

中图分类号: R969.4; R977.1*4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)20-0100-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.20.022



不同剂量左甲状腺素治疗妊娠期甲状腺功能减退症疗效比较*

吴晓容, 陈仁秀, 代逃芳

(四川省自贡市荣县人民医院, 四川 自贡 643100)

摘要:目的 比较不同剂量左甲状腺素治疗妊娠期甲状腺功能减退症(GH)的临床疗效及对患者凝血功能、甲状腺功能减退症相关因子、炎症因子的影响。方法 选取医院2020年1月至2023年12月收治的GH患者206例,按随机数字表法分为高、低剂量组,各103例,分别予左甲状腺素钠片每次50,25 μg口服,每天1次,均持续治疗至分娩。结果 治疗30 d后,高剂量组患者凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间均显著短于低剂量组($P < 0.05$);纤维蛋白原及血清促甲状腺激素、抗甲状腺过氧化物酶自身抗体、鸢尾素、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白-2、肿瘤坏死因子- α 、超敏C反应蛋白、白细胞介素6水平均显著低于低剂量组($P < 0.05$)。高剂量组患者不良妊娠结局发生率显著低于低剂量组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 高剂量左甲状腺素钠治疗GH,可改善患者凝血功能,以及血清甲状腺功能减退症相关因子及炎症因子水平,降低不良妊娠结局发生率。

关键词:剂量;左甲状腺素钠;妊娠期甲状腺功能减退症;凝血功能;炎症因子

Comparison of the Efficacy of Different Doses of Levothyroxine in the Treatment of Gestational Hypothyroidism

WU Xiaorong, CHEN Renxiu, DAI Taofang

(Rongxian People's Hospital, Zigong, Sichuan, China 643100)

Abstract: **Objective** To compare the clinical efficacy of different doses of levothyroxine in the treatment of gestational hypothyroidism (GH), and to investigate their effects on coagulation function, hypothyroidism-related factors, and inflammatory factors in patients. **Methods** A total of 206 patients with GH admitted to the hospital from January 2020 to December 2023 were selected and divided into the high-dose group and the low-dose group according to random number table method, with 103 cases in each group. The patients in the high-dose group were treated with 50 μg Levothyroxine Sodium Tablets orally once daily, while patients in the low-dose group were treated with 25 μg Levothyroxine Sodium Tablets orally once daily. Both groups received continuous treatment until delivery. **Results** After 30 d of the treatment, the thrombin time, prothrombin time, and activated partial thromboplastin time in the high-dose group were significantly shorter than those in the low-dose group ($P < 0.05$); the levels of fibrinogen, serum thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid peroxidase antibody, irisin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, tumor necrosis factor- α , high-sensitivity C-reactive protein, and interleukin-6 were significantly lower than those in the low-dose group ($P < 0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in high-dose group was significantly lower than that in the low-dose group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** High-dose levothyroxine sodium in the treatment of GH can improve patients' coagulation function, reduce levels of serum hypothyroidism related factors and inflammatory factors, and decrease the incidence of adverse pregnancy outcomes.

Key words: dosage; levothyroxine sodium; gestational hypothyroidism; coagulation function; inflammatory factors

妊娠期甲状腺功能减退症(GH)为妊娠期常见的内分泌代谢疾病,临床多表现为甲状腺激素(TH)水平不足,不仅影响胎儿神经的正常发育,还会增加妊娠期高血压和糖尿病的发生风险,进而导致早产、子痫、胎儿发育不良等不良妊娠结局^[1]。目前,左甲状腺素为GH临床首选治疗药物^[2]。虽然研究显示该药可有效调节促甲状腺激素(TSH)水平,改善甲状腺功能并维持妊娠进程,但对其最佳给药剂量尚未达成共识^[3]。此外,GH常

伴随凝血机制异常,导致患者凝血功能障碍^[4]。GH患者血清中鸢尾素及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2)等甲状腺功能减退症(简称甲减)相关因子表达水平存在异常^[5-6]。此外,炎症反应在GH的发病机制中起重要作用,抑制机体炎症反应可有效延缓GH进展^[7]。基于此,本研究中拟探讨不同剂量左甲状腺素钠治疗GH的临床疗效及对患者凝血功能、甲减相关因子、炎症因子的影响。现报道如下。

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[20PJ477]。

第一作者:吴晓容,女,大学本科,副主任医师,研究方向为妇科微创及孕产期保健,(电子信箱)49608043@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:妊娠期,且为单胎妊娠;符合《甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019年)》^[8]中甲减诊断标准;愿意接受左甲状腺素治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号:201910-15)。

排除标准:继发性甲减;既往有甲状腺疾病史;对本研究拟用药物过敏;合并其他内分泌代谢疾病;肝肾功能不全;合并感染性疾病;恶性肿瘤;依从性差。

病例选择与分组:选取医院2020年1月至2023年12月收治的GH患者206例,按随机数字表法分为高、低剂量组,各103例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=103$)

组别	产妇类型[例(%)]		年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X}\pm s$,kg/m ²)	孕周 ($\bar{X}\pm s$,周)
	初产妇	经产妇			
高剂量组	64(62.14)	39(37.86)	28.64±3.18	23.32±2.53	20.86±2.26
低剂量组	67(65.04)	36(34.95)	28.58±3.15	23.27±2.50	20.79±2.23
χ^2/t 值	0.188		0.136	0.143	0.224
P 值	0.665		0.892	0.887	0.823

1.2 方法

高、低剂量组患者分别予左甲状腺素钠片(扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司,国药准字H20041605,规格为每片50 μg)每次50,25 μg口服,每天1次;两组均持续治疗至分娩。治疗期间控制血清TSH水平在0.1~2.5 mU/L。

1.3 观察指标

采集患者治疗前及治疗30 d时的空腹静脉血,离心,分离,得血清。检测血清TSH、抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(TPO-Ab)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)等甲状腺功能指标,凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等凝血功能指标;血清鸢尾素、Lipocalin-2等甲减相关因子;血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素6(IL-6)等炎症因

子水平。观察两组胎盘异常、流产、早产、胎儿窘迫、低出生体质量儿发生情况,以及治疗期间患者恶心呕吐、头晕、心悸、失眠等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者甲状腺功能指标比较($\bar{X}\pm s$, $n=103$)

组别	TSH(mU/L)		TPO-Ab(U/mL)		FT ₃ (pmol/L)	
	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后
高剂量组	15.98±1.74	1.36±0.15 [#]	60.17±6.28	28.75±3.03 [#]	5.80±0.59	6.05±0.62
低剂量组	15.89±1.72	1.53±0.17 [#]	59.97±6.26	31.93±3.33 [#]	5.84±0.60	5.93±0.61
t 值	0.373	7.610	0.229	7.168	0.482	1.400
P 值	0.709	0.000	0.819	0.000	0.630	0.163

注:与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。表3、表5、表6同。

Note: Compared with those before treatment, [#] $P<0.05$ (for Tab. 2-3 and Tab. 5-6).

表3 两组患者甲减相关因子水平比较($\bar{X}\pm s$,ng/mL, $n=103$)

组别	鸢尾素		Lipocalin-2	
	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后
高剂量组	7.21±0.74	5.43±0.56 [#]	38.46±4.05	27.76±2.94 [#]
低剂量组	7.18±0.72	5.97±0.61 [#]	38.18±4.01	31.06±3.33 [#]
t 值	0.295	6.618	0.499	7.540
P 值	0.768	0.000	0.619	0.000

表4 两组不良妊娠结局比较[例(%), $n=103$]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse pregnancy outcomes between the two groups [case(%), $n=103$]						
组别	胎盘异常	流产	早产	胎儿窘迫	低出生体质量儿	合计
高剂量组	0(0)	1(0.97)	1(0.97)	0(0)	1(0.97)	3(2.91)
低剂量组	3(2.91)	3(2.91)	2(1.94)	1(0.97)	2(1.94)	11(10.68)
χ^2 值						4.881
P 值						0.027

表5 两组患者凝血指标比较($\bar{X}\pm s$, $n=103$)

组别	TT(s)		PT(s)		Fib(g/L)		APTT(s)	
	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后	治疗前	治疗30 d后
高剂量组	15.97±1.78	13.32±1.56 [#]	14.86±1.62	12.49±1.31 [#]	3.40±0.35	2.49±0.26 [#]	33.48±3.50	29.59±3.16 [#]
低剂量组	15.92±1.74	14.69±1.63 [#]	14.79±1.60	13.43±1.45 [#]	3.36±0.34	2.78±0.29 [#]	33.43±3.47	31.53±3.29 [#]
t 值	0.204	6.162	0.312	4.882	0.832	7.557	0.103	4.316
P 值	0.839	0.000	0.755	0.000	0.406	0.000	0.918	0.000

表 6 两组患者血清炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 103$)

Tab. 6 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups($\bar{X} \pm s, n = 103$)

组别	TNF - α (ng / mL)		hs - CRP(mg / L)		IL - 6(pg / mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高剂量组	51.35 $\pm$ 5.34	33.53 $\pm$ 3.54 [#]	8.58 $\pm$ 0.87	3.08 $\pm$ 0.32 [#]	16.65 $\pm$ 1.82	13.43 $\pm$ 1.44 [#]
低剂量组	51.08 $\pm$ 5.31	37.20 $\pm$ 3.91 [#]	8.50 $\pm$ 0.86	3.36 $\pm$ 0.35 [#]	16.60 $\pm$ 1.79	14.96 $\pm$ 1.70 [#]
<i>t</i> 值	0.350	7.062	0.664	5.992	0.199	6.970
<i>P</i> 值	0.727	0.000	0.508	0.000	0.843	0.000

表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 103$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 103$]

组别	恶心呕吐	头晕	心悸	失眠	合计
高剂量组	4(3.88)	2(1.94)	4(3.88)	2(1.94)	12(11.65)
低剂量组	2(1.94)	1(0.97)	2(1.94)	1(0.97)	6(5.83)
χ^2 值					2.181
<i>P</i> 值					0.140

3 讨论

GH 为机体 TH 水平降低及 TH 抵抗导致的疾病, 孕期对 TH 的需求显著增加, 故常易引发甲减^[9]。作为内分泌代谢疾病, GH 可影响全身多个系统, 导致多种并发症, 从而引发不良妊娠结局, 甚至危及孕妇及胎儿生命安全^[11]。左甲状腺素替代治疗是临床治疗 GH 的重要方法^[12]。研究证明, GH 可导致甲状腺结合球蛋白(TBG)水平异常升高, TBG 与 TH 结合, 进而降低机体 TH 水平, 促进 TSH 分泌^[13]。左甲状腺素可提高机体 TH 水平, 促进 TH 结合 TBG, 使机体 TBG 水平降低, 并负反馈作用于垂体, 抑制其合成、分泌 TSH, 使 TH 处于正常水平, 保证孕妇及胎儿发育生理需求^[14]。因孕期 TH 合成及胎儿发育均需要大量的碘, 母体自身碘量明显不足, 从而导致 TH 合成、分泌水平降低。左甲状腺素能外源性补充 TH, 从而调节机体 TSH 水平, 维持妊娠正常进程^[15]。尽管左甲状腺素治疗 GH 具有明显优势, 但因 GH 病机复杂, 故其用药剂量仍无定论。RAMÍREZ 等^[16]认为, 左甲状腺素治疗甲减的剂量应因病因而异。

本研究中, 高剂量组患者治疗 30 d 后的血清 TSH、TPO - Ab、Fib 水平, TT、PT、APTT, 以及不良妊娠结局发生率均低于低剂量组, 说明高剂量左甲状腺素治疗 GH 可更有助于调节患者的甲状腺功能, 改善其凝血功能, 降低不良妊娠结局发生率。TPO - Ab 为甲状腺疾病抗体, 可由胚胎刺激母体分泌, 抑制合成、分泌 TH, 导致 GH 发生^[17]。GH 患者因 TH 分泌不足, 机体合成系统性蛋白的能力降低, 致使机体代谢缓慢, 进而抑制凝血因子生成, 导致 TT、PT、APTT 延长(提示机体处于低凝状态, 出血风险增加)及 Fib 水平升高(提示

机体处于高凝状态, 血栓风险增加)^[18]。高剂量左甲状腺素可足量补充 TH, 充分发挥负反馈作用, 降低 TSH、TPO - Ab 水平, 从而维持胎儿正常发育^[19]。足量补充 TH 还可诱导系统性蛋白合成, 促进机体代谢, 降低 TT、PT、APTT 及 Fib 水平, 改善 GH 患者甲状腺功能, 避免不良妊娠结局的发生^[20]。

本研究中, 高剂量组患者治疗 30 d 后的血清鸢尾素、Lipocalin - 2 及 TNF - α 、hs - CRP、IL - 6 水平均显著低于低剂量组, 说明高剂量左甲状腺素更有助于调节甲减相关因子水平, 缓解炎症反应。鸢尾素为肌肉因子, 可参与代谢性疾病、凝血功能障碍等多种疾病的发生发展。GH 患者多存在凝血功能及血脂代谢异常, 凝血功能异常可导致鸢尾素水平改变, 血脂代谢异常可促进鸢尾素代偿性生成, 致使其血清水平升高^[21]。Lipocalin - 2 属脂质运载蛋白家族, 在细胞分化、炎症反应、代谢异常等多种生理过程中具有重要作用^[22]。康连风等^[23]的研究证明, Lipocalin - 2 水平与亚临床 GH 患者 TH 水平、母婴结局密切相关。金晖等^[24]研究证明, 免疫炎症反应是导致 GH 的重要病理机制之一。TNF - α 可调节免疫应答, 诱导单核细胞生成白细胞介素, 促进炎症反应^[25]。hs - CRP 为常用炎症标志物, 其水平的异常改变伴随炎症反应全过程^[26]。IL - 6 可参与调节机体免疫, 诱导中性粒细胞激活, 参与 GH 的发生及进展^[27]。高剂量左甲状腺素可快速充分补充机体所需 TH, 改善机体凝血功能及异常血脂代谢, 缓解机体炎症免疫反应, 有效调节甲减相关因子、炎症因子, 维持胎儿正常发育。本研究中两组患者不良反应发生率无明显差异, 说明高剂量左甲状腺素不会明显增加不良反应。

对于甲状腺功能低下的成人患者, 左甲状腺素钠片药品说明书指导剂量为 25 ~ 50 $\mu\text{g} / \text{d}$ (初始), 后在医师指导下逐渐增加, 每次增加 25 ~ 50 μg , 间隔 2 ~ 4 周, 直至 100 ~ 200 $\mu\text{g} / \text{d}$ 。且无任何报道表明左甲状腺素会对胎儿产生危害, 即便使用高剂量, 乳汁中所含甲状腺激素仍不足以对婴儿产生影响, 导致其发生甲状腺功能亢进或 TSH 分泌被抑制。故本研究中两组患者使用左甲状腺素的剂量均处于安全范围, 无超药品说明书用药, 且妊娠期间两组 TSH 均控制于 0.1 ~ 2.5 mU / L,

满足相关要求。

综上所述,高剂量左甲状腺素钠治疗GH,可改善患者的凝血功能,降低血清甲减相关因子及炎症因子水平,降低不良妊娠结局发生率。

参考文献

- [1] PEARCE EN. Management of Hypothyroidism and Hypothyroxinemia During Pregnancy [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28 (7): 711 – 718.
- [2] CHAKER L, RAZVIS, BENSENOR IM, et al. Hypothyroidism [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8 (1): 30.
- [3] 韩转茹, 付姗姗, 王 亮. 不同剂量左甲状腺素钠片对妊娠合并甲状腺功能减退患者的疗效及安全性观察 [J]. *贵州医药*, 2023, 47 (3): 375 – 376.
- [4] 高芳芳, 常正江. 甲状腺功能减退患者凝血相关指标水平变化及临床意义 [J]. *贵州医药*, 2023, 47 (8): 1209 – 1210.
- [5] BOCALE R, BARINI A, D'AMORE A, et al. Thyroid hormones modulate irisin concentrations in patients with recently onset hypothyroidism following total thyroidectomy [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44 (7): 1407 – 1412.
- [6] 尹进波, 周宗爱, 汤智越, 等. 妊娠合并甲状腺功能减退患者血清 apelin、lipocalin – 2 表达及与血脂关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27 (3): 355 – 358.
- [7] KUBIAK K, SZMIDT MK, KALUZA J, et al. Do Dietary Supplements Affect Inflammation, Oxidative Stress, and Antioxidant Status in Adults with Hypothyroidism or Hashimoto's Disease? – A Systematic Review of Controlled Trials [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (10): 1798.
- [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] QUIROZ – ALDAVE JE, CONCEPCIÓN – ZAVALA MJ, DURAND – VÁSQUEZ MDC, et al. Refractory Hypothyroidism: Unraveling the Complexities of Diagnosis and Management [J]. *Endocr Pract*, 2023, 29 (12): 1007 – 1016.
- [10] KNØSGAARD L, ANDERSEN S, HANSEN AB, et al. Maternal hypothyroidism and adverse outcomes of pregnancy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2023, 98 (5): 719 – 729.
- [11] GÓMEZ – LAVÍN FERNÁNDEZ L, COMAS ROVIRA M, PINA PÉREZ S, et al. Management of foetal hyperthyroidism in a mother with autoimmune hypothyroidism: A case report [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2023, 70 (7): 511 – 516.
- [12] GOTTWALD – HOSTALEK U, KAHALY GJ. Optimizing levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism during pregnancy [J]. *Curr Med Res Opin*, 2024, 40 (1): 43 – 49.
- [13] YOSHIHARA A, NOH JY, INOUE K, et al. Incidence of and Risk Factors for Neonatal Hypothyroidism Among Women with Graves' Disease Treated with Antithyroid Drugs Until Delivery [J]. *Thyroid*, 2023, 33 (3): 373 – 379.
- [14] PROVINCIATTO H, MOREIRA MVB, NEVES GR, et al. Levothyroxine for subclinical hypothyroidism during pregnancy: an updated systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 309 (6): 2387 – 2393.
- [15] ZHAO Z, ZHOU Q, ZHAO H, et al. Association between levothyroxine treatment for maternal subclinical hypothyroidism with negative TPOAb and early child neurodevelopment: A prospective real – world clinical trial [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2023, 102 (9): 1183 – 1192.
- [16] RAMÍREZ SLA, PUSTILNIK E, FELDMAN R, et al. Optimal levothyroxine dose to achieve euthyroidism in patients with primary hypothyroidism: analysis according to etiology [J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2022, 79 (4): 353 – 357.
- [17] OSINGA JAJ, LIU Y, MÄNNISTÖ T, et al. Risk Factors for Thyroid Dysfunction in Pregnancy: An Individual Participant Data Meta – Analysis [J]. *Thyroid*, 2024, 34 (5): 646 – 658.
- [18] 段 蓓, 王 敏, 郑福利. 妊娠期糖尿病合并甲状腺功能减退孕妇脂代谢、凝血功能指标的变化分析 [J]. *贵州医药*, 2024, 48 (1): 65 – 67.
- [19] CARON P, GRUNENWALD S, PERSANI L, et al. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23 (3): 463 – 483.
- [20] BARRIO M, RAEBURN CD, MCINTYRE R, et al. Computer – Assisted Levothyroxine Dose Selection for the Treatment of Postoperative Hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2023, 33 (5): 547 – 555.
- [21] 邓文娟, 王 静, 宁改君, 等. 妊娠期甲减患者孕晚期鸢尾素水平与机体代谢指标及母婴妊娠结局的相关性分析 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48 (6): 1145 – 1148.
- [22] ASAF S, MAQSOOD F, JALIL J, et al. Lipocalin 2 – not only a biomarker: a study of current literature and systematic findings of ongoing clinical trials [J]. *Immunol Res*, 2023, 71 (3): 287 – 313.
- [23] 康连凤, 郭富生, 张 琼. 妊娠合并亚临床性甲状腺功能减退症患者血清 IGF – 1、lipocalin – 2 水平与甲状腺激素和母婴结局的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19 (5): 638 – 641.
- [24] 金 晖, 刘尚全. 妊娠期甲状腺功能减退的临床研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34 (9): 1272 – 1274.
- [25] TIEGS G, HORST AK. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44 (4): 445 – 459.
- [26] RABBANI E, GOLGIRI F, JANANI L, et al. Randomized Study of the Effects of Zinc, Vitamin A, and Magnesium Co – supplementation on Thyroid Function, Oxidative Stress, and hs – CRP in Patients with Hypothyroidism [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199 (11): 4074 – 4083.
- [27] 何玉花, 张彩红, 徐凤英, 等. 妊娠期糖尿病合并甲状腺功能减退孕妇相关指标变化及不良妊娠结局发生情况 [J]. *中国初级卫生保健*, 2023, 37 (1): 101 – 104.

(收稿日期: 2024 – 08 – 20; 修回日期: 2025 – 03 – 21)