

产后甲状腺炎的诊治进展

Progress in diagnosis and treatment of postpartum thyroiditis

黄国飞¹, 刘江华*

HUANG Guofei¹, LIU Jianghua*

(南华大学附属第一医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 产后甲状腺炎(Postpartum thyroiditis, PPT)是一种发生于分娩或流产后1年,且妊娠前无甲状腺功能异常病史妊娠妇女的甲状腺功能异常性疾病。该病以一过性或永久性的甲亢或甲减,暂时性的甲状腺无痛性肿大,摄碘率下降,甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid peroxidase antibody, TPOAb)滴度升高为主要临床表现。由于患者甲状腺功能受影响程度不同,所以既可表现为甲亢,也可表现为甲减,临床常见甲亢、甲减双相型,甲亢单相型,甲减单相型三种类型。因产后甲状腺炎对育龄期妇女、产妇及胎儿有诸多影响,近年来对其发病机制、诊断及治疗有较深入的研究,本文通过复习相关文献,现综述如下。

关键词: 产后甲状腺炎(PPT); 甲亢期; 甲减期; 诊断; 治疗

Key words: postpartum thyroiditis(PPT); hyperthyroidism; hypothyroidism; diagnosis; treatment

中图分类号:R58 文献标识码:A

1 流行病学

李晨阳等^[1]于2002年9月至2004年3月率先在国内进行了PPT前瞻性流行病学调查,其调查结果显示:488例孕产妇中58例患PPT(11.88%),其中临床PPT 35例(7.17%),以甲亢单相型最为常见(45.7%),亚临床PPT 23例(4.71%),产后Graves病3例(0.62%)。各地PPT患病率报道不一,从1.1%~16.7%不等,平均为7.5%^[2]。碘充足地区较缺碘地区常见,低碘摄入人群补碘后可诱发或加重产后甲状腺炎^[3]。

2 发病机制

2.1 遗传因素

临床发现,部分患者具有自身免疫性疾病家族史^[4],提示PPT的发病受遗传因素的影响。对PPT患者HLA的研究表明,在HLA的128个功能基因中,超过30%的基因与免疫系统有关,尤其是HLA-DR抗原编码基因中的DR3、DR4和DR5。目前这

些基因编码分子与PPT发病机制之间的联系尚不明确,部分学者推测可能与PPT易感位点和HLA位点之间具有连锁不平衡性有关,另外有学者则认为与这些基因编码分子在基因表达过程中对甲状腺过氧化物酶和甲状腺球蛋白抗原所发挥的呈递作用有关。

2.2 免疫因素

目前认为,PPT是一种自身免疫性淋巴细胞性甲状腺炎。其病理学特征为淋巴细胞浸润,与桥本氏甲状腺炎不同的是,PPT并不形成生发中心,没有Hürthle细胞,呈亚急性淋巴细胞性甲状腺炎改变。研究表明,PPT的发生可能与分娩后短时间内所出现的免疫反弹有关。妊娠期由于胎盘因素的影响,机体处于短暂性相对高皮质醇状态,负反馈调节机制下母体下丘脑分泌CRH的功能受到暂时性抑制。随分娩结束母体下丘脑分泌CRH的功能逐渐恢复,皮质醇迅速降低,即发生免疫反弹,引起PPT^[5]。有研究认为,PPT的发生与TPOAb也具有一定联系,且该抗体的活性与甲状腺损伤范围及严重程度有关。起初TPOAb可通过固定补体破坏甲状腺滤泡使血清甲状腺激素水平一过性升高,一旦甲状腺损伤过度,分泌不足,血清甲状腺激素水平则会逐渐降低^[6]。而妊娠期间原本存在的亚临床甲状腺炎可因产后暂时性的免疫反弹发生明显变化。田宇等^[7]对孕妇产后甲状腺炎患者血清中IL-6、IFN-

γ 、INF- α 、TPOAb 含量检测的临床意义进行探讨时得出结论:与健康产后女性相比,PPT 患者的血液中 IL-6、IFN- γ 、INF- α 、TPOAb 明显较高,且该 3 种细胞因子和 TPOAb 均呈正相关关系^[7]。国内外一些研究证明 PPT 患者有 Th1/Th2 比例失衡,Th1 表达占绝对优势,调节性 T 细胞表达水平低下或绝对量减少^[8]。

2.3 其他因素

甲状腺功能的正常与否与碘的摄入密切相关,但碘摄入量过多很可能是 PPT 发病的主要诱因之一,目前其机制有待进一步研究。吸烟也可能是 PPT 的一种危险因素,烟草中所含的硫氰酸盐可竞争性结合碘,阻碍碘与甲状腺过氧化物酶(TPO)的结合,从而使甲状腺无法发挥正常功能。此外,产妇自身的健康状况也会影响该病的发生率,临床发现,产妇若同时患有其他自身免疫性疾病、糖尿病、慢性肝炎等,产后更易发生 PPT。其他自身免疫反应恶化因素如肾上腺切除、糖皮质激素治疗中断以及垂体卒中等会导致垂体分泌功能发生紊乱,诱发 PPT^[9]。

3 临床表现

PPT 早期可表现为典型一过性的甲状腺毒症,后期一过性的甲减,此双相性的动态演变过程表现为甲亢伴甲状腺肿→甲减→甲状腺功能正常,但是,并非所有产后甲状腺炎病例均出现如此典型的双相性甲状腺功能改变,不典型者可表现为单纯性的甲减及单纯性的甲状腺功能亢进症。轻型患者可始终无甲状腺功能异常表现,仅 TPOAb 持续阳性。患者产后半年内,多数为产后 1~3 个月,受各种因素的影响,大量甲状腺滤泡被破坏,从而使血清甲状腺激素一过性升高,表现为食欲增加、体重下降、汗多易怒、心悸乏力等症状,此时患者处于 PPT 甲亢期,一般 1~2 个月后患者可自行缓解^[10]。

当甲状腺滤泡破坏所释放入血的甲状腺激素消耗后甲亢症状消失或转为甲减。PPT 甲减期则通常在产后 6 个月时发生,一般持续 4~6 个月,也可转变为终身甲减。常表现为水肿、体重增加、食欲减退、表情淡漠、甚至精神障碍等。

4 诊断与鉴别诊断

4.1 诊断

PPT 的临床表现如心悸、乏力、情绪和性格改

变等并不具有特异性,因此,不能单纯依靠临床表现诊断 PPT。目前主要依据患者所述相关病史、症状体征、以及实验室检查进行明确诊断。诊断要点:①病史:妊娠前无甲状腺疾病史,产后或流产后 1 年内发生的甲状腺功能异常;②症状体征:早期表现为一过性的甲状腺毒症症状,如食欲增加、体重下降、汗多易怒、心悸乏力等,后期表现为一过性的甲减症状,如体重增加、食欲减退、表情淡漠、记忆力减退等。甲状腺触诊多数无触痛,多为 I 度肿大,双侧甲状腺质地中等,表面光滑,未扪及结节,无局部压痛,触诊时甲状腺活动度可,与周围组织无粘连,吞咽运动时可上下移动。一般无颈部淋巴结肿大,听诊无血管杂音。③辅助检查:血清 TRAb 呈阴性,甲状腺超声波检查可提示甲状腺有不同程度肿大,多为双侧对称性、弥漫性轻度肿大,峡部及侧叶常同时增大,也可单侧性肿大。大多数 PPT 患者发作前都有典型的临床表现及实验室检查和免疫学指标变化,可根据病史及血清 TPOAb、TSH、T3、T4 等辅助检查对产后 PPT 作出诊断^[11]。

4.1.1 甲状腺功能及摄碘率 甲状腺毒症阶段的典型临床表现即血清 TT3、TT4、FT3、FT4 异常升高,但¹³¹I 摄取率和血清 TSH 水平却逐步降低,这种现象在临床上被称之为“双向分离”。甲状腺功能减退期的 TSH 水平和血清甲状腺激素水平、¹³¹I 摄取率逐步升高,病情并趋于好转,待终末恢复期时所有 TSH、甲状腺激素等指标以及¹³¹I 摄取率基本恢复至生理水平^[12]。

4.1.2 甲状腺自身抗体 实验室检查示 PPT 患者血清 TPOAb 多呈阳性,而甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TgAb)亦呈阳性表达,且前者主要反映病情轻重,两者之间呈正相关。妊娠 T1 期检查血 TPOAb 对预测产后甲状腺炎的发生有重要意义。产后甲状腺炎患者体内的 TSH 受体抗体(Thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)多呈阴性表达,这是其与 Graves 病的鉴别要点之一^[13]。

4.1.3 甲状腺针吸活检 通过活检可观察到多核巨细胞^[3],但多数产后甲状腺炎甲状腺仅轻度增大,且穿刺操作较为困难,故一般不作甲状腺穿刺活检,必要时可用于诊断与鉴别。

4.1.4 甲状腺超声 甲状腺超声往往提示不同程度的甲状腺肿大,以双侧甲状腺增大多见(甲状腺厚度 ≥ 2 cm),甲状腺内回声分 3 种类型:A 型回声正常型、B 型回声不均匀型、C 型回声弥漫性减低,其中 C 型最为常见,持续性低回声可能预示甲状腺

自身免疫破坏过程持续存在。PPT 产妇甲状腺内部血流信号丰富,部分产妇甲状腺内部的血流信号呈“火海征”,甲状腺上动脉 Vmax、Vmin 快于对照组,甲状腺上动脉 D 长于对照组^[14-15]。

PPT 是产后或流产后 1 年所发生的一种甲状腺功能异常综合征,可以是暂时性的也可以是永久性的。常需与产后 Graves 病、桥本甲状腺炎、亚急性甲状腺炎等疾病进行鉴别,诊断时还应注意患者孕前甲状腺功能情况,以助鉴别。

4.2 鉴别诊断

4.2.1 产后 Graves 病 ①产后 Graves 病常特征性表现为浸润性突眼,同时伴有甲状腺血管杂音、胫前黏液性水肿等相对较重的甲亢症状;②甲状腺摄碘率:与甲亢期 PPT 不同的是,本病甲状腺摄碘率增高,可予以鉴别,但由于产后哺乳限制,一般不对患者进行甲状腺摄碘率检查;③ TSH 受体抗体 (TRAb):产后 Graves 病 TRAb 阳性,PPT 则为阴性,必要时可通过甲状腺针吸细胞学检查加以鉴别。

4.2.2 桥本氏病 本病既可表现为甲状腺机能亢进也可表现为甲状腺机能减退,较难与 PPT 鉴别,因此应用甲状腺穿刺活检进行诊断必不可少。桥本甲状腺炎可表现为特有的生发中心细胞和嗜酸性变,而 PPT 患者仅可见轻度的淋巴细胞浸润,无生发中心形成,无法观察到 Hürthle 细胞。

4.2.3 亚急性甲状腺炎 该病一般认为和病毒感染有关,可典型表现为甲状腺部位的疼痛和压痛,并可向颌下、耳后或颈部放射。一般发病多急骤,同时伴有发热等全身症状^[16]。

5 治疗

5.1 甲亢期治疗

近些年来,国内外的许多临床指南(2017 年美国甲状腺协会(ATA)指南、2019 年我国的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版))均指出 PPT 甲亢期无需特殊治疗,针对其心悸、神经紧张等临床表现可给予 β 受体阻断剂干预治疗。该病血清 T3、T4 升高是甲状腺滤泡破坏后释放增多所致,应用传统抗甲状腺药物治疗效果不甚理想,故临床多选用普萘洛尔等 β 受体阻断剂治疗以改善患者精神症状,纠正循环系统紊乱,且这一治疗方案已得到了广泛认可,而普萘洛尔已成为治疗 PPT 甲亢期临床一线用药。相关指南指出治疗 PPT 甲亢期时普萘洛尔药物起始量以 10~20 mg 为宜,每两天服药一次,临床医师需根据患者临床症状变化情况及

时调整药物用量,若患者存在 β 受体阻断剂临床禁忌,可改用维拉帕米治疗。目前业内认为 PPT 甲亢期属自然病程,多可自愈,发病时间多较短,应用 β 受体阻断剂后临床不适症状多可迅速缓解,故服药周期不宜超过 3 个月,待患者 FT4 水平、静息心率恢复症状后即可停药。PPT 患者甲状腺功能恢复正常后,应当每隔 2 个月检测患者血清 TSH 水平直至产后 1 年,以便及时发现 PPT 甲减期的出现。甲亢时期还应注意低碘饮食,避免诱发或加重 PPT^[17]。

5.2 甲减期治疗

目前业内就 PPT 甲减期是否需要治疗尚未达成一致意见。部分 PPT 甲减期患者若临床症状较为明显,可给予必要的干预治疗,目前争论的焦点主要集中在对 PPT 甲减期无临床不适症状的患者是否需要给予干预治疗。2017 年 ATA 及 2019 年我国指南推荐使用 LT4 治疗 PPT 甲减期伴 TSH 水平大于 4 mIU/L 以及存在明显临床不适症状的患者,且如果 PPT 甲减期患者处于哺乳期亦可应用行此治疗。此外,血清 TSH 水平持续升高半年以上者建议应用 LT4 治疗。在治疗 PPT 甲减期患者时 LT4 具体用量主要与血清 TSH 水平有关,一般起始剂量为每天 50 μ g,后期可根据血清 TSH 水平、患者临床表现变化调整剂量。通常情况下,使用 LT4 治疗后需每隔 1~2 个月复查一次血清 TSH,若 TSH 水平趋于正常,可于服药后 6~12 个月开始减量,但减量治疗并不适用于拟再次妊娠妇女、哺乳期女性以及孕妇。由于 PPT 疾病属于自然病程,故是否采取药物干预、药物应用剂量主要取决于患者临床表现以及血清 TSH 水平变化,故治疗期间需密切监测患者甲状腺功能指标变化^[18]。

6 预后及预防

由 PPT 引发的甲状腺功能异常预后良好,多数患者甲状腺功能可完全恢复症状,但长期随访调查发现部分 PPT 妇女存在发展为永久性甲减的风险,因此必要的随访对 PPT 患者而言至关重要。目前临床建议既往有过 PPT 病史的女性患者间隔 6~12 个月来院复查血清 TSH,可同时检测 TPOAb,若发现患者发展至甲减应立即给予药物干预治疗。既往有 PPT 病史,拟再次妊娠者需于妊娠前复查甲状腺功能并与妊娠期间密切监测复查甲状腺功能。对于有复发性流产、早产等不良妊娠病史、曾患 PPT 或有 PPT 家族史的高危人群应加强筛查,并建议育龄期妇女行甲状腺自身抗体筛查。对于孕妇尤其

是在孕早期(T1 期,1~12 周)应加强甲状腺功能及 TPOAb 的检测,对于 TPOAb 阳性的高危人群需于产后 3~6 个月密切监测其甲状腺功能,必要时复查 TPOAb,若出现异常情况应积极给予对症治疗。对于妊娠妇女,在孕期应全程监测 TSH,尽早发现亚临床甲减状态,避免造成流产、早产、低体重儿等不良结局。若发现 TSH 升高,应根据实际情况予以甲状腺激素替代治疗,将 TSH 控制在 2.5 mIU/L 以下。口服维生素 D 制剂对甲状腺自身免疫的妇女有免疫抑制作用,并且可能有助于治疗各种自身免疫性甲状腺疾病,其中包括产后甲状腺炎^[19]。

除此之外,还应规范碘、硒摄入量,对于甲状腺自身抗体阳性妇女补碘更应个性化^[20]。

7 结 语

PPT 是一种遗传与环境因素共同参与的自身免疫性甲状腺疾病,是妊娠妇女产后常见疾病之一。该病具有典型的双相期临床表现,诊断时应注意结合患者相关病史,并与产后新发 Graves 病、桥本氏病等疾病相鉴别。该病系自限性、暂时性疾病,且早期症状较轻,故甲亢期予以保守治疗,通常以 β 受体阻断剂对症治疗,甲减期予以甲状腺激素替代治疗。PPT 对于妊娠结局及胎儿多有不益,因此,对于甲状腺自身抗体阳性及有 PPT 家族史的产妇,应加强监测,避免发生产科不良事件或诱发 PPT。

参考文献:

- [1] 李晨阳,关海霞,李玉姝,等. 产后甲状腺炎的前瞻性临床流行病学调查[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,21(2):99-102.
- [2] CHEN X, JIN B, XIA J, et al. Effects of thyroid peroxidase antibody on maternal and neonatal outcomes in pregnant women in an iodine-sufficient area in China [J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 3(10):6451-61.
- [3] 李丹,李晨阳,滕卫平. 不同碘摄入量地区妇女产后甲状腺炎患病情况的调查[J]. 中华妇产科杂志,2003,7(4):40-54.
- [4] STAGNARO-GREEN A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(2):334-42.
- [5] 戴薇,张有成,张莉,等. 足月妊娠胎盘滋养细胞 FasL 表达与母血促肾上腺皮质激素释放激素浓度的关系[J]. 包头医学院学报,2015,31(2):24-6.
- [6] JEREMY S, GAE LLE A, JEAN G, et al. Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy[J]. *PLOS ONE*,2014,9(1):1-5.
- [7] 田宇,杨超,徐妍妍,等. 孕妇产后甲状腺炎患者血清中 IL-6, IFN- γ , TNF- α , TPO-Ab 含量检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志,2017,4(6):106-8.
- [8] 谢纹,黎南中,程时武. 产后甲状腺炎妇女外周血调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞表达水平分析[J]. 临床军医杂志,2015,43(8):271-6.
- [9] 魏华伟 李明艳. 产后甲状腺炎流行病学资料对健康教育的启示[J]. 国际护理学杂志,2006,25(8):585-7.
- [10] BERGINK V, POP VJM, NIELSEN PR, et al. Comorbidity of autoimmune thyroid disorders and psychiatric disorders during the postpartum period: a Danish nationwide register-based cohort study[J]. *Psychol Med*,2018,48(8):1291-8.
- [11] 王国成,麻伟博,孙红敏,等. 妊娠期甲状腺疾病及其相关诊断指标的参考值范围研究现状[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2017,13(5):503-10.
- [12] 李萌萌,刘国良. 产后甲状腺功能亢进症[J]. 实用糖尿病杂志,2019,15(3):5-6.
- [13] ANTONELLI A, BENVENGA S, EDITORIAL. The association of other autoimmune diseases in patients with thyroid autoimmunity [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018,13(9):540-50.
- [14] 王辉. 高频彩色多普勒超声检查在诊断产后甲状腺炎中的应用价值[J]. 当代医药论丛,2018,16(2):178-9.
- [15] 赵聚辉. 甲状腺过氧化物酶抗体对产后甲状腺炎诊断及预后作用观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(15):151-3.
- [16] NGUYEN CT, MESTMAN JH. Postpartum thyroiditis[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019,62(2):359-64.
- [17] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会妇产科学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019,35(8):636-65.
- [18] ALEXANDER EK, PEARCE EN, BRENT 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):315-89.
- [19] GOZDZIK A, BARTA JL, WEIR A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations fluctuate seasonally in young adults of diverse ancestry living in Toronto [J]. *J Nutr*, 2010, 140(2):2213-20.
- [20] 田文霞,孙文广. 碘与甲状腺疾病的相关研究[J]. 医学综述,2017,23(24):4868-72.

(本文编辑:蒋湘莲)