“拨乱反正”谈甲功异常

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003119

妊娠合并Graves病及甲状腺结节病1例并文献复习

刘秋宏，何潇潇，刘芸廷，胡玲玲，董　伦，程　伟，田茗源，刘东方，杨刚毅，李　钶
（重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢病科，重庆　400010）

Pregnancy complicated with Graves' disease and thyroid nodule: a case report and literature review

Liu Qiuhong，He Xiaoxiao，Liu Yunting，Hu Lingling，Dong Lun，Cheng Wei，Tian Mingyuan，Liu Dongfang，Yang Gangyi，Li Ke
（*Department of Endocrinology and Metabolism，The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

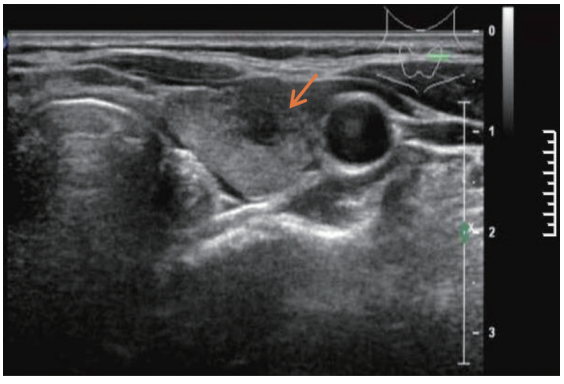
【中图分类号】R581　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2022-06-27

1　病例介绍

患者女，33岁，2019年3月5日因“停经11⁺3周”于重庆医科大学附属第二医院妇科门诊就诊，因“甲状腺功能异常”转诊至内分泌与代谢病科。患者10余年前曾患“甲状腺功能亢进症”，口服药物（具体类型和剂量不详）2年后停药。5年前于外院诊断为“甲状腺功能减退症”，规律使用“左甲状腺素（levothyroxine，LT4）12.5 μg qd”治疗，并于2017年产下1子（剖宫产，体健），孕期及产后持续使用“LT4 12.5 μg qd ”。本次就诊前3周于外院产检时发现甲状腺激素水平升高，遂停用LT4。本次就诊复查甲状腺功能发现促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）降低，游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）和促甲状腺激素受体抗体（thyroid stimulating hormone receptor antibody，TRAb）升高（表1），诊断为“①妊娠状态（G2P1 孕11⁺3周）；②甲状腺功能亢进症Graves病”，予以“丙基硫氧嘧啶（propylthiouracil，PTU）50 mg tid”治疗。用药2周（孕13周）出现皮肤瘙痒，服用氯雷他定及外涂炉甘石洗剂后症状无缓解，停用PTU后皮肤症状逐渐消失。但孕16周FT4和TRAb水平再次升高（表1），遂启用“甲巯咪唑（methimazole，MMI）5 mg qd”，随后每2~4周复查甲状腺功能并根据结果调整药物剂量，于孕26周停用MMI，甲状腺功能保持在孕期正常范围直至分娩（表1）。

作者介绍：刘秋宏，Email：L15223888537@163.com，研究方向：甲状腺疾病研究和治疗。
通信作者：李　钶，Email：like@hospital.cqmu.edu.cn。
基金项目：重庆市科委联合中青年高端人才资助项目（编号：2022GDRC018）；重庆医科大学附属第二医院“宽仁英才”资助项目。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0852.004.html（2022-11-15）

初诊时患者诉外院行甲状腺彩超未见异常，孕32周再次追问病史，发现其未曾进行过上述检查，遂行甲状腺彩超发现“左侧叶上份一等回声区，约0.8 cm×0.7 cm×1.8 cm（左右径×前后径×上下径），甲状腺影像报告及数据系统（thyroid imaging report and date system，TI-RADS）分类为4b类”（图1），降钙素、甲状腺球蛋白（thyroglobulin，Tg）未见异常，启动主动监测，产后完善细针穿刺细胞学检查（fine needle aspiration cytology，FNAC）。



注：左侧叶上份一等回声区，大小约0.8 cm×0.7 cm×1.8 cm（左右径×前后径×上下径），边界不清楚，边缘欠规则，内部回声不均质，其内可见片状低回声区及点状强回声，CDFI：等回声区内部及周边可见点条状彩色血流信号；TI-RADS分类4b类

图1　孕32周甲状腺彩超（2019年7月）

患者于孕39周行剖宫产生下一名健康新生儿，母乳喂养。产后1个月于外院复查甲状腺功能正常，TRAb阳性（具体不详）。产后4个月患者因“甲状腺功能亢进症复发”再次于内分泌代谢病科就诊，甲状腺功能检查结果见表2，诊断为“甲状腺功能亢进症Graves病”，予“MMI 15 mg qd”治疗，持续哺乳，2~4周复查甲状腺功能并调整药物剂量（表2）。

表 1　孕期甲状腺检测指标和用药情况

检测时间	检测指标						用药
	TSH[a]	FT3[b]	FT4[c]	TRAb[d]	TPOAb[e]	TgAb[f]	
孕 11 周	<0.005	11.0	35.5	5.12	322.7	245.1	PTU 50 mg tid
孕 13 周	0.005	6.3	22.2	5.40	–	–	PTU 50 mg tid
孕 16 周	<0.005	8.0	25.8	–	–	–	MMI 5 mg qd
孕 18 周	<0.005	5.7	19.4	4.90	–	–	MMI 2.5 mg qd
孕 20 周	0.008	4.6	14.5	5.10	–	–	MMI 2.5 mg qod
孕 22 周	0.056	4.6	15.1	5.05	–	–	MMI 2.5 mg qod
孕 26 周	0.496	4.1	13.1	3.75	–	–	停药
孕 28 周	0.248	4.3	14.4	3.17	–	–	停药
孕 36 周	0.583	4.2	13.4	–	121.4	109.5	停药

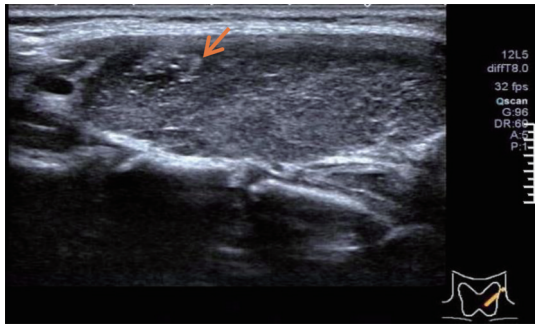
注：a，促甲状腺激素，参考范围：非孕期 0.35~5.00 μIU/mL，孕早期 0.05~5.17 μIU/mL，孕中期 0.39~5.22 μIU/mL，孕晚期 0.06~6.84 μIU/mL；b：游离三碘甲腺原氨酸，参考范围：3.1~6.8 pmol/L；c：游离甲状腺素，参考范围：非孕期 9.5~24.5 pmol/L，孕早期 12.91~22.35 pmol/L，孕中期 9.81~17.26 pmol/L，孕晚期 9.12~15.71 pmol/L；d：抗促甲状腺素受体抗体，参考范围 0.0~1.75IU/mL；e：抗甲状腺过氧化物酶抗体，参考范围 0.0~34.0 IU/mL；f：抗甲状腺球蛋白抗体，参考范围 0.0~115.0 IU/mL

表 2　产后甲状腺检测指标和用药情况

检测时间	检测指标							用药
	TSH	FT3	FT4	TRAb	TPOAb	TgAb	Tg[a]	
产后 4 个月	<0.005	47.2	>100.0	26.63	421.7	299.5	13.53	MMI 15 mg qd
产后 5 个月	<0.005	15.2	22.5	34.18	>600.0	710.4	16.04	MMI 10 mg qd
产后 7 个月	<0.005	8.3	16.7	31.73	–	–	7.38	MMI 10 mg qd
产后 8 个月	<0.005	6.7	13.8	24.12	401.5	645.3	–	MMI 7.5 mg qd
产后 9 个月	<0.005	9.7	25.1	21.81	436.1	783.5	8.20	MMI 15 mg qd
产后 9^{+7} 个月	0.009	3.7	16.0	16.27	337.0	412.2	3.03	行甲状腺全切术

注：a，参考范围 1.40~78.00 μg/L

产后 6 个月复查甲状腺彩超提示结节较孕期无增大（图 2）；产后 8 个月完善 FNAC 及分子检测，结果显示 BRAFV600E 基因为野生型，细胞病理提示“甲状腺乳头状癌”（图 3）；产后 9 个月于重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺外科行甲状腺全切术，最终病理诊断为“左甲状腺乳头状癌”（图 4）。术后行 TSH 抑制治疗（表 3）。随访至术后第 22 个月，血清 TSH 维持在 0.034 ~ 1.89 μIU/mL，Tg 持续小于 0.04 μg/L，LT4 剂量为 87.5 μg/d，甲状腺彩超未见占位性病变。该患者病情变化及治疗重要节点如图 5 所示，甲状腺功能变化如图 6 所示。



注：左侧叶上方一稍高回声区，边缘模糊，内部回声不均质，其内见数个细小点状强回声，大小约 0.6 cm×0.8 cm×0.7 cm（左右径×前后径×上下径）；TI-RADS 分类 4b

图 2　产后 6 个月甲状腺彩超（2020 年 3 月）

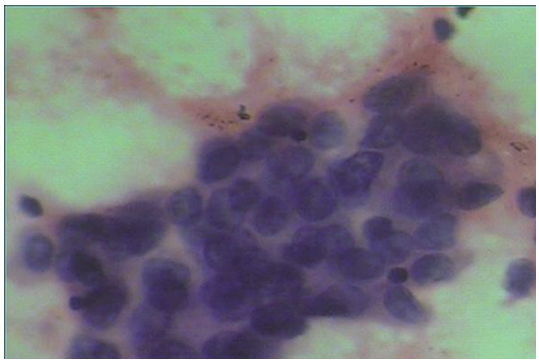


图 3　细针穿刺细胞学病理：左侧甲状腺乳头状癌（HE，400×，2020 年 5 月）

2　文献复习

2.1　妊娠合并甲状腺功能亢进症（Graves 病）

本例患者系育龄期女性，为 Graves 病好发人群，Graves 病在妊娠前的发病率为 0.4%~1.3%，妊娠期发病率为 0.2%[1]。FT4、TRAb、抗甲状腺药物（antithyroids drugs，ATDs）均可通过胎盘屏障影响胎儿健康。未经治疗或治疗不充分的妊娠期 Graves 病，不仅可能导致流产、早产、死产、胎儿宫内生长受限、低出生体质量儿、胎儿甲亢、新生儿一过性中枢

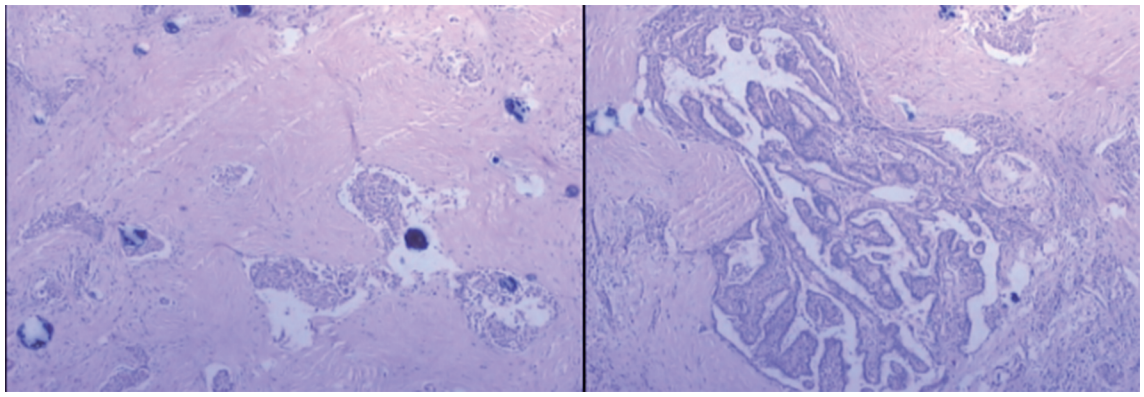


图 4　甲状腺全切术后病理（左甲状腺乳头状癌，HE，左 40×，右 100×，2020 年 6 月）

表 3　甲状腺全切术后甲状腺检测指标和 TSH 抑制治疗用药情况

检测时间	检测指标							用药
	TSH	FT3	FT4	TRAb	TPOAb	TgAb	Tg	
术后第 5 天	0.019	2.5	8.3	–	343.5	828.2	0.294	LT4 75 μg qd
术后 1 个月	1.090	3.7	17.7	14.78	–	–	<0.04	LT4 87.5 μg qd
术后 2 个月	1.380	3.6	20.3	7.05	–	–	<0.04	LT4 87.5 μg qd
术后 3 个月	1.570	4.0	20.0	6.17	141.8	108.8	<0.04	LT4 100/87.5 μg qod
术后 8 个月	1.890	4.7	19.4	2.14	–	–	<0.04	LT4 100 μg qd
术后 10 个月	0.034	4.3	23.9	1.67	–	–	<0.04	LT4 100 μg qd
术后 13 个月	0.744	4.2	23.3	1.40	–	–	<0.04	LT4 87.5 μg qd
术后 17 个月	2.410	3.6	19.0	1.57	–	–	<0.04	LT4 87.5/75 μg qod
术后 18 个月	0.685	4.7	23.5	–	–	–	<0.04	LT4 87.5 μg qd
术后 22 个月	0.694	4.8	22.6	1.37	5.8	17.6	<0.04	LT4 87.5 μg qd

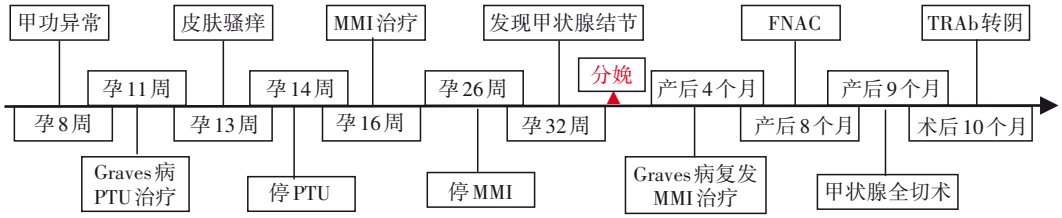
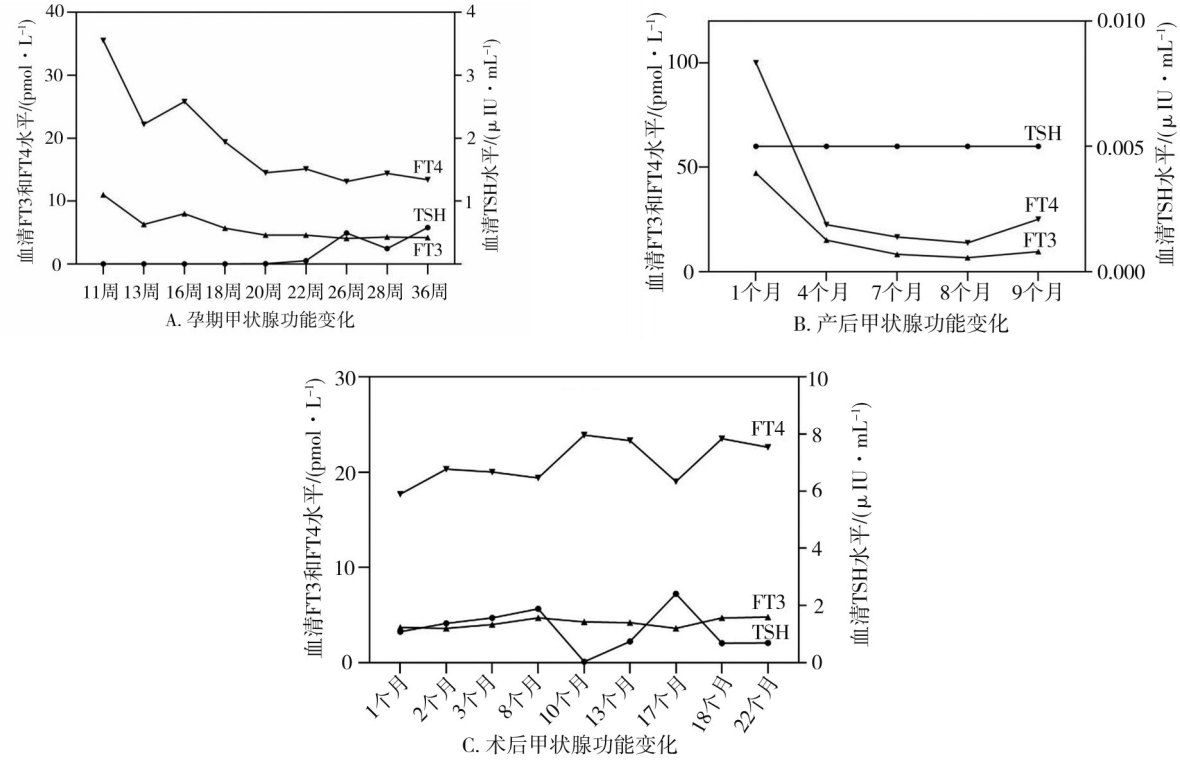


图 5　主要病情变化及时间节点

性甲减、后代神经智力受损等不良结局，还会引起母体患妊娠期高血压、充血性心力衰竭、甲状腺危象等疾病的风险增加[2]。

根据国内外指南推荐[2-3]，对于正在使用 MMI 治疗的备孕女性患者，建议妊娠前更换为 PTU，将甲状腺功能控制正常且平稳时再妊娠；对于已确诊妊娠的 Graves 病患者，建议立即暂停使用 ATDs，并检测甲状腺功能和 TRAb，评估是否需继续使用 ATDs，尽量在 ATDs 相关出生缺陷的危险窗口期（孕 6～10 周）前停药。但若仍需继续用药，孕早期优先选择致畸严重程度更轻的 PTU，使用 MMI 者尽早更换为 PTU，而孕中晚期选用何种药物目前尚无明确建议。对于哺乳期患者，若必须使用 ATDs，目前认为从母体血液进入乳汁的 ATDs 剂量远低于治疗剂量，对母乳喂养的婴儿没有风险，哺乳期间推荐使用低到中等剂量的 MMI 和 PTU（推荐 MMI 最大剂量 20 mg/d，PTU 最大剂量 300 mg/d）。

随着妊娠进展和胎盘生长，母体内 $CD4^+$ $CD25^+$调节性 T 细胞增加等多种因素导致母体在妊娠期间出现自身免疫应答的抑制，以维持对胎儿的耐受[4]，尤其是孕中晚期会出现“免疫豁免”，母体 TRAb 也会因此出现分泌减少，甲状腺功能亢进由此改善；产后随着胎儿娩出，母体 $CD4^+CD25^+$调节性 T 细胞减少[4]，上述“免疫豁免”解除，出现暂时性的“免疫反跳”，可能导致产后血清 TRAb 滴度上升，引起 Graves 病复



注：TSH < 0.005 μIU/mL记为0.005 μIU/mL，FT4 > 100 pmol/L记为100 pmol/L

图 6　甲状腺功能变化情况

发。所以Graves病女性患者在产后需警惕病情复发。多项研究表明，Graves病患者在停用ATDs时若血清TRAb阳性则具有更高的复发风险[5-7]。本例患者血清TRAb滴度在孕中晚期时下降，MMI逐渐减量，于孕26周时停用，然而于产后4个月时血清TRAb滴度较孕期明显升高，并出现Graves病复发（图7）。

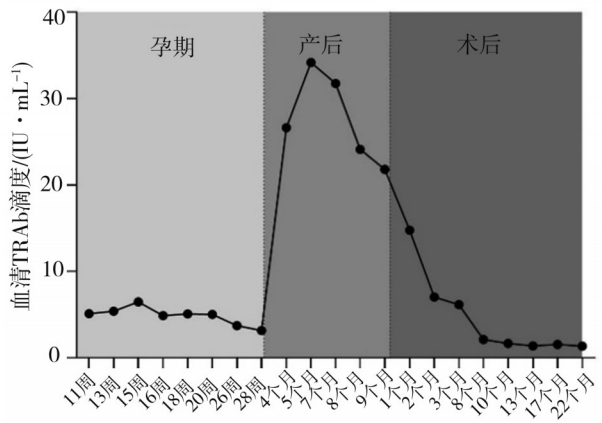


图7　血清TRAb滴度随时间变化情况

2.2　妊娠合并甲状腺结节

妊娠期甲状腺结节的患病率为3%~30%，随着年龄、产次增加而上升[8-11]。由于研究人群不同，文献报道的妊娠期恶性甲状腺结节发生率相差较大。近期发表的一篇双中心、回顾性研究发现，妊娠期恶性甲状腺结节的发生率为8.1%，与常见的非妊娠人群（5%~10%）相似[12]。

妊娠期间发现甲状腺结节，临床医生需进行充分评估以了解结节性质，包括完整的病史采集、详细的体格检查、血清TSH测定以及颈部彩超检查，必要时可对结节进行FNAC[2-3]。目前认为，妊娠不会改变FNAC获得的微观细胞形态改变结果，且FNAC可于妊娠任何阶段进行。为了安全起见，更推荐于孕中期进行。本例患者于孕32周发现甲状腺结节，TI-RADS分类为4b类，同时合并Graves病，孕期TSH维持在0.005~0.583 μIU/mL（<1.0 mU/L），降钙素、癌胚抗原、甲状旁腺素均为阴性。根据指南推荐，TSH水平处于抑制状态并持续至孕16周以后者可于产后行FNAC[2-3]。虽该患者最终诊断为甲状腺乳头状癌，但孕期主动监测、产后行甲状腺结节FNAC及甲状腺切除术并未导致患者出现不良预后。

2.3　Graves病合并分化型甲状腺癌的术后管理

Graves病合并分化型甲状腺癌为甲状腺切除的指征，术式主要为甲状腺次全切除术或全切除术[13]，但全切除术后Graves病和分化型甲状腺癌复发率较次全切除术更低，故更推荐甲状腺全切除术。TSH抑制治疗是分化型甲状腺癌术后内分泌治疗的重要环节，抑制肿瘤复发和转移的同时改善

手术引起的甲状腺功能低下。TSH抑制治疗用药首选LT4。在初治期（术后1年内），TSH抑制治疗的目标根据复发风险制定；在随访期（初治期后的5~10年），TSH抑制目标应根据动态评估治疗反应性、TSH抑制治疗副作用风险调整[14-15]。本例患者系分化型甲状腺癌，病变局限于左侧甲状腺内，术式为甲状腺全切术，术后病理未提示侵袭性病理亚型，无血管侵袭，无淋巴结转移。本例患者初始复发危险度分层为复发低风险，同时血清Tg不可测（<0.04 μg/L），推荐TSH抑制目标为0.5~2.0 mU/L[14-15]，其初治期实际TSH抑制水平为0.019~1.89 μIU/mL（表3）。随访至术后22个月，该患者影像学及血清学（Tg）均未发现病变，归为反应良好，同时无TSH抑制副作用相关危险因素，故TSH抑制治疗副作用风险归为极低危，推荐TSH抑制目标为0.5~2.0 mU/L[15]，随访期实际TSH抑制水平为0.685~2.41 μIU/mL（表3）。LT4剂量调整阶段每4~6周应复查血清TSH了解是否达标，达标后可每3~6个月复查1次血清TSH[15]；血清Tg和TgAb、颈部彩超的监测频率一般为6~12个月1次，高危者可增加复查次数，中低危患者可适当延长复查间隔[14-15]。

2.4 甲状腺切除术对血清TRAb滴度的影响

血清TRAb（尤其甲状腺刺激性抗体）是Graves病的特征性抗体，反映了疾病的活动性。血清TRAb阴性可提高Graves病治疗缓解率、降低复发率，转阴后可考虑停用ATDs[13]，但目前缺乏有效降低血清TRAb滴度的治疗方式。

日本学者对549名接受ATDs治疗的Graves病患者进行长期随访，发现血清TRAb首次变为阴性的平均时间为1.5年，且在ATDs连续治疗5年后有21%的患者血清TRAb仍呈阳性[16]。Laurberg P等[17]发现接受^{131}I治疗的患者在治疗后5年内平均血清TRAb值远高于正常参考范围。而接受甲状腺全切手术的Graves病患者的血清TRAb滴度在术后早期（前3个月）可快速下降，在术后后期（术后3~12个月）下降速度逐渐变缓[18]。相比ATDs和^{131}I治疗，甲状腺切除术能最大幅度降低血清TRAb滴度[19]。细观本例患者血清TRAb滴度变化过程，在使用ATDs治疗的妊娠阶段及产后4~9个月，血清TRAb始终未能降至正常（术前TRAb最低点出现在孕晚期，为3.17 IU/mL）。而行甲状腺全切术2个月后，该患者血清TRAb滴度已较术前下降>50%，术后10个月降为阴性（图8）。此外，在一些文献中血浆置换也被尝试用于降低TRAb滴度，但只能暂时降低血清TRAb，该方法主要用于甲状腺危象时清除过多的甲状腺激素[13]；甲状腺刺激阻断性单克隆抗体K1-70能特异性地拮抗TSH受体，但迄今为止国内外临床上均未批准用于Graves病患者治疗[20]。综上所述，甲状腺切除术可能是目前降低血清TRAb滴度可获得的最有效方式，尤其适用于计划近期妊娠的TRAb高滴度Graves病女性患者。甲状腺切除术降低血清TRAb滴度的机制可能与甲状腺自身抗原和自身反应性T淋巴细胞和B淋巴细胞被手术清除有关[21]。甲状腺内B淋巴细胞被手术清除可能是术后早期血清TRAb滴度快速下降的原因；而术后后期血清TRAb滴度下降速度减慢的原因可能与甲状腺外的记忆淋巴细胞会继续产生TRAb有关[18]。

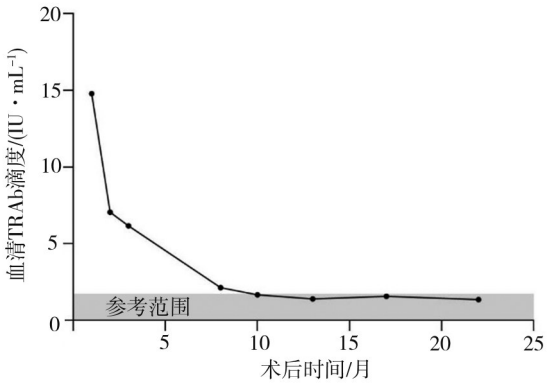


图8 甲状腺全切术后血清TRAb滴度随时间变化情况

3 总 结

本文报道了1例于孕早期诊断为Graves病，且于孕晚期发现甲状腺结节（产后病理诊断为甲状腺乳头状癌）的病例，回顾了目前国内外指南对妊娠合并Graves病、妊娠合并甲状腺结节及Graves病合并分化型甲状腺癌的诊疗推荐，讨论了甲状腺切除术对血清TRAb滴度的影响。本病例及文献回顾说明，在充分评估和良好管理之下，Graves病、甲状腺结节，甚至分化良好的甲状腺癌均不是妊娠的绝对禁忌证。对于合并甲状腺疾病的育龄期女性需于孕前进行包括甲状腺激素、甲状腺自身抗体和甲状腺彩超在内的甲状腺状态和甲状腺治疗方案的全面评估，而临床医生应充分让患者知晓甲状腺疾病及其治疗对妊娠的影响，在稳定的甲状腺功能正常状态下妊娠，并于产后持续关注其甲状腺健康。

参 考 文 献

[1] Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3): 238-249.

[2] 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南（第2版）[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636-665.

Guideline on diagnosis and management of thyroid diseases during preg-

nancy and postpartum(2nd edition)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2019, 35(8):636-665.

[3] 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):315-389.

[4] Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive $CD25^{+}CD4^{+}$ regulatory T-cell subset[J]. Immunology, 2004, 112(1):38-43.

[5] Da Silva Santos T, Oliveira JC, Freitas C, et al. Thyroid-stimulatory antibody as a predictive factor for Graves' disease relapse[J]. Cureus, 2022, 14(2):e22190.

[6] Kwon H, Kim WG, Jang EK, et al. Usefulness of measuring thyroid stimulating antibody at the time of antithyroid drug withdrawal for predicting relapse of Graves disease[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2016, 31(2):300-310.

[7] Struja T, Fehlberg H, Kutz A, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and Meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(1):87-97.

[8] Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73(2):421-427.

[9] 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[J]. Thyroid, 1993, 3(1):7-9.

[10] Kung AWC, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3):1010-1014.

[11] Sahin SB, Ogullar S, Ural UM, et al. Alterations of thyroid volume and nodular size during and after pregnancy in a severe iodine-deficient area[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2014, 81(5):762-768.

[12] Jiskra J, Horáček J, Špitálníková S, et al. Thyroid nodules and thyroid cancer in women with positive thyroid screening in pregnancy: a double-centric, retrospective, cohort study[J]. Eur Thyroid J, 2022, 11(2):e210011.

[13] 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12):1129-1135.
Guideline for primary care of hyperthyroidism: practice version(2019)[J]. Chin J Gen Pract, 2019, 18(12):1129-1135.

[14] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1):1-133.

[15] 赫 捷, 李 进, 程 颖, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)分化型甲状腺癌诊疗指南2021[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(12):1164-1201.
He J, Li J, Cheng Y, et al. Guidelines of Chinese society of clinical oncology(CSCO) differentiated thyroid cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(12):1164-1201.

[16] Bandai S, Okamura K, Fujikawa M, et al. The long-term follow-up of patients with thionamide-treated Graves' hyperthyroidism[J]. Endocr J, 2019, 66(6):535-545.

[17] Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(1):69-75.

[18] Yoshioka W, Miyauchi A, Ito M, et al. Kinetic analyses of changes in serum TSH receptor antibody values after total thyroidectomy in patients with Graves' disease[J]. Endocr J, 2016, 63(2):179-185.

[19] Nalla P, Young S, Sanders J, et al. Thyrotrophin receptor antibody concentration and activity, several years after treatment for Graves' disease[J]. Clin Endocrinol, 2019, 90(2):369-374.

[20] Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, et al. TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70™ targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy: results from a phase I clinical trial[J]. Clin Endocrinol, 2022, 96(6):878-887.

[21] De Bellis A, Conzo G, Cennamo G, et al. Time course of Graves' ophthalmopathy after total thyroidectomy alone or followed by radioiodine therapy: a 2-year longitudinal study[J]. Endocrine, 2012, 41(2):320-326.

（责任编辑：唐秋姗）