是使血清 FT ₄ 接近或者轻度高于参考值的上限	B
7-8 应用 ATD 治疗的妇女,FT ₄ 和 TSH 应当每 2~6 周监测一次	B
7-9 妊娠期间原则上不采取手术疗法治疗甲亢。如果确实需要,甲状腺切除术选择的最佳时机是 T2 期的后半期	A
7-10 如果患 Graves 病甲亢,或者既往有 Graves 病的病史,应当在妊娠 20~24 周测定血清 TRAb。此时的 TRAb 滴度对评估妊娠结局有帮助	B
7-11 对存在高滴度 TRAb 的孕妇,需要从 T2 期开始监测胎儿心率,超声检查胎儿的甲状腺体积。对于具有甲亢高危因素的新生儿,应密切监测其甲状腺功能	I
7-12 哺乳期抗甲状腺药物应当首选 MMI,20~30 mg/d 剂量是安全的,PTU 作为二线药物,ATD 应当在哺乳后服用	A
八、碘缺乏(iodine deficiency)	
8-1 根据世界卫生组织(WHO)的最新推荐标准,拟妊娠、妊娠期和哺乳期妇女每天要保证至少 250 μg 的碘摄入量	A
8-2 为保证上述的碘摄入量,除了正常的饮食之外,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)。食物形式的补碘(例如海产品)都不能达到这个剂量要求	B
8-3 妊娠期间要避免使用含碘药物和诊断试剂。每天摄碘大于 500~1 100 μg 有导致胎儿甲减的危险	C
九、甲状腺结节和甲状腺癌(thyroid nodules and thyroid carcinoma)	
9-1 妊娠期间可以做甲状腺细针穿刺检查(FNA)。如果考虑甲状腺结节良性的可能性大,FNA 可以推延至产后进行	A
9-2 妊娠期间禁忌甲状腺核素扫描和治疗	A
9-3 因为妊娠期分化型甲状腺癌(DTC)的预后和未妊娠者相似,因此妊娠期 DTC 的手术可推迟至产后施行	B
9-4 对暂不手术的 DTC,每 3 个月复查甲状腺 B 超,监测肿瘤的增长速度。可以给予 L-T ₄ 抑制治疗,治疗目标是控制血清 TSH 在 0.1~1.5 mIU/L	I
9-5 如果 DTC 肿瘤在妊娠前半期持续增大,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 T2 期。此时手术对母亲和胎儿风险减少	B
9-7 FNA 诊断为可疑甲状腺恶性肿瘤,如果没有肿瘤迅速增长或者淋巴结转移,不需要给予 L-T ₄ 治疗	B
9-8 DTC 患者怀孕后要维持既定的 TSH 抑制目标。定期监测血清 TSH,每 4 周一次,直至妊娠 20 周	B
9-9 DTC 患者妊娠前行放射碘治疗对妊娠结局和后代都没有危险。妊娠时机应当选择在放射碘治疗 6 个月以后,此时 L-T ₄ 的替代剂量已经稳定	B
十、先天性甲状腺功能减退症(congenital hypothyroidism, CH)	

(续表)

	推 荐 内 容	推荐级别
10-1	新生儿先天性甲减筛查应当在出生后 48 h ~ 7 d 进行,如果在 4 d 内进行更好。足跟血 TSH(滤纸干血斑标本)切点值是 10 ~ 20 mIU/L	A
10-2	筛查阳性者立即复查血清 TSH、TT ₄ 。诊断标准由各实验室根据本实验室的参考值确定。血清 TSH>9 mIU/L, FT ₄ <0.6 ng/dl (7.7 pmol/L) 作为 CH 的诊断标准可以参考。尚需结合 CH 病因检查的结果	A
10-3	CH 的治疗应当在出生后 2 个月之内开始,越早预后越好。治疗目标是维持血清 TSH<5 mIU/L, TT ₄ 、FT ₄ 维持在参考值的 50% 上限水平	A
十一、妊娠期甲状腺疾病筛查		
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、亚临床甲减漏诊	A
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 和 TPOAb。筛查时机选择在妊娠 8 周以前。本指南支持在怀孕前开展甲状腺功能指标筛查	B



注:其中临床与亚临床甲状腺毒症的鉴别诊断主要是依据临床表现、甲状腺超声检查、甲状腺激素升高水平、TSH 受体抗体 (TRAb) 和甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb),以确诊是否为 Graves 病或妊娠一过性甲状腺毒症。而当血 TSH 升高时,临床与亚临床甲减的鉴别主要依靠血甲状腺激素水平降低的程度

图 1 妊娠期甲状腺功能紊乱诊治流程图

一、妊娠期甲状腺功能相关指标参考值

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,一直持续到分娩。一般较基础值增加 2 ~ 3 倍。TBG 增加必然带来 TT₄ 浓度增加,所以 TT₄ 这一指标在妊娠期不能反映循环甲状腺激素的确切水平;(2) 妊娠初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 TSH 相似,具有刺激甲状腺作用。增多的甲状腺激素部分抑制 TSH 分泌,使血清 TSH 水平降低 20% ~ 30%^[5]。使 TSH 水平下限较非妊娠妇女平均降低 0.4 mIU/L,20% 孕妇可以降至 0.1 mIU/L 以下^[6]。一般 hCG 每增高 10 000 IU/L, TSH 降低 0.1 mIU/L。血清 hCG 水平增加, TSH 水平降低发生在妊娠 8 ~ 14 周,妊娠

10 ~ 12 周是下降的最低点。(3) 妊娠 T1 期血清 FT₄ 水平较非妊娠时升高 10% ~ 15%。(4) 因为母体对胎儿的免疫耐受作用,甲状腺自身抗体在妊娠后滴度逐渐下降,妊娠 20 ~ 30 周下降至最低滴度,降低幅度为 50% 左右。分娩后,甲状腺抗体滴度回升,产后 6 个月恢复到妊娠前水平。

问题 2: 什么是妊娠期特异的血清甲状腺指标参考值?

上述妊娠期甲状腺激素代谢改变势必带来血清甲状腺指标参考值的变化,所以需要建立妊娠期特异的血清甲状腺指标参考范围 (简称妊娠期参考值)。妊娠期参考值分为两类,一类是本医院或者地区建立的妊娠期参考值,另一类是指南推荐的参考值。例如,2011 年 ATA 指南首次提出妊娠三期特异的 TSH 参考值,即 T1 期 0.1 ~ 2.5 mIU/L、T2 期 0.2 ~ 3.0 mIU/L、T3 期 0.3 ~ 3.0 mIU/L。本指南推荐国内 3 个单位建立的 4 个参考值 (表 3),可以本单位采用的试剂选用。

影响正常人群 TSH 测定值的因素包括所在地区的碘营养

表 3 中国妊娠妇女血清 TSH、FT₄ 参考值(2.5th ~ 97.5th)

试剂公司	TSH (mIU/L)			FT ₄ (pmol/L)			方 法
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	
DPC ^[7]	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 *	0.03-3.60	0.27-3.80	0.28-5.07	11.49-18.84	9.74-17.15	9.63-18.33	化学发光免疫分析法
Roche *	0.05-5.17	0.39-5.22	0.60-6.84	12.91-22.35	9.81-17.26	9.12-15.71	电化学免疫分析测定法
Bayer ^[8]	0.03-4.51	0.05-4.50	0.47-4.54	11.80-21.00	10.6-17.60	9.20-16.70	化学发光免疫分析法

注: *: 数据由上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院范建霞课题组提供

状态和检测试剂。本指南列举中国医科大学附属第一医院(沈阳)、天津医科大学总医院和上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院制定的 4 组妊娠妇女血清 TSH 参考范围。T1 期 TSH 参考值上限(97.5th) 分别为 3.93 mIU/L (DPC 试剂)、3.60 mIU/L (Abbott 试剂)、5.17 mIU/L (Roche 试剂)、4.51 mIU/L (Bayer 试剂, 表 3)。鉴于各个地区和医院建立的参考值上限差别很大, 显著高于 ATA 指南推荐的 2.5 mIU/L 的上限。所以本指南建议各个地区和医院建立自己的妊娠妇女 TSH 参考值。

问题 3: 如何建立妊娠期特异的血清甲状腺指标参考值?

妊娠期参考值来自下述条件的正常人群。依据美国临床生化研究院 (NACB) 的标准: (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 (免疫化学发光等敏感测定方法); (3) 排除有甲状腺疾病个人史和家族史者; (4) 排除可见或者可以触及的甲状腺肿; (5) 排除服用药物者 (雌激素类除外)^[9]。妊娠期 TSH 和 FT₄ 参考值具有孕龄特异性。ATA 推荐的是妊娠三期特异的参考值, 即 T1 期妊娠 1~12 周 (妊娠早期), T2 期妊娠 13~27 周 (妊娠中期), T3 期妊娠 28~40 周 (妊娠晚期)。建立妊娠期 TSH 和 FT₄ 参考值可以选择 95% 可信区间, 即 2.5th 为下限和 97.5th 为上限。

推荐 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妊娠期 (T1、T2、T3) 特异的血清甲状腺功能指标参考值 (推荐级别 A)。

推荐 1-2: 参考值制定方法采取 NACB 推荐的方法。参考值范围是 2.5th ~ 97.5th (推荐级别 A)。

二、临床甲状腺功能减退症 (甲减)

问题 4: 妊娠期临床甲减的诊断标准

妊娠期临床甲减诊断标准是: TSH > 妊娠期参考值上限, 且 FT₄ < 妊娠期参考值下限。2011 年版 ATA 指南还提出 T1 期妊娠妇女如 TSH > 10 mIU/L, 无论有无 FT₄ 降低, 都可以诊断为临床甲减。但是关于 TSH > 10 mIU/L 这一标准, 学术界尚未取得一致意见。

推荐 2-1: 妊娠期临床甲减的诊断标准是: 血清 TSH > 妊娠期参考值的上限 (97.5th), 血清 FT₄ < 妊娠期参考值下限 (2.5th) (推荐级别 A)。

推荐 2-2: 如果血清 TSH > 10 mIU/L, 无论 FT₄ 是否降低, 按照临床甲减处理 (推荐级别 B)。

问题 5: 妊娠期临床甲减对妊娠结局有哪些危害?

美国妊娠期临床甲减的患病率是 0.3% ~ 0.5%; 国内报告的患病率是 1.0%^[10]。国外多数研究表明, 妊娠期临床甲减会增加妊娠不良结局的风险, 对胎儿神经智力发育也可能有不良影响^[11]。妊娠不良结局包括早产、低体重儿和流产等。

Abalovich 等研究表明, 妊娠期临床甲减发生流产的风险增加 60%; Leung 等报道其发生妊娠期高血压的风险增加 22%; Allen 等则发现临床甲减孕妇发生死胎的风险升高。引起临床甲减的最常见原因是自身免疫甲状腺炎, 约占 80%。其他原因包括甲状腺手术和¹³¹碘治疗等。

问题 6: 妊娠期临床甲减对胎儿发育有哪些危害?

我国陶芳标等^[12]报告: 未经治疗临床甲减孕妇的胎儿死亡、流产、循环系统畸形和低体重儿的发生率显著增加 (OR 值分别为 44.24、13.45、10.44、9.05)。当妊娠期临床甲减接受有效治疗后, 目前没有证据表明会发生妊娠不良结局和危害胎儿智力发育。

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、低体重儿、死胎和妊娠高血压等风险, 必须给予治疗 (推荐级别 A)。

问题 7: 妊娠期临床甲减治疗的目标是什么?

ATA 提出, 左旋甲状腺素 (L-T₄) 治疗妊娠期临床甲减时 TSH 目标是: T1 期 0.1 ~ 2.5 mIU/L, T2 期 0.2 ~ 3.0 mIU/L, T3 期 0.3 ~ 3.0 mIU/L。

问题 8: 妊娠期临床甲减治疗药物和剂量

妊娠期临床甲减首选 L-T₄ 治疗。不建议使用三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 和干甲状腺片治疗。非妊娠临床甲减的完全替代剂量是 1.6 ~ 1.8 μg · kg⁻¹ · d⁻¹, 妊娠临床甲减的完全替代剂量可以达到 2.0 ~ 2.4 μg · kg⁻¹ · d⁻¹。L-T₄ 起始剂量 50 ~ 100 μg/d, 根据患者的耐受程度增加剂量, 尽快达标。合并心脏疾病者需要缓慢增加剂量。对于严重临床甲减的患者, 在开始治疗的数天内给予两倍替代剂量, 使甲状腺外的 T₄ 池尽快恢复正常。

推荐 2-4: 妊娠期临床甲减的血清 TSH 治疗目标是: T1 期 0.1 ~ 2.5 mIU/L, T2 期 0.2 ~ 3.0 mIU/L, T3 期 0.3 ~ 3.0 mIU/L。一旦确定临床甲减, 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 L-T₄ 治疗。不给予 T₃ 或者干甲状腺片治疗 (推荐级别 A)。

问题 9: 临床甲减的妇女在什么条件下可以怀孕?

临床甲减妇女计划怀孕, 需要通过 L-T₄ 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 mIU/L^[3], 更理想的目标是达到 TSH 0.1 ~ 1.5 mIU/L^[4]。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 mIU/L 时, 仅有 17% 孕妇在妊娠期间需要增加 L-T₄ 的剂量^[13]。

推荐 2-6: 已患临床甲减妇女计划妊娠, 需要将血清 TSH 控制在 < 2.5 mIU/L 水平后怀孕 (推荐级别 B)。

问题 10: 甲减合并妊娠为什么需要增加 L-T₄ 的补充剂量?

妊娠期母体和胎儿对甲状腺激素的需求增加。健康的孕妇通过下丘脑-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^[4]。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,持续保持至分娩^[14]。所以,正在治疗中的甲减妇女,妊娠后 L-T₄ 的剂量需要增加,大约增加 30%~50%。由于甲状腺切除和¹³¹碘消融术引起的临床甲减可能需要更大剂量^[15]。

问题 11: 临床甲减合并妊娠后如何尽快增加 L-T₄ 的剂量?

美国波士顿的一项 RCT 研究提示,对于正在接受 L-T₄ 治疗的临床甲减患者,一旦发现怀孕,立即增加 L-T₄ 的剂量。最简单的方法是每周立即额外增加 2 d 的剂量(即较妊娠前增加 29%)^[15]。这种方法能够尽快有效地防止 T1 期发生低甲状腺素血症。

推荐 2-7: 临床甲减妇女怀孕后 L-T₄ 替代剂量需要增加大约 25%~30%。根据上述的血清 TSH 治疗目标及时调整剂量(推荐级别 B)。

问题 12: 妊娠期临床甲减的监测频度

临床甲减患者怀孕后,在妊娠前半期应当每 4 周监测一次包括血清 TSH 在内的甲状腺功能,根据控制目标,调整 L-T₄ 剂量。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^[16]。在妊娠 26~32 周应当检测一次血清甲状腺功能指标。

推荐 2-8: 临床甲减孕妇妊娠前半期(1~20 周)甲状腺功能的监测频度是每 4 周一次。在妊娠 26~32 周应当检测一次血清甲状腺功能指标(推荐级别 B)。

问题 13: 妊娠期临床甲减产后 L-T₄ 剂量如何调整?

妊娠期临床甲减对甲状腺激素需求量增加是妊娠本身的原因所致。所以,产后 L-T₄ 剂量应当相应减少,并于产后 6 周复查母体血清 TSH 水平。

推荐 2-9: 临床甲减孕妇产后 L-T₄ 剂量应降至孕前水平,并需要在产后 6 周复查血清 TSH 水平,调整 L-T₄ 剂量(推荐级别 B)。

三、亚临床甲状腺功能减退症**问题 14: 如何诊断妊娠期亚临床甲减?**

妊娠期亚临床甲减(subclinical hypothyroidism, SCH)是指孕妇血清 TSH 水平高于妊娠期特异的参考值上限,而 FT₄ 水平在妊娠期特异的参考值范围内。

推荐 3-1: 妊娠期亚临床甲减的诊断标准是:血清 TSH>妊娠期特异参考值的上限(97.5th),血清 FT₄ 在参考值范围之内(2.5th~97.5th)(推荐级别 A)。

问题 15: 亚临床甲减对妊娠结局有哪些危害?

妊娠期亚临床甲减增加不良妊娠结局发生的危险。Casey 回顾性研究报告,未经治疗的亚临床甲减孕妇的不良妊娠结局风险升高 2~3 倍。Benhadi 等^[17]进行的病例对照研究分析了 2 497 名荷兰孕妇的流产原因,发现高 TSH 水平增加了流产的风险。Negro 等^[18]进行的 RCT 研究筛查了妊娠早期孕妇 4 000 名,对 TPOAb 阳性和 TSH>2.5 mIU/L 的孕妇给予 L-T₄ 干预,结果证实 L-T₄ 干预可以降低发生不良妊娠结局的风险。Cleary-Goldman 等^[19]对 10 990 名孕妇进行研究,发现 TPOAb 阴性,

TSH 2.5~5.0 mIU/L 之间的孕妇与 TSH<2.5 mIU/L 的孕妇相比,前者流产的发生风险显著增高。Ashoor 等最近报告,由于流产或死胎而终止妊娠的 202 名孕妇于妊娠第 11~13 周时与 4 318 名正常孕妇进行比较,血清 TSH 水平高于 97.5 百分位点的比例显著增高,FT₄ 水平低于 2.5 百分位点的比例也显著增高。但是,Manisto 等^[20]分析了 5 805 名孕妇妊娠 12 周时甲状腺功能检测结果,发现对围产期死亡率没有影响。最近一项 meta 分析显示,31 项类似研究中 28 项研究支持亚临床甲减可增加不良妊娠结局发生的风险^[21]。

问题 16: 亚临床甲减对胎儿神经智力发育有哪些危害?

妊娠期亚临床甲减对胎儿神经智力发育的影响尚不明确。一项大规模的病例对照研究结果表明,与甲状腺功能正常的孕妇相比,未经治疗的亚临床甲减孕妇后代智商评分降低 7 分,7 岁到 9 岁儿童的运动、语言和注意力发育迟缓^[11]。中国医科大学课题组的一项回顾性研究获得了相同的结论,筛查来自 1 268 例 16~20 周孕妇的血清,获得单纯亚临床甲减(FT₄、TPOAb 正常)18 例、正常孕妇 140 例,对她们后代在出生后 25~30 个月时进行随访,MDI 和 PDI 较正常对照组分别减低 9.98 和 9.23 分,差异有统计学意义^[22]。薛海波等^[23]分析妊娠妇女 TSH 升高的程度与儿童智力发育的关系发现:TSH≥3.93 mIU/L 孕妇后代的 MDI、PDI 显著降低,而 2.5 mIU/L<TSH<3.93 mIU/L 孕妇后代的上述评分与正常对照组没有显著差别,提示孕妇 TSH 升高的程度与其后代智力发育损伤相关,他们提出孕妇 TSH 异常的切点值应当为妊娠特异参考范围的上限(3.93 mIU/L),而不应当是 2.5 mIU/L。最近发表的 CATS 研究结果显示,对 390 例亚临床甲减或者低 T₄ 血症妊娠妇女,在平均 12 周 3 天时启动 L-T₄(150 μg/d)干预,测定她们出生后代 3 岁时的智商,与未干预组(n=404)比较没有显著差别^[24]。阴性结果可能与 2 个原因有关:(1)妊娠 12 周启动干预时间过晚;(2)孕妇亚临床甲减程度较轻, TSH 中位数平均 3.8 mIU/L(对照组为 3.2 mIU/L)。

问题 17: 妊娠期亚临床甲减应该治疗吗?

妊娠期亚临床甲减伴 TPOAb 阳性者应当接受 L-T₄ 治疗。一项 RCT 研究表明对于 63 例妊娠 9 周亚临床甲减伴 TPOAb 阳性妇女给予 L-T₄ 干预,会减少不良妊娠结局^[25]。另一项 RCT 研究表明对于 36 名甲状腺功能正常(定义 TSH<4.2 mIU/L)伴 TPOAb 阳性的孕妇,在妊娠 T1 期给予 L-T₄ 干预,早产和流产减少。但是对亚临床甲减 TPOAb 阴性者可以不予治疗^[26]。

亚临床甲减的治疗药物、治疗目标和监测频度与临床甲减相同。L-T₄ 的起始剂量可以根据 TSH 升高程度选择。TSH>妊娠期特异参考值上限, L-T₄ 的起始剂量 50 μg/d; TSH>8.0 mIU/L, L-T₄ 的起始剂量 75 μg/d; TSH>10 mIU/L, L-T₄ 的起始剂量 100 μg/d。根据 TSH 的治疗目标调整 L-T₄ 的剂量。

推荐 3-2: 妊娠期妇女亚临床甲减增加不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的风险。但是由于循证医学的证据不足,对于 TPOAb 阴性的亚临床甲减妊娠妇女,本指南既不予反对,也不予推荐 L-T₄ 治疗(推荐级别 I)。

推荐 3-3: 对于 TPOAb 阳性的亚临床甲减妊娠妇女,推荐给予 L-T₄ 治疗(推荐级别 B)。

推荐 3-4: 妊娠期亚临床甲减的治疗方法、治疗目标和监测

表 4 中国妊娠妇女 FT₄ 参考值的 5th 和 10th 切点值 (pmol/L)

试剂公司	T1		T2		T3		方 法
	5 th	10 th	5 th	10 th	5 th	10 th	
DPC ^[7]	13.46	14.30	11.66	12.21	10.40	11.10	化学发光免疫分析法
Abbott *	12.95	13.18	10.44	11.03	10.38	10.92	化学发光免疫分析法
Roche *	13.72	14.07	10.25	10.54	9.57	9.99	电化学发光免疫分析法
Bayer ^[8]	12.10	12.70	10.80	11.70	9.60	10.30	化学发光免疫分析法

注: *: 数据由上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院范建霞课题组提供

频度与临床甲减相同。可以根据 TSH 升高程度, 给予不同剂量 L-T₄ 治疗 (推荐级别 B)。

四、低甲状腺素血症

问题 18: 如何诊断妊娠期低甲状腺素血症?

低甲状腺素血症 (hypothyroxinemia) 是指孕妇血清 TSH 水平正常, 而 FT₄ 水平低于参考值范围的第 5 或者第 10 个百分位点。本指南推荐国内 3 所医院建立的 4 组妊娠妇女的血清 FT₄ 参考值的第 5 或者第 10 个百分位点的切点值 (表 4)。

推荐 4-1: 血清 FT₄ 水平低于妊娠期特异参考值的第 10 个 (P10) 或者第 5 个百分位点 (P5), 血清 TSH 正常 (妊娠期特异参考值的 2.5th ~ 97.5th), 可以诊断为低甲状腺素血症。单纯性低甲状腺素血症 (isolated hypothyroidism) 是指甲状腺自身抗体阴性的低甲状腺素血症 (推荐级别 B)。

问题 19: 妊娠期单纯性低甲状腺素血症有什么不良影响?

关于单纯性低甲状腺素血症对胎儿发育不良影响尚不清楚。Pop 等^[27]曾报道, FT₄ 水平处于第 10 个百分位点以下的孕妇后代的智力评分减低。这些孕妇的 TSH 水平通常是正常的。李元宾等^[22]发现单纯性低甲状腺素血症 (TSH 正常、TPOAb 阴性) 的孕妇, 其后代智商减低。荷兰 Generation R study 是一项非随机前瞻性研究, 他们发现单纯性低甲状腺素血症 (血清 FT₄ 低于第 5 或者第 10 个百分位点) 对孕妇后代 (3 岁) 交流能力产生不良影响, 其风险升高 1.5 ~ 2 倍^[28]。

问题 20: 妊娠期单纯性低甲状腺素血症应该接受治疗吗?

目前为止, 还没有单纯性低甲状腺素血症 RCT 的报告。所以对妊娠期单纯性低甲状腺素血症治疗尚缺乏循证医学的证据。

推荐 4-2: 单纯性低甲状腺素血症增加不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的证据不足, 所以不常规推荐 L-T₄ 治疗 (推荐级别 C)。

五、甲状腺自身抗体阳性

问题 21: 单纯甲状腺自身抗体阳性孕妇甲状腺功能可能出现哪些损害?

Glinioer 等进行的一项前瞻性研究, 对 87 例甲状腺功能正常、TPOAb 阳性的妇女孕前及妊娠早期进行评估, 发现有近 20% 妇女在妊娠时 TSH > 4 mIU/L; Negro 等^[29]进行的 RCT 研究证实, 在甲状腺功能正常而甲状腺自身抗体阳性妇女中, TSH 水平随着妊娠进展而逐渐增高, 在妊娠第 12 周平均增高 1.7 ~ 3.5 mIU/L, 仅有 19% 妇女在分娩时 TSH 水平正常。这些研究证实: 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可以出现亚临床甲减或者临床甲减。总体来说, 抗体阳性患者在妊娠前 3 个月, 残留的甲状腺功能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

代偿可出现亚临床甲减或者临床甲减。

问题 22: 对甲状腺自身抗体阳性 (甲状腺功能正常) 孕妇如何治疗和监测?

应对甲状腺功能正常但甲状腺抗体阳性的孕妇进行监测, 每 4 ~ 6 周检查一次。如果发现 TSH 升高幅度超过了正常范围, 应该及时给予治疗^[14]。由于在妊娠期对甲状腺激素的需求逐渐增高, 所以在妊娠中期需要连续监测。在妊娠 26 ~ 32 周应至少检测一次。

推荐 5-1: 甲状腺自身抗体阳性的诊断标准是 TPOAb 的滴度超过试剂盒提供的参考值上限。单纯甲状腺自身抗体阳性不伴有血清 TSH 升高和 FT₄ 降低, 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: 甲状腺功能正常的甲状腺自身抗体阳性妇女妊娠期间需要定期监测血清 TSH。妊娠前半期, 血清 TSH 应该每 4 ~ 6 周检测一次, 在妊娠 26 ~ 32 周应至少检测一次。如果发现 TSH 超过了妊娠特异的参考值范围, 应该给予 L-T₄ 治疗 (推荐级别 B)。

问题 23: 甲状腺自身抗体阳性与流产之间有联系吗?

Stagnaro-Green 研究组首次指出了流产和甲状腺自身抗体之间的关系。甲状腺自身抗体阳性的患者流产风险增加 1 倍 (17% 对 8.4%, $P=0.011$)^[30]。Glinioer 研究组报道 TPOAb 阳性者流产风险增加 3 倍 (13.3% 对 3.3%, $P<0.001$)^[31]。Sezer 研究组在一项前瞻性研究中发现甲状腺自身抗体阳性妇女的流产率没有增加 (28.6% 对 20%)。然而, 他们发现与足月妊娠妇女相比, 有较高滴度 TgAb 的孕妇易发生流产。8 项病例对照研究和 10 项随访研究的 meta 分析获得了甲状腺自身抗体和自然流产之间的关系 ($OR 2.30$, 95% $CI 1.8 \sim 2.95$)^[32]。英国伦敦女王玛丽大学对甲状腺自身抗体与流产关系的 31 项研究进行了系统回顾和 meta 分析, 其中 19 项是队列研究, 12 项是病例对照研究, 涉及研究对象 12 126 例。28 项研究证实甲状腺抗体与流产显著相关。抗体阳性组的流产发生率升高 3 倍, OR 值 3.90; 补充 L-T₄ 组流产的发生率减少 52%^[21]。

问题 24: 甲状腺自身抗体阳性与反复性自然流产之间有联系吗?

反复性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指自然流产连续发生 3 次或以上者。Irvani 研究组的病例对照研究发现 RSA 患者的甲状腺自身抗体阳性率显著增高 ($OR 2.24$, 95% $CI 1.5 \sim 3.3$)。Kutteh 发现, 与 200 名健康对照者比较, 700 名甲状腺自身抗体阳性妇女 RSA 的发生率增高 (22.5% 对 14.5%, $P=0.01$)。Pratt 研究组报道 RSA 的甲状腺自身抗体阳性妇女, 下一次妊娠的流产风险升高; 但是 Esplin 研究组发现 RSA 妇女和健康对照者之间甲状腺自身抗体阳性

率没有差别^[33-37]。

问题 25: 甲状腺自身抗体对人工辅助生殖的影响

一些研究报告,甲状腺自身抗体阳性妇女接受辅助生殖技术治疗,其流产的风险显著增加^[38];另一些研究没有得出相关性^[39]。对于 4 项研究的 meta 分析显示,甲状腺自身抗体阳性时流产风险增高($RR\ 1.99, 95\%\ CI\ 1.42 \sim 2.79$)^[40]。

问题 26: 甲状腺自身抗体与早产之间的联系

早产是指妊娠 28~37 周之间出生者。Glinoeer 等^[31]的前瞻研究中发现甲状腺自身抗体阳性妇女的早产率明显升高(16%对 8%, $P<0.005$);Ghafoor 等对 1 500 名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%对 8.0%, $P<0.01$);Iijima 等^[41]未发现甲状腺自身抗体阳性妇女的早产风险升高(3%对 3.1%);Haddow 等^[42]报告妊娠早期甲状腺抗体阳性妇女的胎膜早破明显增加,而早产的发生率没有增加。孕 32 周前发生的早产和甲状腺自身抗体阳性之间有联系[$OR\ 1.73(1.00 \sim 2.97)$]。英国伦敦女王玛丽大学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,结果提示抗体阳性组早产发生率升高 2 倍($OR\ 2.07$), $L-T_4$ 治疗可以使早产发生危险减少 69%^[21]。

问题 27: $L-T_4$ 干预甲状腺自身抗体对早产有治疗效果吗?

目前仅有一项来自 Negro 等^[29]的前瞻性干预试验,与甲状腺功能正常 TPOAb 阴性妇女相比,甲状腺功能正常 TPOAb 阳性妇女早产风险增加(22.4%对 8.2%, $P<0.01$)。经 $L-T_4$ 干预后,早产发生率明显低于非干预组(7%对 22.4%, $P<0.05$)。

推荐 5-3: 甲状腺自身抗体阳性增加流产、早产等妊娠并发症的风险,但是干预治疗的 RCT 研究甚少,不推荐也不反对给予干预治疗(推荐级别 I)。

六、产后甲状腺炎

问题 28: 产后甲状腺炎(PPT)的诊断

PPT 是自身免疫甲状腺炎的一个类型。一般在产后发病,整个病程持续 6~12 个月。典型病例临床经历三期,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。实验室检查 TPOAb 或(和) TgAb 阳性。 TT_4 、 FT_4 先升高后降低,¹³¹ 碘摄取率先降低后升高。PPT 甲状腺毒症期需要与产后发生的 Graves 病鉴别。PPT 的甲状腺毒症是由于甲状腺组织破坏,甲状腺激素漏出所致,而 Graves 病甲状腺毒症是由于甲状腺功能亢进(甲亢)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。

推荐 6-1: PPT 在产后 1 年内发病,持续 6~12 个月。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。妊娠初期 TPOAb 阳性妇女,30%~50% 发生 PPT(推荐级别 A)。

问题 29: 产后甲状腺炎的患病率

PPT 的患病率 8.1%(1.1%~16.7%)^[43]。患有其他免疫性疾病的妇女会增加患 PPT 的风险。1 型糖尿病发生 PPT 为 25%,慢性病毒性肝炎为 25%,系统性红斑狼疮为 14%。44% PPT 有 Graves 病病史^[44]。70% PPT 于第二次分娩后再患 PPT。

正在用 $L-T_4$ 治疗桥本甲状腺炎的妇女甲状腺若未完全萎缩,一旦怀孕,会增加患 PPT 的风险^[45]。

问题 30: 产后甲状腺炎与产后抑郁症之间的联系

很多研究评估了 PPT 与产后抑郁症的关系,得出结论不同。2 个研究报告: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^[46,47]。另一项研究则报告两者无相关性^[48]。一项前瞻性临床试验采用 $L-T_4$ 与安慰剂治疗 TPOAb 阳性的产后抑郁症,结果显示没有差异^[49]。

问题 31: 产后甲状腺炎的甲状腺毒症期如何治疗?

产后甲状腺炎甲状腺毒症期的症状往往比较温和,不主张给予抗甲状腺药物(ATD)治疗^[50]。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,需要用药数月。

推荐 6-2: 甲状腺毒症期不给予 ATD 治疗。 β 受体阻断剂(例如普萘洛尔)可以减轻症状。 β 受体阻断剂尽量使用最小剂量,疗程尽量缩短(推荐级别 B)。

问题 32: 产后甲状腺炎的甲减期如何治疗?

产后甲状腺炎甲减期症状严重者可给予 $L-T_4$ 治疗。随访频度:每 4~8 周一次。在治疗 6~12 个月后,可以尝试逐渐减小剂量。对于有再次妊娠意向、已妊娠或在哺乳期的妇女不应减小 $L-T_4$ 的治疗剂量。

推荐 6-3: 甲状腺毒症期之后,每 1~2 个月复查一次血清 TSH,目的是及时发现甲减期(推荐级别 B)。

推荐 6-4: 甲减期给予 $L-T_4$ 治疗,每 4~8 周复查一次血清 TSH(推荐级别 B)。

推荐 6-5: 甲减期持续治疗 6~12 个月后, $L-T_4$ 开始逐渐减量。如果此时患者正在哺乳,暂不减少 $L-T_4$ 的剂量(推荐级别 C)。

问题 33: 如何估计产后甲状腺炎的预后?

一年之内 10%~20% 甲状腺功能已经恢复正常的妇女发展为永久性甲减^[51,52]。在 5~8 年期间,约有 50% 的妇女发展为永久性甲减^[53]。发生永久性甲减的危险因素包括:甲减程度,TPOAb 滴度,产妇年龄及流产史等。所以 PPT 患者在发病后 8 年内,应当每年复查 TSH,尽早发现甲减,尽早治疗。

推荐 6-6: 20% 以上 PPT 患者发展为永久性甲减。需要在发病后 8 年内每年检查血清 TSH,早期发现永久性甲减并给予治疗(推荐级别 A)。

推荐 6-7: 使用 $L-T_4$ 不能预防 TPOAb 阳性孕妇产后发生 PPT(推荐级别 D)。

七、妊娠期甲状腺毒症

问题 34: 妊娠期甲状腺毒症的病因

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;妊娠甲亢综合征(syndrome of gestational hyperthyroidism,SGH)也称为一过性甲亢(transient hyperthyroidism),占 10%;甲状腺高功能腺瘤、结节性甲状腺肿、葡萄胎等仅占 5%^[54,55]。

推荐 7-1: T1 期血清 TSH $<0.1\ mIU/L$,提示存在甲状腺毒症的可能。应当进一步测定 FT_4 、 TT_3 、TRAb 和 TPOAb。但是

禁忌^[31]碘摄取率和放射性核素扫描检查。禁忌做¹³¹碘治疗(推荐级别 A)。

问题 35: 妊娠甲亢综合征(SGH)的诊断

SGH 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^[55]。临床特点是 8~10 周发病,心悸、焦虑、多汗等高代谢症状,血清 FT₄和 TT₄升高,血清 TSH 降低或者不能测及,甲状腺自身抗体阴性。本病与妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum)相关,30%~60%妊娠剧吐者发生 SGH。Tan 等报告 39 例妊娠甲亢合并妊娠剧吐,妊娠 8~9 周 FT₄升高至 40 pmol/L,妊娠 14~15 周 FT₄恢复正常,妊娠 19 周 TSH 仍处于被抑制状态。SGH 需要与 Graves 病甲亢鉴别,后者常伴有眼征及 TRAb、TPOAb 等甲状腺自身抗体阳性。

推荐 7-2: 血清 TSH<0.1 mIU/L, FT₄>妊娠特异参考值上限,排除妊娠甲亢综合征(SGH)后,甲亢诊断可以成立(推荐级别 A)。

问题 36: 妊娠甲亢综合征的处理

SGH 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,因为一般在妊娠 14~18 周,血清甲状腺激素可以恢复至正常^[56]。当 SGH 与 Graves 甲亢鉴别困难时,可以短期使用 ATD[如丙基硫氧嘧啶(PTU)]。Graves 病甲亢不易缓解,需要 ATD 进一步治疗。

推荐 7-3: SGH 与胎盘分泌过量的 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(推荐级别 A)。

问题 37: Graves 病妇女怀孕前治疗方法的选择

如果 Graves 病患者选择甲状腺手术切除或者¹³¹碘治疗,有下述推荐要点:(1)患者 TRAb 高滴度,计划在 2 年内怀孕者,应当选择甲状腺手术切除。因为应用¹³¹碘治疗后,TRAb 保持高滴度持续数月之久,影响胎儿的质量^[57];(2)¹³¹碘治疗前 48 h,需要做妊娠试验,核实是否怀孕,以避免¹³¹碘对胎儿的辐射作用;(3)甲状腺手术或者¹³¹碘治疗后 6 个月方可怀孕。这个阶段接受 L-T₄的替代治疗,使血清 TSH 维持在 0.3~2.5 mIU/L 水平。

如果 Graves 病患者选择 ATD 治疗,有下述推荐要点:(1)甲硫咪唑(MMI)和 PTU 对母亲和胎儿都有风险;(2)MMI 有可能致胎儿畸形的风险,所以建议计划怀孕前停用 MMI,改换 PTU。妊娠 T1 期优先选用 PTU,MMI 为二线选择;(3)T1 期过后,再改换为 MMI,避免 PTU 的肝脏毒性发生。

妊娠期间甲状腺功能状态与妊娠结局直接相关^[58,59]。甲状腺毒症控制不良与流产、妊娠高血压、早产、低体重儿、宫内生长限制、死产(胎儿在分娩时死亡)、甲状腺危象及孕妇充血性心衰相关^[60]。

推荐 7-4: 已患甲亢的妇女最好在甲状腺功能控制至正常后考虑怀孕,¹³¹碘治疗的甲亢患者至少需要 6 个月后怀孕(推荐级别 A)。

问题 38: 控制妊娠期发生的甲亢如何选择药物?

常用的 ATD 有两种:MMI 和 PTU。MMI 致胎儿发育畸形已有报道,主要是皮肤发育不全和“甲硫咪唑相关的胚胎病”,包括鼻后孔和食管的闭锁、颜面畸形^[61]。所以在怀孕前和妊

娠 T1 期优先选择 PTU,避免使用 MMI。但是最近美国 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 T1 期使用 PTU,以减少造成肝脏损伤的几率^[62]。所以,除 T1 期外,优先选择 MMI。PTU 与 MMI 的等效剂量比是 10:1 到 15:1(即 PTU 100 mg=MMI 7.5~10 mg)。ATD 起始剂量取决于症状的严重程度及血清甲状腺激素的水平。总的来说,ATD 起始剂量如下:MMI 5~15 mg/d,或者 PTU 50~300 mg/d,每日分次服用。对于 PTU 引起的急性肝衰竭国内尚缺乏调查报告。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(特别是血象和肝功能)。

β 肾上腺素受体阻断剂,普萘洛尔 20~30 mg/d,每 6~8 h 服用,对控制甲亢高代谢症状有帮助。应用 β 受体阻断剂长期治疗与宫内生长限制、胎儿心动过缓和新生儿低血糖症相关,使用时应权衡利弊,且避免长期使用^[63]。β 肾上腺素受体阻断剂可用于甲状腺切除术前准备。

推荐 7-5: 控制妊娠期甲亢,T1 期优先选择 PTU,MMI 为二线选择。T2、T3 期优先选择 MMI(推荐级别 I)。

推荐 7-6: 控制妊娠期甲亢,不推荐 ATD 与 L-T₄联合用药。因为这样会增加 ATD 的治疗剂量,导致胎儿出现甲减(推荐级别 D)。

问题 39: 妊娠期甲亢控制的目标

ATD 可以通过胎盘屏障。为了避免对胎儿的不良影响,应当使用最小剂量的 ATD 实现其控制目标,即孕妇血清 FT₄值接近或者轻度高于参考值上限。

治疗起始阶段每 2~4 周监测一次 TSH 和 FT₄,达到目标值后每 4~6 周监测一次^[64]。应该避免 ATD 的过度治疗,因为会导致胎儿甲状腺肿及甲减的可能。孕妇血清 FT₄是甲亢控制的主要监测指标,因为血清 TSH 在妊娠期间几乎测不到。不推荐血清 TT₃作为监测指标,因为有文献报道母体 TT₃达到正常时,胎儿的 TSH 已经升高^[65];但是 T₃型甲状腺毒症孕妇除外。从自然病程看,Graves 病甲亢在妊娠 T1 期可能加重,此后逐渐改善。所以,妊娠中后期可以减少 ATD 剂量,在妊娠 T3 期有 20%~30%患者可以停用 ATD^[66];但伴有高水平 TRAb 的孕妇除外,这些病例中 ATD 需持续应用直到分娩。Graves 病症状加重经常发生在分娩后^[67]。

推荐 7-7: 妊娠期间监测甲亢的控制指标首选血清 FT₄。控制的目标是使血清 FT₄接近或者轻度高于参考值的上限(推荐级别 B)。

推荐 7-8: 应用 ATD 治疗的妇女,FT₄和 TSH 应当每 2~6 周监测一次(推荐级别 B)。

问题 40: 妊娠期间可否采取手术治疗甲亢?

妊娠期甲亢采取甲状腺切除术的适应证是:(1)对 ATD 过敏;(2)需要大剂量 ATD 才能控制甲亢;(3)患者不依从 ATD 治疗。如果确定手术,T2 期是最佳时间。手术时测定孕妇 TRAb 滴度,以评估胎儿发生甲亢的潜在危险性^[68]。推荐应用 β 受体阻断剂和短期碘化钾溶液(50~100 mg/d)行术前准备^[69]。

推荐 7-9: 妊娠期间原则上不采取手术治疗甲亢。如果确实需要,甲状腺切除术选择的最佳时机是 T2 期的后半期

(推荐级别 A)。

问题 41: 孕妇 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下列情况: (1) 胎儿甲亢; (2) 新生儿甲亢; (3) 胎儿甲减; (4) 新生儿甲减; (5) 中枢性甲减。上述并发症的发生依赖下述因素: (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^[65,66]; (2) 过量 ATD 与胎儿及新生儿甲减有关^[67]; (3) 在妊娠 22 ~ 26 周时高滴度 TRAb 是胎儿或新生儿甲亢的危险因素^[70]; (4) 95% 活动性 Graves 甲亢的 TRAb 滴度升高, 并且在甲状腺切除手术后依然持续升高^[57]。

妊娠 Graves 病需要监测 TRAb 的适应证^[71]: (1) 母亲有活动性甲亢; (2) 放射性碘治疗病史; (3) 曾有生产甲亢婴儿的病史; (4) 曾在妊娠期间行甲状腺切除术治疗甲亢^[68]。在活动性 Graves 病或者既往 Graves 甲亢病史的孕妇, 胎儿及新生儿甲亢的发病率分别为 1% 和 5%, 如果未及时治疗会增加胎儿/新生儿甲亢的发病率及死亡率^[72]。

妊娠 24 ~ 28 周时测定血清 TRAb 对评估妊娠结局是有帮助的。TRAb 高于参考值上限 3 倍以上提示需要对胎儿行密切随访, 最好与母婴治疗医师合作。所以有人推荐在妊娠 24 ~ 28 周时检测^[73], 因为抗体浓度一般在妊娠 20 周时开始降低。

推荐 7-10: 如果患有 Graves 病甲亢, 或者既往有 Graves 病病史, 应当在妊娠 20 ~ 24 周测定血清 TRAb。此时的 TRAb 滴度对评估妊娠结局有帮助 (推荐级别 B)。

问题 42: 胎儿和新生儿甲亢的诊断

Graves 病妊娠妇女胎儿和新生儿甲亢的患病率约为 1%。Mitsuda 报告 230 例 Graves 病妊娠妇女, 其中新生儿甲亢 (包括亚临床甲亢) 发生率 5.6%, 新生儿一过性甲减占 10.7%。母体甲状腺刺激抗体通过胎盘到达胎儿, 刺激胎儿甲状腺, 引起甲亢。主要发生于存在高滴度 TRAb (TRAb > 30% 或者 TSAb > 300%) 的 Graves 病妇女。通常于 T2 期发病, 先有胎儿甲亢, 出生后为新生儿甲亢。新生儿体内的 TSAb 平均持续 1 个月, 可以延至产后 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 (胎儿心率的正常值是: 妊娠 21 ~ 30 周, 心率 140 次/min; 妊娠 31 ~ 40 周, 心率 135 次/min)。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, 不同胎龄的甲状腺体积已有报告。超声检查还可以发现胎儿骨龄加速和宫内生长迟缓^[74,75]。

新生儿甲亢的症状和体征通常在生后 10 d 左右出现, 由于母体抗甲状腺药物或抑制性抗体同时存在, 症状体征可能在生后即出现或推迟至数天后。具有甲亢高危因素的新生儿, 如存在功能性甲状腺毒症的证据、妊娠期母亲接受过抗甲状腺药物、母体甲状腺刺激免疫球蛋白滴度较高、具有继发于 TSH 受体突变所致的新生儿甲亢家族史等, 在出生后均应密切监测新生儿甲状腺功能。出现明显甲状腺毒症, 血清 FT₃、FT₄、TT₃ 和 TT₄ 水平增高, TSH 降低即可诊断新生儿甲亢。

新生儿甲亢的治疗包括抗甲状腺药物、碘剂和其他支持对症处理。由甲状腺刺激免疫球蛋白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之后即可恢复正常。

推荐 7-11: 对存在高滴度 TRAb 的孕妇, 需要从 T2 期开始监测胎儿心率, 超声检查胎儿的甲状腺体积。对于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 I)。

问题 43: Graves 甲亢哺乳期如何治疗?

哺乳期适量服用 ATD 是安全的。因为 PTU 的肝脏毒性原因, 应当首选 MMI。MMI 剂量达到 20 ~ 30 mg/d, 对于母婴都是安全的^[76]。PTU 可以作为二线药物, 300 mg/d 也是安全的。服药方法是在哺乳后分次服药, 并且监测婴儿的甲状腺功能。

推荐 7-12: 哺乳期抗甲状腺药物应当首选 MMI, 20 ~ 30 mg/d 剂量是安全的。PTU 作为二线药物。ATD 应当在哺乳后服用 (推荐级别 A)。

八、碘缺乏

问题 44: 妊娠期和哺乳期碘营养的标准

2007 年 WHO 提出的妊娠期和哺乳期碘营养的标准是: (1) 严重碘缺乏: 尿碘 < 20 μg/L; (2) 中度碘缺乏: 尿碘 20 ~ 50 μg/L; (3) 轻度碘缺乏: 尿碘 51 ~ 150 μg/L; (4) 碘充足: 尿碘 150 ~ 249 μg/L; (5) 碘超足量: 尿碘 250 ~ 499 μg/L; (6) 碘过量: 尿碘 ≥ 500 μg/L^[77]。

问题 45: 为什么妊娠和哺乳妇女要增加碘摄入量?

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^[78]。孕前和孕期有充足碘摄入的妇女, 可以保证甲状腺内充足的碘储备, 能够满足怀孕期间甲状腺激素需求增加^[79]。但是, 对于碘缺乏妇女、妊娠内环境改变, 就会导致甲状腺激素的缺乏。

问题 46: 如何确定妊娠期和哺乳期碘缺乏?

单次尿碘不能反映孕妇个体的碘营养状态, 因为受到尿量和妊娠期间尿碘排泄量波动的影响。24 h 尿碘指标优于单次尿碘, 但是取样困难, 不易操作。孕妇居住在碘缺乏地区, 是存在碘缺乏的主要依据之一。

问题 47: 严重碘缺乏对母亲和胎儿的影响是什么?

母亲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)。低甲状腺素水平会刺激垂体 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^[80]。妊娠妇女的严重碘缺乏可以引起流产率增加, 死产增加, 以及出生后婴儿死亡率增加^[81]。

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, 尤其是妊娠初期第 3 ~ 5 个月。碘缺乏对母亲和胎儿甲状腺合成甲状腺激素都有影响。妊娠期间母亲和胎儿碘缺乏以及新生儿的碘缺乏对后代的认知功能都有不良影响^[81-83]。严重碘缺乏母亲出生的儿童可能表现为呆小症, 以长期智力低下、聋哑症以及动作僵硬为特征。

问题 48: 轻中度碘缺乏对母亲和胎儿的影响是什么?

尿碘中位数为 20 ~ 50 μg/L 被定义为妊娠中度碘缺乏。尿碘中位数为 51 ~ 150 μg/L 被定义为妊娠轻度碘缺乏。轻中度碘缺乏妇女发生甲状腺肿的危险性增高^[80]。另外, 轻中度碘缺乏可能降低甲状腺素合成, 对后代的认知功能产生不良影响^[81,82]。轻中度碘缺乏与儿童注意力不集中以及多动症相

关^[84]。

问题 49: 对严重碘缺乏病补碘的治疗效果

在碘严重缺乏地区,母亲在妊娠之前或妊娠初期补碘可以改善儿童的认知能力。呆小症和其他严重神经系统异常的发生率显著下降^[85]。碘严重缺乏地区母亲补碘也减少了胎儿死产率以及新生儿和婴儿死亡率。

问题 50: 对轻中度碘缺乏病补碘的治疗效果

轻中度碘缺乏的妊娠妇女补碘有 8 项临床试验^[86-93]。其中 2 项研究了对后代智力发育的影响。对中度碘缺乏妊娠妇女补碘似乎减小了母亲和新生儿的甲状腺体积,降低了血清甲状腺球蛋白水平,对母亲甲状腺功能的影响结果不一。一些研究显示补碘后有显著的 TSH 下降,8 项研究中 4 项研究获得了相似的结果^[85,94-96],有 2 项临床试验证实母亲 TT_4 或 FT_4 的水平增加^[87,95]。两项研究证实,轻中度碘缺乏地区母亲在妊娠早期接受补碘可以改善儿童的神经发育^[87,95]。目前尚无对哺乳期补碘效果的临床试验。

问题 51: 妊娠期和哺乳期碘摄入的推荐量是多少?

WHO 推荐妊娠期和哺乳期妇女碘摄入量都是 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ ^[77]。鉴于个体饮食碘摄入量难以准确评估,ATA 常规推荐所有妊娠期和哺乳期妇女在每天正常饮食基础上再补碘 150 μg ^[97]。补充剂型最好是碘化钾形式。

推荐 8-1: 根据 WHO 最新推荐标准,拟妊娠、妊娠期和哺乳期妇女每天要保证至少 250 μg 的碘摄入量(推荐级别 A)。

推荐 8-2: 为保证上述碘摄入量,除了正常的饮食之外,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)。食物形式的补碘(例如海产品)都不能达到这个剂量要求(推荐级别 B)。

问题 52: 妊娠期和哺乳期碘摄入量的安全上限是多少?

WHO 对妊娠妇女碘过量的定义是尿碘 $\geq 500 \mu\text{g}/\text{L}$ 。正常机体对急性碘过量摄入产生碘阻滞效应,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,已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,出现甲减。胎儿甲状腺需要在妊娠 36 周以后方能发育健全,所以碘过量容易引起胎儿甲减^[98]。碘过量主要来自含碘药物,例如胺碘酮、含碘造影剂等。

推荐 8-3: 妊娠期间要避免使用含碘药物和诊断试剂。每天摄碘 $>500 \sim 1\,100 \mu\text{g}$ 有导致胎儿甲减的危险(推荐级别 C)。

九、甲状腺结节和甲状腺癌

问题 53: 妊娠期甲状腺结节的患病率

目前有 3 项研究评估了孕妇甲状腺结节的患病率,以及妊娠对结节大小影响。这 3 项研究都是在轻度到中度碘缺乏地区进行的(比利时、中国、德国)。甲状腺结节的患病率在 3%~21% 之间不等^[31,99,100],并随着妊娠次数的增加而增加。

问题 54: 妊娠期甲状腺癌的患病率

一项来自中国妊娠妇女的研究($n=212$)发现,甲状腺结节发生率为 15.3% (34/212),而甲状腺癌发生率为 0^[99]。美国加利福尼亚癌症中心对当地 1991 年到 1999 年所有产妇回顾性分析($n=4\,846\,505$)。甲状腺癌在孕妇中的发病率为 14.4/

10 万,乳头状甲状腺癌为最常见的病理类型^[101]。不同时间诊断为甲状腺癌的比例为:分娩前为 3.3/10 万,分娩时为 0.3/10 万,产后 1 年为 10.8/10 万。

问题 55: 妊娠对甲状腺癌的预后有何影响?

7 项研究比较了对怀孕期间、产后 1 年和其他时间诊断为分化型甲状腺癌(DTC)妇女的预后^[102-108]。其中 6 项研究没有发现预后的差异。但是,2010 年一项报告显示,怀孕期或产后 1 年诊断的 DTC 患者预后较差^[108]。雌激素受体 α 在这些甲状腺癌中表达,表明预后不良可能与雌激素相关。需要指出的是上述研究都不是 RCT 研究,均为回顾性研究,所以循证医学的意义受到限制。

问题 56: 妊娠期甲状腺癌的手术风险

1986 年至 2008 年间有 9 项研究评价了 113 名孕妇行甲状腺癌切除术的负面影响^[109-117]。这些手术中大部分在妊娠期的第 4~6 个月实施。在这些研究中均没有母亲及胎儿并发症的报告。孕期甲状腺手术应在妊娠第 4~6 个月时实施,以降低母亲及胎儿并发症的发生。因为在妊娠期头 3 个月手术麻醉影响胎儿器官形成和引起自发性流产;在妊娠期 7~9 个月手术易发生早产^[118]。

问题 57: 妊娠期 DTC 如何处理?

2009 年出版的 ATA 指南^[119]建议妊娠早期发现的已被细胞学证实乳头状甲状腺癌患者,应当接受超声监测;若在妊娠期的前 24 周肿瘤增大明显(体积增加 50%,直径增加 20%),应即行手术治疗。然而,若肿瘤直到妊娠中期仍保持稳定,或在妊娠中后期才诊断出肿瘤,手术应在分娩后实施。当患者合并其他严重疾病时,在妊娠期第 4~6 个月手术也是可行的。已被 FNA 确诊的 DTC,若手术延期至产后,应即考虑给予甲状腺激素抑制疗法^[119]。L-T₄ 治疗的目标应保持 TSH 在 0.1~1.5 mIU/L 之间。

推荐 9-1: 妊娠期间可以做甲状腺细针穿刺检查(FNA)。如果考虑甲状腺结节良性的可能性大,可以推延在产后进行(推荐级别 A)。

推荐 9-2: 妊娠期间禁忌甲状腺核素扫描和治疗(推荐级别 A)。

推荐 9-3: 因为妊娠期 DTC 的预后和未妊娠者相似,因此妊娠期 DTC 的手术可推迟至产后施行(推荐级别 B)。

推荐 9-4: 对暂不手术的 DTC,每 3 个月复查甲状腺 B 超,检测肿瘤的增长速度。给予 L-T₄ 抑制治疗,治疗目标是控制血清 TSH 在 0.1~1.5 mIU/L(推荐级别 I)。

推荐 9-5: 如果 DTC 肿瘤在妊娠前半期持续增大,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 T2 期。此时手术母亲和胎儿风险减小(推荐级别 B)。

问题 58: 妊娠期可疑恶性的甲状腺结节如何处理?

目前尚无这方面的前瞻性研究报道。孕期发现的可疑恶性的甲状腺结节,可以延期至产后行手术治疗,对其预后并无不利影响。与 TDC 不同的是,可疑恶性甲状腺结节的孕妇不提倡 L-T₄ 抑制治疗。

推荐 9-7: FNA 诊断为可疑甲状腺恶性肿瘤,如果没有肿

瘤迅速增长或者淋巴结转移,不需要给予 L-T₄ 治疗(推荐级别 B)。

问题 59: 妊娠期的良性甲状腺结节如何处理?

已知妊娠是甲状腺结节进展的一个危险因素,但是没有证据表明 L-T₄ 可以阻止甲状腺结节生长。因此,在孕期不建议补充 L-T₄ 治疗甲状腺结节。FNA 证实结节良性但是生长迅速或超声显示可疑恶性病变者可以考虑手术治疗。在孕期结节生长不明显、结节病理为良性或不确定良恶性时并不需要手术治疗^[118]。在良性结节压迫气管或食管时,应考虑手术治疗。

问题 60: 已经手术的甲状腺癌患者孕期 TSH 的控制目标是多少? 如何给予 L-T₄ 治疗?

根据 ATA、ETA 关于 TDC 指南^[119,120],在甲状腺癌未能完全控制的患者中血清 TSH 应保持低于 0.1 mIU/L。在甲状腺癌已得到控制但仍有高风险的患者中,TSH 水平应当抑制在 0.1~0.5 mIU/L。在甲状腺癌已得到控制并属于低风险甲状腺癌患者中,TSH 应保持在正常低值范围(0.3~1.5 mIU/L)。

对于已经手术治疗的甲状腺癌患者,妊娠后的主要困难是保持妊娠前的抑制水平,防止出现甲减。对于大部分手术治疗的甲状腺癌患者,L-T₄ 剂量在妊娠期前 3 个月逐渐增加 9%,妊娠 4~6 个月增加 21%,妊娠 7~9 个月增加 26%,一旦证实怀孕应尽快检测甲状腺功能。每 4 周检测一次甲状腺功能,调整 L-T₄ 的剂量。以上的检查应当在同一个实验室进行,以保证结果的准确性和可比性。

推荐 9-8: DTC 患者怀孕后要维持既定的 TSH 抑制目标。定期监测血清 TSH,每 4 周一次,直至妊娠 20 周(推荐级别 B)。

问题 61: 曾经接受放射碘治疗甲状腺癌,对以后妊娠有什么影响?

目前尚未发现放射性碘消融治疗引起不育症、流产、死产、新生儿死亡、先天性畸形、早产、低出生体重、新生儿死亡等不良反应^[121,122]。接受放射性碘消融患者的流产风险增高可能是源于甲状腺激素的降低。因此,在放射性碘消融治疗后,给予 L-T₄ 替代治疗,至少要保持 6 个月的甲状腺激素稳定状态再妊娠。

推荐 9-9: DTC 患者妊娠前行放射碘治疗对妊娠结局和后代都没有危险。妊娠时机应当选择在放射碘治疗 6 个月以后,此时 L-T₄ 的替代剂量已经稳定(推荐级别 B)。

问题 62: 妊娠是否会增加 DTC 复发的风险?

目前尚无妊娠增加 DTC 复发风险的证据。Rosvol 及 Winship 评估了 60 名有 DTC 史的孕妇。其中 38 名在 2~15 年内无其他疾病,且未见肿瘤复发,在 22 名稳定或缓慢进展性的 DTC 患者中,妊娠没有促进肿瘤生长速度加快。Hill 等报道,70 例单次或多次妊娠的已经确诊 DTC 的患者,与 109 名无妊娠者比较,甲状腺癌的复发率没有区别。Leboef 等报道了在 DTC 治疗后平均 4.3 年怀孕的 36 例患者,分娩后处于抑制水平的 Tg 与产前无明显不同。Rosario 等报道 64 例接受 DTC 治疗的孕妇中,怀孕没有导致癌症的复发。Hirsch 评估了 63 例接受 DTC 治疗的孕妇,其中 23/63 例患者多次怀孕且共生育了 90 名婴儿,均未发现妊娠有促进甲状腺癌复发的作用^[123]。

十、先天性甲状腺功能减退症

问题 63: 新生儿先天性甲减的病因和筛查

先天性甲状腺功能减退症(congenital hypothyroidism, CH, 简称先天性甲减)的患病率约为 1/3 000~4 000。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%)。国内自 1981 年开始进行新生儿 CH 的筛查,目前全国筛查覆盖率已经超过 60%,患病率约为 1/2 050^[124]。

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产后 48 h~4 d。如果在出生 1~48 h 采取标本,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。中国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 之内采取标本。早产儿可以延缓至出生后 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 mIU/L 为筛查阳性。

问题 64: 新生儿 CH 的诊断

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(采取静脉血标本)。原发性甲减、原发性亚临床甲减、TBG 缺乏和中枢性甲减血清学诊断的参考标准见表 5。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范围和不同实验室测定试剂及其方法的影响。已经确诊的 CH 病例统计,90% CH 患者的 TSH>90 mIU/L,至少>30 mIU/L;75% CH 患者的 TT₄<6.5 μg/dl(84 nmol/L),FT₄<10 pmol/L(0.78 ng/dl)。

表 5 先天性甲状腺功能减退症的血清甲状腺激素诊断标准^[125]

诊 断	诊断标准
原发性甲减	TSH>9 mIU/L; FT ₄ <0.6 ng/dl
原发性亚临床甲减	TSH>9 mIU/L; FT ₄ 正常(0.9-2.3 ng/dl)
TBG 缺乏	TSH 正常(<9 mIU/L); FT ₄ 正常(0.9-2.3 ng/dl) TT ₄ 减低(<5 μg/dl); T3RUR>45%
中枢性甲减	TSH<9 mIU/L 或者正常; FT ₄ 减低(<0.6 ng/dl); TT ₄ 减低(<5 μg/dl);

注: T₄: μg/dl×12.87=nmol/L; FT₄: ng/dl×12.87=pmol/L

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钼或者¹²³碘扫描、血清 Tg 和甲状腺阻断抗体测定;中枢性甲减需要做 TSHβ 基因分析、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 MRI 检查等。

推荐 10-1: 新生儿 CH 筛查应当在出生后 48 h~7 d 进行,如果在出生后 48 h~4 d 内进行最好。足跟血 TSH(DBS 标本)切点值是 10~20 mIU/L(推荐级别 A)。

推荐 10-2: 筛查阳性者立即复查血清 TSH、TT₄。诊断标准由各地实验室根据本实验室的参考值确定。血清 TSH>9 mIU/L, FT₄<0.6 ng/dl(7.7 pmol/L)作为 CH 的诊断标准可以参考。尚需结合 CH 病因检查的结果(推荐级别 A)。

问题 65: 新生儿 CH 的治疗

CH 一经确诊应尽快开始选用 L-T₄ 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 恢复至正常水平。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智商与普通儿童无显著差别;3 个月开始治疗者智商可以达到 89;3~6 个月开始治疗者智商可以达到 71;6 个月以后开始治疗者智商可以达到 54^[126]。

CH 治疗的目标是:(1)血清 FT₄:在参考值的 50% 的上限范围;(2)血清 TT₄:1~2 岁 10~16 μg/dl,>2 岁在参考值的 50% 的上限范围;(3)血清 TSH:<5.0 mIU/L,最佳范围是 0.5~2.0 mIU/L。

L-T₄ 的起始剂量是 10~15 μg·kg⁻¹·d⁻¹,每日一次服用。各种病因的 L-T₄ 推荐剂量:甲状腺发育缺如 15 μg·kg⁻¹·d⁻¹,异位甲状腺 12 μg·kg⁻¹·d⁻¹,甲状腺激素合成障碍 10 μg·kg⁻¹·d⁻¹。

定期监测血清 TSH、TT₄:治疗前 6 个月每 2~4 周一次,6 个月至 1 岁每 1~2 个月一次,6 个月至 3 岁每 3~4 个月一次,3 岁至生长期结束每 6 个月一次(表 6)。L-T₄ 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。

推荐 10-3: CH 的治疗应当在出生后 2 个月之内开始,越早预后越好。治疗目标是维持血清 TSH<5 mIU/L,TT₄、FT₄ 在参考值的 50% 上限水平(推荐级别 A)。

表 6 先天性甲减的处理

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
甲状腺超声检查和(或)甲状腺扫描
药物治疗
L-T ₄ : 10~15 μg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,每日一次,清晨空腹顿服
监测病情
复查 FT 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~3 周龄儿童:每 3~4 个月复查一次
3 岁~生长发育停止:每 6~12 个月复查一次
治疗目标
使 TSH 正常化,维持 FT ₄ 和 T ₄ 在参考值的上 1/2 范围
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 mIU/L,且在新生儿期过后 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

十一、妊娠期甲状腺疾病筛查

问题 66: 筛查妊娠期甲状腺疾病哪个方法有效?

Vaidya 等评估目标病例筛查(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^[127]。中国医科大学王薇薇分析 4 800 例妊娠妇女的筛查结果发现:采取目标病例筛查的方法,有 81.6% 甲减妇女和 80.4% 甲亢妇女漏诊。目前研究认为,仅针对目标病例的筛查不能达到筛查目的。

问题 67: 哪些是妊娠期甲状腺疾病的高危人群?

(1) 甲状腺疾病史和(或)甲状腺手术史(或)¹³¹I 治疗史;(2) 甲状腺疾病家族史;(3) 甲状腺肿;(4) 甲状腺自身抗体阳性的妇女;(5) 有甲减或甲亢的症状或临床表现;(6) 1 型糖尿

病;(7) 其他自身免疫病;(8) 不孕妇女;(9) 曾行头颈部放射治疗;(10) 肥胖症(体重指数>40 kg/m²);(11) 30 岁以上妇女;(12) 服用胺碘酮治疗,最近碘造影剂暴露的妇女;(13) 有流产、早产史;(14) 居住在已知中重度碘缺乏地区妇女^[3,4]。

推荐 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、亚临床甲减漏诊(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 68: 本《指南》对待筛查妊娠期甲状腺疾病的态度

本指南支持在怀孕前和妊娠早期筛查甲状腺指标,其理由如下:(1) 甲状腺疾病是我国育龄妇女的常见病之一。最近中华医学会内分泌学会完成的《中国十城市甲状腺疾病和碘营养状况调查》显示,育龄妇女($n=4\,438$)的临床甲减、亚临床甲减和 TPOAb 阳性的患病率分别为 0.77%、5.32% 和 12.96%。(2) 我国妊娠前半期妇女筛查临床甲减、亚临床甲减和 TPOAb 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、亚临床甲减和 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(L-T₄)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。最好是在怀孕前筛查(推荐级别 B)。

参 考 文 献

- [1] Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 1989, 321: 13-16.
- [2] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999, 341: 549-555.
- [3] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (8 Suppl): S1-S47.
- [4] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011, 21: 1081-1125.
- [5] Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*, 1997, 18: 404-433.
- [6] Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S (eds). *The Thyroid and Reproduction*. Georg Thieme Verlag, New York, 2009, 84-95.
- [7] 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. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24: 605-608.
- [8] 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74: 262-269.

附:美国儿科学会(AAP)、美国甲状腺学会(ATA)2006 年颁布的先天性甲减的筛查和治疗^[128]

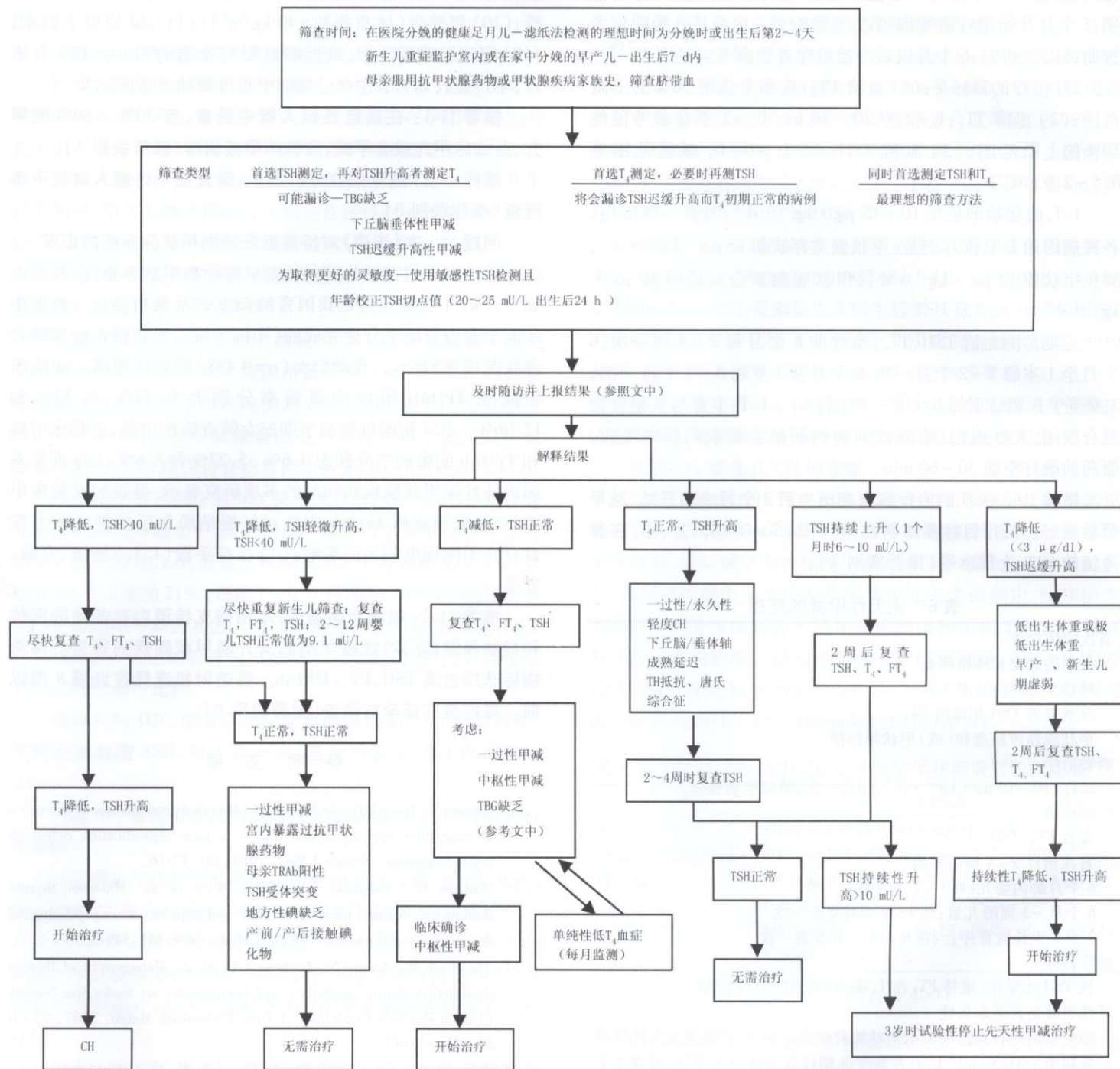


图2 先天性甲减的筛查流程

- [9] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 2003,13:3-126.
- [10] Shan ZY, Chen YY, Teng WP, et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China. *Eur J Clin Invest*, 2009,39:37-42.
- [11] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999,341:549-555.
- [12] 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 Clin Endocrinol Metab*, 2011,96:3234-3241.
- [13] 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. *Thyroid*, 2010,20:1175-1178.

- [14] Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2004,351:241-249.
- [15] 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. *Thyroid*, 2009,19:269-275.
- [16] Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010,95:3234-3241.
- [17] Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol*, 2009,160:985-991.
- [18] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate

- in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:E44-E48.
- [19] Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 2008, 112:85-92.
- [20] Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:1084-1094.
- [21] Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*, 2011, 342:d2616.
- [22] 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72:825-829.
- [23] 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. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26:916-920.
- [24] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*, 2012, 366:493-501.
- [25] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:1699-1707.
- [26] Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod*, 2005, 20:1529-1533.
- [27] Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59:282-288.
- [28] 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 Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:4227-4234.
- [29] Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91:2587-2591.
- [30] Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA*, 1990, 264:1422-1425.
- [31] Glinioer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73:421-427.
- [32] Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150:751-755.
- [33] Irvani AT, Saeedi MM, Pakravan J, et al. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract*, 2008, 14:458-464.
- [34] Kuttah WH, Yetman DL, Carr AC, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*, 1999, 71:843-848.
- [35] Esplin MS, Branch DW, Silver R, et al. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179:1583-1586.
- [36] Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, et al. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril*, 1993, 60:1001-1005.
- [37] Rushworth FH, Backos M, Rai R, et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod*, 2000, 15:1637-1639.
- [38] Poppe K, Glinioer D, Tournaye H, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:4149-4152.
- [39] Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, et al. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol*, 2008, 24:649-655.
- [40] Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162:643-652.
- [41] Iijima T, Tada H, Hidaka Y, et al. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol*, 1997, 90:364-369.
- [42] Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 2010, 116:58-62.
- [43] Nicholson WK, Robinson KA, Smallridge RC, et al. Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid*, 2006, 16:573-582.
- [44] Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, et al. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid*, 2007, 17:767-772.
- [45] Caixas A, Albareda M, Garcia-Patterson A, et al. Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:4000-4005.
- [46] Harris B, Othman S, Davies JA, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ*, 1992, 305:152-156.
- [47] Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145:579-584.
- [48] Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, et al. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1993, 129:26-30.
- [49] Harris B, Oretti R, Lazarus J, et al. Randomised trial of thyroxine to prevent postnatal depression in thyroid-antibody-positive women. *Br J Psychiatry*, 2002, 180:327-330.
- [50] Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid*, 1999, 9:685-689.
- [51] Tachi J, Amino N, Tamaki H, et al. Long term follow-up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 66:480-484.
- [52] Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153:367-371.
- [53] 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 Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96:652-657.
- [54] Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*, 2010, 31:702-755.
- [55] Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol*, 1992,

- 167:648-652.
- [56] Bouillon R, Naesens M, Van Assche FA, et al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 143:922-926.
- [57] Laurberg P, Bornaud 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. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160:1-8.
- [58] Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, et al. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22:547-553.
- [59] Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54:365-370.
- [60] Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190:211-217.
- [61] Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:E337-E341.
- [62] 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. *Thyroid*, 2009, 19:673-674.
- [63] Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med*, 1981, 305:1323-1326.
- [64] Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med*, 1986, 315:24-28.
- [65] 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. *Thyroid*, 1999, 9:1111-1114.
- [66] Hamburger JI. Diagnosis and management of Graves' disease in pregnancy. *Thyroid*, 1992, 2:219-224.
- [67] Amino N, Tanizawa O, Mori H, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 55:108-112.
- [68] 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. *Eur J Endocrinol*, 1998, 139:584-586.
- [69] 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 Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75:738-744.
- [70] 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? *Thyroid*, 2009, 19:661-662.
- [71] Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid*, 1998, 8:859-864.
- [72] Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid*, 1999, 9:727-733.
- [73] Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract*, 2010, 16:118-129.
- [74] Polak M, Le Gac I, Vuillard E, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18:289-302.
- [75] Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:6093-6098.
- [76] Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, et al. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003, 16:1239-1243.
- [77] 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. World Health Organization, Geneva. 2007.
- [78] Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr*, 2007, 10:1542-1546.
- [79] Liberman CS, Pino SC, Fang SL, et al. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:3545-3549.
- [80] Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138:536-542.
- [81] Delange FM, Dunn JT. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD (eds) *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, 264-288.
- [82] de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*, 2007, 10:1554-1570.
- [83] Costeira MJ, Oliveira P, Santos NC, et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region. *J Pediatr*, 2011, 159:447-453.
- [84] 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 Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:6054-6060.
- [85] Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med*, 1994, 331:1739-1744.
- [86] Antonangeli L, Maccherini D, Cavaliere R, et al. Comparison of two different doses of iodide in the prevention of gestational goiter in marginal iodine deficiency: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147:29-34.
- [87] Berbel P, Mestre JL, Santamaria 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. *Thyroid*, 2009, 19:511-519.
- [88] Glinoe D, De Nayer P, Delange F, et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80:258-269.
- [89] Liesenkotter KP, Gopel W, Bogner U, et al. Earliest prevention of endemic goiter by iodine supplementation during pregnancy. *Eur J Endocrinol*, 1996, 134:443-448.
- [90] Nohr SB, Laurberg P. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85:623-627.
- [91] Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E, et al. Amelioration of some pregnancy associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77:1078-1083.
- [92] Romano R, Jannini EA, Pepe M, et al. The effects of iodophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164:482-485.
- [93] 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 Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 3234-3241.
- [94] O'Donnell KJ, Rakeman MA, Zhi-Hong D, et al. Effects of iodine supplementation during pregnancy on child growth and development at school age. *Dev Med Child Neurol*, 2002, 44: 76-81.
- [95] DeLong GR, Leslie PW, Wang SH, et al. Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine-deficient area of China. *Lancet*, 1997, 350: 771-773.
- [96] Chaouki ML, Benmiloud M. Prevention of iodine deficiency disorders by oral administration of lipiodol during pregnancy. *Eur J Endocrinol*, 1994, 130: 547-551.
- [97] Public Health Committee of the American Thyroid Association, Becker DV, Braverman LE, DeJonge F, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2006, 16: 949-951.
- [98] Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med*, 1981, 304: 702-712.
- [99] Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 1010-1014.
- [100] Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid*, 1993, 3: 7-9.
- [101] Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189: 1128-1135.
- [102] Herzon FS, Morris DM, Segal MN, et al. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 120: 1191-1193.
- [103] Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 2862-2866.
- [104] Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Good prognosis in thyroid cancer found incidentally at surgery for thyrotoxicosis. *Postgrad Med J*, 1999, 75: 169-170.
- [105] Monroy-Lozano BE, Hurtado-Lopez LM, Zaldivar-Ramirez FR, et al. Clinical behavior of thyroid papillary cancer in pregnancy: optimal time for its treatment. *Ginecol Obstet Mex*, 2001, 69: 359-362.
- [106] Yasmeen S, Cress R, Romano PS, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2005, 91: 15-20.
- [107] Nam KH, Yoon JH, Chang HS, et al. Optimal timing of surgery in well-differentiated thyroid carcinoma detected during pregnancy. *J Surg Oncol*, 2005, 91: 199-203.
- [108] Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162: 145-151.
- [109] Tan GH, Gharib H, Goellner JR, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med*, 1996, 156: 2317-2320.
- [110] Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid*, 1997, 7: 107-113.
- [111] Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1764-1771.
- [112] Tucker MA, Jones PH, Boice JD Jr, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res*, 1991, 51: 2885-2888.
- [113] Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*, 1995, 155: 2418-2423.
- [114] Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 2006, 12: 63-102.
- [115] Rosen IB, Walfish PG. Pregnancy as a predisposing factor in thyroid neoplasia. *Arch Surg*, 1986, 121: 1287-1290.
- [116] Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, et al. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope*, 1995, 105: 251-255.
- [117] Chong KM, Tsai YL, Chuang J, et al. Thyroid cancer in pregnancy: a report of 3 cases. *J Reprod Med*, 2007, 52: 416-418.
- [118] Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1995, 24: 41-71.
- [119] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, 19: 1167-1214.
- [120] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154: 787-803.
- [121] Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69: 479-490.
- [122] Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, et al. Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med*, 2008, 49: 845-852.
- [123] Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, 20: 1179-1185.
- [124] 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. *中华儿科杂志*, 2011, 49: 421-424.
- [125] LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 2959-2967.
- [126] LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007, 20: 559-578.
- [127] Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 203-207.
- [128] American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS, Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 2006, 117: 2290-2303.

(收稿日期: 2012-03-29)

(本文编辑: 周丽斌)