

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.015

❖ 临床研究 ❖

# 不同剂量左甲状腺素钠对妊娠期糖尿病并发甲状腺功能减退症患者疗效及产后甲状腺功能转归的影响

尹苗霞, 胡小迪, 张早花, 林向容

(深圳市龙岗中心医院产科, 广东 深圳 518116)

**【摘要】目的:** 探讨不同剂量左甲状腺素钠对妊娠期糖尿病 (GDM) 并发甲状腺功能减退症患者疗效及产后甲状腺功能转归的影响。**方法:** 取 120 例妊娠期 GDM 并发甲状腺功能减退症患者为研究对象, 按照给药剂量不同分为高剂量组、中剂量组、低剂量组, 每组各 40 例。各组均给予左甲状腺素钠结合二甲双胍治疗, 低剂量组左甲状腺素钠起始剂量 25  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 两周后增加至 50  $\mu\text{g}/\text{d}$ ; 中剂量组起始剂量 50  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 两周后增加至 100  $\mu\text{g}/\text{d}$ ; 高剂量组起始剂量 75  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 两周后增加至 150  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 持续治疗至分娩。比较各组患者甲状腺功能、糖脂代谢水平、妊娠结局、新生儿神经心理发育水平差异、产后甲状腺功能转归以及用药期间不良反应发生率。**结果:** 各组患者治疗 6 周后游离三碘甲状腺原氨酸 ( $\text{FT}_3$ )、游离四碘甲状腺原氨酸 ( $\text{FT}_4$ ) 水平比较: 为高剂量组 > 中剂量组 > 低剂量组 ( $P < 0.05$ ); 促甲状腺激素 (TSH) 水平比较: 高剂量组 < 中剂量组 < 低剂量组 ( $P < 0.05$ ); 各组患者治疗 6 周后外周血空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (TG)、胆固醇 (TC) 水平比较: 高剂量组 < 中剂量组 < 低剂量组 ( $P < 0.05$ ); 高剂量组不良妊娠结局发生率 10.00%, 分别低于中剂量组 27.50% ( $P < 0.05$ )、低剂量组 37.50% ( $P < 0.05$ ); 各组新生儿出生 6 个月后神经心理发育水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 随访产后患者甲状腺功能转归, 高剂量组产后 1 个月甲状腺功能减退发生率为 22.50%, 分别低于中剂量组 45.00% 和低剂量组 47.50% ( $P < 0.05$ ); 产后 3 个月、6 个月时, 各组患者甲状腺功能减退发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 高剂量组不良反应发生率 20.00% 高于低剂量组 2.50% ( $P < 0.05$ )。**结论:** 左甲状腺素钠高剂量给药结合二甲双胍治疗 GDM 并发甲状腺功能减退症可取得较佳的甲状腺功能和糖脂代谢调节效果, 有利于患者妊娠结局改善, 促进产后甲状腺功能恢复, 但也在一定程度上增加了不良反应发生风险。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病; 甲状腺功能减退症; 二甲双胍; 左甲状腺素钠; 甲状腺功能

**【中图分类号】** R714.256; R581.2 **【文献标志码】** A

## Effects of different doses of levothyroxine sodium on the efficacy and postpartum thyroid function in patients with gestational diabetes mellitus complicated by hypothyroidism

YIN Miao-xia, HU Xiao-di, ZHANG Zao-hua, LIN Xiang-rong

(Department of Obstetrics, Longgang Central Hospital, Shenzhen 518116, Guangdong, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effects of different doses of levothyroxine sodium on the efficacy and postpartum thyroid function in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) complicated by hypothyroidism. **Methods:** A total of 120 patients with GDM complicated by hypothyroidism were divided into three groups using dosage administered: high-dose group, medium-dose group, and low-dose group, with 40 patients in each group. All three groups were treated with levothyroxine sodium in combination with metformin. The initial dose of levothyroxine sodium was 25  $\mu\text{g}/\text{d}$  in the low-dose group, increased to 50  $\mu\text{g}/\text{d}$  after 2 weeks, 50  $\mu\text{g}/\text{d}$  in the medium-dose group, increased to 100  $\mu\text{g}/\text{d}$  after 2 weeks, and 75  $\mu\text{g}/\text{d}$  in the high-dose group, increased to 150  $\mu\text{g}/\text{d}$  after 2 weeks. Treatment continued until delivery. Thyroid function, glucose and lipid metabolism levels, pregnancy outcomes, neonatal neuropsychological development levels, postpartum thyroid function, and adverse reactions during medication were compared among the three groups. **Results:** After 6 weeks of treatment, levels of free triiodothyronine ( $\text{FT}_3$ ) and free thyroxine ( $\text{FT}_4$ ) were highest in the high-dose group, followed by the medium-dose group, and lowest in the low-dose group, while thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were lowest in the high-dose group, followed by the medium-dose group, and highest in the low-dose group ( $P < 0.05$ ). Levels of fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG), and total cholesterol (TC) in peripheral blood were lowest in

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021A1515012549)

作者简介: 尹苗霞 (1981 -), 女, 主治医师。E-mail: yindocor@163.com

通讯作者: 林向容。E-mail: 2562900161@qq.com

the high-dose group, followed by the medium-dose group, and highest in the low-dose group after 6 weeks of treatment ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse pregnancy outcomes was 10.00% in the high-dose group, which was lower than 27.50% in the medium-dose group and 37.50% in the low-dose group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in neonatal neuropsychological development levels among the three groups at 6 months after birth ( $P > 0.05$ ). Postpartum thyroid function follow-up showed that the incidence of hypothyroidism at 1 month postpartum was 22.50% in the high-dose group, which was lower than 45.00% in the medium-dose group and 47.50% in the low-dose group ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the incidence of hypothyroidism at 3 and 6 months postpartum among the three groups ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in high-dose group was higher than that in low-dose group (20.00% vs. 25.00%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** High-dose levothyroxine sodium combined with metformin in the treatment of GDM complicated by hypothyroidism can achieve better regulation of thyroid function and glucose and lipid metabolism, improve pregnancy outcomes, and promote postpartum thyroid function recovery, but it also increases the risk of adverse reactions to some extent.

**[Key words]** Gestational diabetes mellitus; Hypothyroidism; Metformin; Levothyroxine sodium; Thyroid function

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是一种内分泌代谢疾病, 指妊娠期间出现的糖代谢紊乱、胰岛素抵抗状态。近年来随着人们生活水平提升, 临床 GDM 发生率也大大增加<sup>[1]</sup>。甲状腺功能减退症是妊娠期第二大内分泌疾病, 疾病的发生可引发胎儿智力发育障碍, 增加不良妊娠结局风险<sup>[2]</sup>。相较于正常孕妇, 存在甲状腺功能减退症孕妇发生糖代谢异常的风险更高, 甲状腺功能减退可加重 GDM 孕妇胰岛素抵抗, 促进 GDM 发生和发展<sup>[3]</sup>。二甲双胍可在一定程度上削减胃肠道对于葡萄糖的摄入量, 增加胰岛素敏感性, 对胎儿的影响小。左甲状腺素钠为甲减常用替代药物, 但若过量可能引发甲亢类似症状。因此, 合理剂量的左甲状腺素钠应用对于妊娠期甲状腺功能减退者尤为重要<sup>[4]</sup>。既往关于妊娠期左甲状腺素钠用药剂量的探讨多集中于单纯妊娠期甲状腺功能减退症, 而针对 GDM 并发甲减孕妇相关研究较少, 且对于不同剂量左甲状腺素钠对患者二甲双胍干预下的糖脂代谢变化差异未作出进一步的研究说明。基于此, 本研究对比了不同剂量左甲状腺素钠结合二甲双胍治

疗对妊娠期 GDM 并发甲状腺功能减退症患者的疗效和安全性, 分析患者糖脂代谢变化, 观察其妊娠结局、甲状腺功能转归以及新生儿神经心理发育水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2021 年 3 月至 2023 年 4 月深圳市龙岗中心医院收治的 120 例妊娠期 GDM 并发甲状腺功能减退症患者为研究对象, 按照不同给药剂量分为高剂量组、中剂量组、低剂量组, 每组各 40 例。纳入标准: (1) 符合《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》妊娠期甲减诊断<sup>[5]</sup>; (2) 符合《妊娠合并糖尿病诊治指南》GDM 诊断<sup>[6]</sup>; (3) 自然受孕, 单胎; (4) 医院伦理委员会批准, 患者及家属同意。排除标准: (1) 合并其他内分泌或免疫疾病; (2) 合并其他严重脏器疾病; (3) 恶性肿瘤; (4) 孕前即存在糖尿病、高血压、甲状腺疾病等; (5) 多囊卵巢综合征; (6) 合并感染性疾病; (7) 碘营养过量; (8) 多胎妊娠。各组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	年龄 (岁)	孕次 (次)	孕前体重指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	孕周 (周)	生育史	
					初产妇	经产妇
高剂量组 ( $n=40$ )	31.09 $\pm$ 3.22	1.69 $\pm$ 0.30	22.80 $\pm$ 2.16	25.39 $\pm$ 2.74	31 (77.50)	9 (22.5)
中剂量组 ( $n=40$ )	31.43 $\pm$ 3.19	1.71 $\pm$ 0.34	23.02 $\pm$ 2.33	24.80 $\pm$ 2.91	32 (80.00)	8 (20.00)
低剂量组 ( $n=40$ )	30.75 $\pm$ 2.96	1.73 $\pm$ 0.25	22.36 $\pm$ 1.93	25.01 $\pm$ 3.08	30 (75.00)	10 (25.00)
$F/\chi^2$ 值	0.473	2.193	0.981	0.421	0.287	
$P$ 值	0.624	0.116	0.378	0.657	0.866	

### 1.2 方法

各组患者均给予盐酸二甲双胍片 (深圳市中联制药), 口服, 0.5 g/次, 2 次/d; 给予左甲状腺素钠 (深圳市中联制药), 口服, 低剂量组左甲状腺素钠起始剂量 25  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 两周后增加至 50  $\mu\text{g}/\text{d}$ ; 中剂量组起始剂量 50  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 两周后增加至 100  $\mu\text{g}/\text{d}$ ; 高剂

量组起始剂量 75  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 两周后增加至 150  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 连续用药至分娩结束。

### 1.3 观察指标

(1) 甲状腺功能: 分别于治疗前、治疗后 6 周, 取患者空腹静脉血 4 mL, 电化学发光免疫分析仪 (德国西门子, IMMULITE1000) 检测游离三碘甲状

腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)、游离四碘甲状腺原氨酸(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)及促甲状腺激素(thyroidstimulating hormone, TSH)水平。(2)糖脂代谢水平:分别于治疗前、治疗后6周采用全自动生化分析仪(迈瑞 Mindray, BS-280)检测患者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(total cholesterol, TC)水平。(3)妊娠结局:比较各组不良妊娠结局发生率。(4)新生儿神经心理发育水平:在新生儿出生6个月后进行神经心理发育水平评估,采用《0~6岁小儿神经心理发育诊断量表》<sup>[7]</sup>,该量表包括大运动、适应能力、社会行为、语言、静息动作5个维度,≥130分、115~129分、85~114分、70~84分、≤69分分别代表高智能、中上智能、中等智能、中下智能、低下智能。(5)产后甲状腺功能转归:随访观察并比较各组患者产后1个月、3个月、6个月时甲状腺功能转归,参照《甲状腺功能减退症基层诊疗指南》<sup>[8]</sup>评估。(6)不良反应:

详细记录各组患者治疗期间不良反应发生情况。

#### 1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0软件进行数据处理与分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用配对样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者甲状腺功能比较

治疗前,各组患者FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6周后,各组患者FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>水平均较治疗前升高,且高剂量组 > 中剂量组 > 低剂量组( $P < 0.05$ ),TSH水平均较治疗前降低,且高剂量组 < 中剂量组 < 低剂量组( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 各组患者甲状腺功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FT <sub>3</sub> (pmol/L)		FT <sub>4</sub> (pmol/L)		TSH(mIU/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组( $n=40$ )	1.59 ± 0.30	3.70 ± 0.56 <sup>△*#</sup>	8.77 ± 1.10	14.71 ± 1.51 <sup>△*#</sup>	4.44 ± 0.84	1.66 ± 0.31 <sup>△*#</sup>
中剂量组( $n=40$ )	1.66 ± 0.28	3.24 ± 0.48 <sup>△*</sup>	9.21 ± 1.23	13.53 ± 1.09 <sup>△*</sup>	4.39 ± 0.73	1.91 ± 0.36 <sup>△*</sup>
低剂量组( $n=40$ )	1.63 ± 0.33	2.74 ± 0.41 <sup>△</sup>	9.05 ± 1.04	12.26 ± 1.17 <sup>△</sup>	4.50 ± 0.92	2.39 ± 0.42 <sup>△</sup>
$F$ 值	0.534	38.848	1.564	37.245	0.175	41.074
$P$ 值	0.588	<0.001	0.214	<0.001	0.840	<0.001

△ $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较; \* $P < 0.05$ ,与低剂量组比较; # $P < 0.05$ ,与中剂量组比较。

### 2.2 各组患者糖脂代谢水平比较

治疗前,各组患者糖脂代谢水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗6周后,各组患者血

清FBG、FINS、TC、TG水平均降低,且高剂量组 < 中剂量组 < 低剂量组( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 各组患者糖脂代谢水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FPG(mmol/L)		HbA1C(%)		TC(mmol/L)		TG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组( $n=40$ )	8.39 ± 0.52	5.08 ± 0.41 <sup>△*#</sup>	7.89 ± 0.64	5.52 ± 0.58 <sup>△*#</sup>	5.86 ± 0.63	4.18 ± 0.45 <sup>△*#</sup>	1.95 ± 0.29	1.41 ± 0.22 <sup>△*#</sup>
中剂量组( $n=40$ )	8.50 ± 0.63	5.37 ± 0.37 <sup>△*</sup>	7.92 ± 0.70	5.93 ± 0.46 <sup>△*</sup>	5.91 ± 0.84	4.49 ± 0.42 <sup>△*</sup>	2.01 ± 0.31	1.63 ± 0.19 <sup>△*</sup>
低剂量组( $n=40$ )	8.44 ± 0.49	5.71 ± 0.33 <sup>△</sup>	7.77 ± 0.61	6.26 ± 0.39 <sup>△</sup>	6.02 ± 0.95	4.93 ± 0.50 <sup>△</sup>	2.06 ± 0.34	1.75 ± 0.20 <sup>△</sup>
$F$ 值	0.401	28.828	0.594	23.557	0.401	27.101	1.231	28.659
$P$ 值	0.670	<0.001	0.554	<0.001	0.671	<0.001	0.296	<0.001

△ $P < 0.05$ ,与同组治疗前比较; \* $P < 0.05$ ,与低剂量组比较; # $P < 0.05$ ,与中剂量组比较。

### 2.3 各组患者不良妊娠结局发生率比较

高剂量组不良妊娠结局发生率为10.00%,分别低于中剂量组27.50%( $P < 0.05$ )和低剂量组37.50%( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 各组新生儿神经心理发育水平比较

各组新生儿出生6个月后神经心理发育水平比较,差异均无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表5。

表 4 各组不良妊娠结局发生率比较 [n(%)]

组别	早产	流产	胎膜早破	新生儿窒息	胎儿窘迫	合计
高剂量组 (n=40)	2(5.00)	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	4(10.00)*#
中剂量组 (n=40)	4(10.00)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	2(5.00)	11(27.50)*
低剂量组 (n=40)	5(12.50)	1(2.50)	4(10.00)	3(7.50)	2(5.00)	15(37.50)
$\chi^2$ 值						8.267
P 值						0.016

\* P < 0.05, 与低剂量组比较; # P < 0.05, 与中剂量组比较。

表 5 各组新生儿智力发育状况比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	大运动	适应能力	语言	社会行为	精细动作
高剂量组 (n=40)	101.85 ± 6.42	96.41 ± 5.70	100.33 ± 6.26	101.40 ± 6.38	96.33 ± 5.93
中剂量组 (n=40)	100.40 ± 5.81	96.02 ± 6.31	99.71 ± 4.77	100.81 ± 6.02	95.85 ± 4.80
低剂量组 (n=40)	99.73 ± 6.06	95.85 ± 5.94	99.50 ± 4.54	100.24 ± 7.14	95.60 ± 4.27
F 值	1.262	0.092	0.271	0.316	0.216
P 值	0.287	0.912	0.763	0.730	0.806

### 2.5 各组患者甲状腺功能转归情况比较

产后 1 个月, 随访患者甲状腺功能转归, 高剂量组甲状腺功能减退发生率为 22.50%, 低于中剂量组 45.00% 和低剂量组 47.50% (P < 0.05); 产后 3 个月、6 个月, 各组患者甲状腺功能减退发生率比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 6。

表 6 各组患者产后随访甲状腺功能减退发生率比较 [n(%)]

组别	产后 1 个月	产后 3 个月	产后 6 个月
高剂量组 (n=40)	9(22.50)*#	6(15.00)	3(7.50)
中剂量组 (n=40)	18(45.00)	8(20.00)	4(10.00)
低剂量组 (n=40)	19(47.50)	10(25.00)	6(15.00)
$\chi^2$ 值	6.416	1.250	1.208
P 值	0.040	0.535	0.547

\* P < 0.05, 与低剂量组比较; # P < 0.05, 与中剂量组比较。

### 2.6 各组患者不良反应发生率比较

高剂量组不良反应发生率为 20.00%, 高于低剂量组 2.50%, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 7。

表 7 各组患者不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	失眠多汗	心悸	心律失常	恶心呕吐	腹泻	合计
高剂量组 (n=40)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	3(7.50)	1(2.50)	8(20.00)*
中剂量组 (n=40)	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	2(5.00)	1(2.50)	5(12.50)
低剂量组 (n=40)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)
$\chi^2$ 值						-
P 值						0.040

\* P < 0.05, 与低剂量组比较; “-”采用 Fisher 确切概率法。

## 3 讨论

据相关数据<sup>[9]</sup>统计, GDM 孕妇中, 甲状腺功能减退发生率为 7% ~ 17%。GDM 孕妇机体高糖环境可通过多途径影响甲状腺激素分泌; 反过来, 甲状腺功能减退又可影响机体糖代谢, 且随减退程度增加而进一步加重, 形成恶性循环<sup>[10]</sup>。

二甲双胍可有效提高活性胰高血糖素样肽-1 表达, 以此减少葡萄糖肠吸收, 改善  $\beta$  细胞葡萄糖应答, 增加胰岛素敏感性, 阻碍糖原分解, 从而减少肝糖原输出, 降低血糖水平<sup>[11]</sup>。左甲状腺素钠具有和内分泌性激素一致作用, 在外周器官转化为 T3 与相应受体结合, 发挥激素作用, 药物半衰期长, 作用持久, 其应用有利于机体甲状腺素平衡维持。然而, 因女性妊娠期, 其机体甲状腺素动态改变, 临床对于妊娠期甲状腺功能减退症甲状腺素补充的具体剂量尚缺乏统一标准<sup>[12]</sup>。目前, 临床治疗甲减左旋甲状腺素剂量通常为 25 ~ 50  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 但因胎儿大脑发育所需甲状腺素来源母体, 需求量较大。因此, 妊娠期甲状腺功能减退需求剂量大于常用剂量<sup>[13]</sup>。故本研究对比了不同剂量左旋甲状腺素在 GDM 合并甲状腺功能减退患者中的应用效果和安全性。

在各类甲状腺激素中, FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 为常见类型, 可于甲状腺细胞合成, 在临床甲状腺功能评估中具有较高的灵敏度; TSH 也是甲状腺功能评估重要指标, 甲减状态下, 甲状腺激素分泌减少, 从而削弱 TSH 分泌负反馈, 垂体 TSH 分泌增加<sup>[14]</sup>。本研究显示, 高剂量组 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 水平均高于中剂量组, 中剂量组均高于低剂量组; 且 TSH 水平比较, 高剂量组低于中剂量组, 中剂量组低于低剂量组, 表明高剂量左甲状腺素钠对甲状腺功能调节作用优于中剂量、低剂量。左甲状腺素钠抑制垂体 TSH 生成, 增加 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 表达, 妊娠期母胎需大量甲状腺素供给, 低剂量左甲状腺素钠作用有限, 不能满足机体需要, 达不到理想的甲状腺功能调节作用。Caron 等<sup>[15]</sup>研究显示, 左甲状腺素钠的应用可改善伴 GDM 甲减患者机体糖脂代谢紊乱。本研究观察不同剂量左甲状腺素钠片联合二甲双胍治疗 GDM 并甲状腺功能减退症患者糖脂代谢改善状态。结果显示, 治疗后, 高剂量组血糖、血脂改善优于中剂量和低剂量组, 补充高剂量左甲状腺素钠, 可有效提升机体甲状腺激素水平, 提升胰岛素效应, 有利于血糖控制, 减少肝脏脂质合成。与此同时, 高剂量左甲状腺素钠可激活机体代谢, 调节维持正常血脂水平<sup>[16]</sup>。

相关研究<sup>[17]</sup>指出, 妊娠期甲减可能会引发不良妊娠结局, 影响胎儿智力发育。既往 Lage 等<sup>[18]</sup>研

究,回顾性分析妊娠期甲状腺功能减退患者临床资料,发现初始左甲状腺素钠 75  $\mu\text{g}/\text{d}$  治疗剂量孕妇流产、早产发生率低于 25  $\mu\text{g}/\text{d}$  孕妇。本研究也显示,左甲状腺素钠治疗时,高剂量药物应用对于妊娠结局的改善效果更佳,随妊娠周期延长,低剂量左甲状腺素不能满足母胎需要,影响妊娠安全;而高剂量左甲状腺素满足母胎对甲状腺激素的需求,降低不良妊娠结局风险。谭艳丽等<sup>[19]</sup>研究显示,左甲状腺素钠治疗可改善妊娠期甲减患者子代神经发育。本研究显示,各组患者不同左甲状腺素钠给药剂量下胎儿神经系统发育水平比较无统计学差异,左甲状腺素钠剂量未对胎儿神经系统发育水平造成影响。但这可能是由于样本量不足导致的结果偏倚,后续尚需进一步研究证实。与此同时,随访产后患者甲状腺功能转归,各组患者虽产后 3 个月、6 个月甲减发生率比较无明显差异,但高剂量组产后 1 个月甲状腺功能减退发生率 22.50%,低于中剂量组的 45.00% 和低剂量组 47.50%,高剂量左甲状腺素钠应用可促进产后患者甲状腺功能恢复。此外,本研究显示,高剂量组不良反应风险较高,高剂量给药可能导致患者甲状腺激素水平短时间暴增,心脏负荷增加,增加患者肝肾药物代谢负担,导致用药期间不良反应发生率增加。

综上,左甲状腺素钠高剂量给药结合二甲双胍治疗 GDM 并发甲状腺功能减退症可取得较好的甲状腺功能和糖脂代谢调节效果,有利于妊娠结局改善,促进产后患者甲状腺功能恢复,但也在一定程度上增加了不良反应发生风险。

#### 参考文献

[1] Li F, Hu Y, Zeng J, *et al.* Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus[J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2020, 59(5): 718 - 722.

[2] 胡金伟, 桑国耀, 牛瑶. 妊娠合并甲状腺功能减退患者孕早期血清 TSH 水平对妊娠不良结局的影响[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(11): 1410 - 1413.

[3] Hou AN, Wang Y, Pan YQ. A case report of IPEX syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism as the initial presentation, and a systematic review of neonatal IPEX[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2023, 43(5): 979 - 988.

[4] Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, *et al.* Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and Levothyroxine + Liothyronine in hypothyroidism[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2021, 106(11): e4400 - e4413.

[5] 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.

[6] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2017, 24(8): 45 - 52.

[7] 邹小兵, 静进. 发育行为儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 11.

[8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(11): 1022 - 1028.

[9] Chen GD, Gou XY, Pang TT, *et al.* Associations between thyroid function and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2022, 22(1): 44.

[10] Lakiang T, Daniel SA, Kauma Kurian C, *et al.* Generating evidence on screening, diagnosis and management of non-communicable diseases during pregnancy; a scoping review of current gap and practice in India with a comparison of Asian context[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0244136.

[11] 王文丽, 王慧艳. 二甲双胍对妊娠期糖尿病作用的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(6): 665 - 667.

[12] Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Goto S, *et al.* Levothyroxine and subclinical hypothyroidism in patients with recurrent pregnancy loss[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2021, 85(3): e13341.

[13] Kalaria TR, Sanders A, Ford C, *et al.* Biochemical assessment of adequate levothyroxine replacement in primary hypothyroidism differs with different TSH assays: potential clinical implications[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2022, 75(6): 379 - 382.

[14] Wang Y, Zhang Z, Chen F, *et al.* Iodine nutrition status and thyroid function of women at different phases of gestation in an iodine sufficient rural area[J]. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2021, 30(1): 99 - 103.

[15] Caron P, Grunenwald S, Persani L, *et al.* Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults[J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2022, 23(3): 463 - 483.

[16] Kent NL, Atluri SC, Moritz KM, *et al.* Maternal hypothyroidism in rats impairs placental nutrient transporter expression, increases labyrinth zone size, and impairs fetal growth[J]. *Placenta*, 2023, 139: 148 - 158.

[17] 杨慧燕, 李海燕, 金婷婷, 等. 妊娠期甲状腺功能减退孕妇促甲状腺素水平对母婴结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(2): 214 - 217.

[18] Lage MJ, Vora J, Hepp Z, *et al.* Levothyroxine treatment of pregnant women with hypothyroidism: retrospective analysis of a US claims database[J]. *Advances in Therapy*, 2020, 37(2): 933 - 945.

[19] 谭艳丽, 殷炽烽, 陈云贞. 左甲状腺素干预妊娠期亚临床甲状腺功能减退症对患者甲状腺功能及子代神经心理发育的短期影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(14): 1504 - 1507.

(收稿日期: 2024-06-03

修回日期: 2024-08-19)