

患有甲亢危象产妇转诊处理及注意事项

程蔚蔚*, 沈虹

作者单位: 200030 上海, 上海交通大学附属国际和平妇幼保健院产科

作者简介: 程蔚蔚, 毕业于上海医科大学, 博士, 主任医师, 研究方向为产科高危妊娠; 沈虹, 毕业于复旦大学医学院, 硕士, 副主任医师, 研究方向为产科高危妊娠

* 通讯作者, E-mail: wwcheng29@sohu.com

【关键词】 甲亢危象产妇; 转诊; 注意事项

【中图分类号】R 714.256

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2018)03-012-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.03.05

甲状腺功能亢进症简称甲亢, 是由于甲状腺激素分泌过多而导致的机体高代谢和交感神经系统兴奋性增加引起的一系列临床表现。甲亢危象是指甲亢患者由于各种应激因素的刺激, 导致原有甲亢症状的急骤加重和恶化, 并出现危及生命的严重状态。妊娠期由于机体内分泌系统本身出现一系列变化, 基础代谢率增加, 使妊娠期甲亢相对难以鉴别。而妊娠期由于孕妇不正规产检、甲亢孕妇担心药物对胎儿的影响未正规服药及合并其它内科及产科合并症使甲亢危象发生率增加, 约为非孕期的10倍。妊娠期合并甲亢危象病情凶险, 严重危害母婴安全, 母婴病死率约20%~30%。早期识别诊断并积极治疗是甲亢危象抢救成功的关键。甲亢危象是内分泌疾病, 产科医生如何判断诊治及规范转诊是甲亢危象抢救成功的另一关键点。所以我们罗列了孕期甲亢及甲亢危象特征性问题, 并回答患有甲亢危象产妇转诊处理及注意事项。

1 妊娠早期血清促甲状腺激素<0.1 mIU/L, 提示存在甲状腺毒症吗? 需要进一步做什么检查

不一定, 当妊娠早期出现促甲状腺激素(thyroid

stimulating hormone, TSH)降低, 应转诊至内分泌医生处就诊, 进一步测定血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、血清总甲状腺素(total serum thyroxine, TT_4)、促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroperoxidase antibody, TPOAb), 并检查体征是否有甲状腺肿大、突眼症等。但是禁忌孕期行 ^{131}I 摄取和放射性核素扫描检查。

2 妊娠早期出现妊娠甲亢综合征是怎么回事? 这类患者会发生甲亢危象吗?

妊娠甲亢综合征(syndrome of gestational hyperthyroidism, SGH)发生在妊娠前半期, 呈一过性, 与人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)产生增多, 过度刺激甲状腺激素产生有关。临床特点是妊娠8~10周发病, 可出现心悸、焦虑、多汗等高代谢症状, 血清 FT_4 和 TT_4 升高, 血清TSH降低或者不能测及。本病与妊娠剧吐相关, 30%~60%妊娠剧吐者发生SGH, 甲状腺自身抗体阴性。一般妊娠18~19周病情开始好转, 甲状腺功能开始趋于正常, 无需用药, 但需要随访甲状腺功能。SGH需要与Graves病甲亢鉴别, 后者常

伴有甲状腺肿大、突眼征及 TRAb、TPOAb 等甲状腺自身抗体阳性。SGH 一般不会发生甲亢危象。

3 孕期甲亢危象发生的诱因

甲亢危象主要发生在甲亢病情加重或治疗不充分及未经治疗的孕妇,具有发病迅速、变化快、病死率高的临床特点。孕产妇在手术、分娩、感染、疼痛、疲劳、子痫前期、引产、糖尿病酮症酸中毒和前置胎盘等各种应激情况下,都可能诱发甲亢危象。孕期给予最小维持剂量丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)控制甲亢病情,以减少通过胎盘影响胎儿的风险。如果没有严密监测病情变化,孕妇不重视内分泌科随访,易发生甲亢危象。孕期甲亢孕妇需定期在产科及内分泌科同时就诊,由产科及内分泌科医生共同监护保障孕期及分娩安全。

4 妊娠期甲状腺功能相关指标的特点

孕期甲状腺功能最敏感及最重要的指标是 TSH。妊娠初期胎盘分泌 hCG 增加,hCG 因其 α 亚单位与 TSH 相似,具有刺激甲状腺作用。增多的甲状腺激素负反馈抑制 TSH 分泌,使血清 TSH 水平降低 20%~30%。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。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。2011 年美国甲状腺协会指南首次提出妊娠 3 期特异的 TSH 参考值,即妊娠早期 0.1~2.5 mIU/L、妊娠中期 0.2~3.0 mIU/L、妊娠晚期 0.3~3.0 mIU/L。各检查单位也可根据自己大样本检测数据制定正常值范围。

在雌激素的刺激下,肝脏甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, 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 TT_4 浓度增加,所以 TT_4 这一指标在妊娠期不能反映循环甲状腺激素的确切水平;妊娠早期血清 FT_4 水平较非妊娠时升高 10%~15%。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。

TRAb、甲状腺刺激抗体(thyroid stimulates antibodies, TSAb)是鉴别甲亢病因、诊断 Graves 病的重要指标之一。母体 TSAb 可通过胎盘到达胎儿,刺激胎儿甲状腺,引起甲亢。孕中晚期监测这两项

指标,有利于判断胎儿甲亢风险。

5 控制妊娠期甲亢,如何选择药物

妊娠期甲亢的自然病程表现为:早期加重,中晚期缓解,产后易复发,应激状态下易诱发甲状腺危象。抗甲亢药物甲硫咪唑(methimazole, MMI)和 PTU 对母亲和胎儿都有风险,一般负荷剂量后逐渐减量至最小维持剂量以减少药物对母儿的影响;MMI 有可能致胎儿畸形的风险,所以建议计划妊娠前停用 MMI,改换 PTU。妊娠早期优先选用 PTU,MMI 为二线选择;妊娠早期过后,再改换为 MMI,避免 PTU 的肝脏毒性发生。妊娠期需严密监测甲状腺功能及症状,在内分泌科定期随访。

6 妊娠期甲亢控制不好有什么不良妊娠结局

妊娠期间甲状腺功能状态与妊娠结局直接相关。甲状腺毒症控制不良与流产、妊娠期高血压疾病、早产、低出生体重儿、胎儿生长受限、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。

7 妊娠期甲亢危象有什么表现? 怎样诊断甲亢危象?

凡有甲亢病史或典型甲亢表现的患者,在有诱因的情况下,突然出现以下临床表现,应考虑甲亢危象:① 甲亢临床表现及体征明显加重;② 发热一般体温超过 39°C,同时有大汗,一般退热措施效果不佳;③ 明显心动过速(心率 140~160 次/min 以上)或心律失常,特别是房颤和室上性心动过速,血压升高或正常但脉压增大,尤其伴儿茶酚胺升高;④ 中枢神经系统如极度烦躁不安,精神变态,以至麻痹、谵妄、昏迷及胃肠道紊乱如厌食、恶心、呕吐、腹泻、黄疸等表现。

甲亢危象的诊断主要依靠既往病史及临床表现,而不是实验室检查,因甲亢危象患者的甲状腺素水平和非甲亢危象患者比较并没有显著差异,所以甲状腺素水平的高低并不是诊断甲亢危象的必要条件。北京协和医院提出较为简便可行的诊断方法,尤其适合于产科临床,其诊断要点:高热(体温 39°C 以上),心率 > 160 次/min,神志异常(烦躁不安、昏睡、昏迷);其他:大汗、严重腹泻、体重显著消瘦。甲亢合并上述 2 种或以上情况即可诊断为甲亢危象。

8 怎样早期识别妊娠期甲亢危象? 如何判断哪些孕产妇需要转诊?

未经诊断的甲亢患者,或虽经诊断,但治疗不充分的患者,当患者出现:①消瘦、脖子粗,不好解释的黄疸;②心率快不能用心律失常来解释;③心前区出现收缩期杂音不能用器质性心脏病来解释;④脉压差增大往往被合并妊娠期高血压疾病血压升高所掩盖,降低血压后可表现出来;⑤出现心衰,用常规的抢救措施无效;⑥往往合并有其他并发症,如妊娠期高血压疾病、贫血、黄疸、心衰、肺部感染等。需警惕妊娠期甲亢危象。在产科就诊的孕产妇,一旦高度怀疑妊娠期甲亢症状明显及甲亢危象均需尽快请内分泌科医生会诊后转诊。转诊至综合性医院内分泌科进一步诊治。

9 在转诊前,高度怀疑妊娠期甲亢危象需做哪些辅助检查

甲亢检查项目主要包括3大类:甲状腺激素测定、甲状腺自身抗体测定和甲状腺的影像学检查。反映甲状腺功能的血清激素包括TSH、TT₄、TT₃、FT₄、FT₃和反T₃。而血清TSH是反映甲状腺功能的最敏感指标,它的改变发生在T₄、T₃水平改变之前,特别是超敏TSH测定方法。TRAb、TSAb是鉴别甲亢病因、诊断Graves病的重要指标之一。B超和CT、核磁共振可用于检查甲状腺的大小、测量突眼的程度,并评估眼外肌受累的情况。

患者全身情况的检查:血、尿常规,肝肾功能检查,尿蛋白检查除外子痫前期,儿茶酚胺可升高,黄疸时血清胆红素升高,胆固醇多低于正常,电解质出现血钠、钾、镁、磷降低。

产科医生在接诊怀疑甲亢危象孕妇后要对母体及时做上述检查。同时检查胎儿宫内安危情况。可行超声及胎心监护检查。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。胎儿心动过速是怀疑胎儿甲亢的最早体征,表现为心率>170次/min,持续10 min以上。胎儿甲状腺肿是另一个重要体征,常发生在心动过速以前。超声检查是发现胎儿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生长受限。

10 妊娠期甲亢危象怎样处理? 如何评估及转诊?

高度怀疑甲亢危象不需等待化验结果,应尽早开始治疗,先在首诊医院开始救治。

10.1 支持治疗

支持治疗的方法:①吸氧、心电监护;②高热的患者给予冰袋、酒精擦浴等物理降温;禁用阿司匹林,其降解产物水杨酸盐的蛋白结合率高,竞争结合TBG,增加FT₄外周血浆的游离量;③纠正因高热、呕吐、腹泻所导致的水、电解质紊乱及酸碱失衡;④补充高代谢状态所消耗的营养及维生素。

10.2 去除诱因

有感染者应采用有效抗菌素治疗,伴有其他疾病者如糖尿病酮症、子痫前期,应同时积极治疗。

10.3 抑制甲状腺激素的合成

立即给予大剂量抗甲状腺药物,以PTU为首选,其不仅可有效抑制甲状腺激素的合成,还可阻断T₄向更强的T₃转换。首剂600 mg口服,可200 mg每6~8 h给药1次,大剂量PTU对甲状腺内激素合成的抑制作用较完全,此时应用碘剂也不会合成更多的甲状腺激素。

10.4 抑制甲状腺中甲状腺激素向血中的释放

可用复方碘溶液每次10~20滴鼻饲,每6 h 1次,首次剂量可大些,也可静脉滴注碘化钠1.0 g溶于500 mL液体中,1~3 g/24 h。甲亢危象缓解后,大约需3~7 d停用碘剂。理论上碘剂应在使用PTU 1~2 h后,即在甲状腺激素生物合成完全被阻断的情况下再给药,以免碘作为甲状腺激素的原料,导致大量甲状腺激素的合成。但在治疗危象时使用碘剂阻断甲状腺激素的释放,疗效迅速而肯定,远比PTU抑制激素合成的作用重要,多数同时给碘剂和PTU。碘过敏改碳酸锂。

10.5 抑制T₄转换为T₃

PTU、碘剂、β受体阻滞剂和糖皮质激素均可抑制T₄转为T₃。

10.6 降低周围组织对甲状腺激素和儿茶酚胺的反应性

用肾上腺素能受体阻滞剂,如无心功能不全时可用大剂量心得安40~80 mg,每6~8 h口服1次,或5 mg在5~10 min内静注,可视需要间隔给5次,严重心力衰竭、房室传导阻滞和哮喘者需慎用。

10.7 降低交感神经的活性

用利血平1 mg,每6~8 h肌注1次,同时监测

血压,心率。增加应激反应能力:应用肾上腺皮质激素,在发生危象时,对肾上腺皮质激素的需要量增加,尤其在高热或休克时,宜加用皮质激素,其具有非特异性退热、抗毒、抗休克作用。可用氢化可的松 300 ~ 500 mg/d 静滴。也可用地塞米松 15 ~ 30 mg。病情好转后逐步减量以至停用。

10.8 降低血甲状腺素的浓度

如患者对常规治疗无反应,特别是伴有神志障碍或循环中 T_4 极高者,可考虑腹膜透析,人工肾及换血疗法,可将血中大量激素迅速清除。

妊娠期孕产妇发生甲亢危象,孕产妇妊娠风险评估即为红色预警,需由当天当班最高职称的副主任以上的产科医师现场组织指挥抢救,通知产科大主任到达抢救现场负责组织抢救,必要时由产安办启动医院抢救工作小组进行抢救,实时向辖区妇幼保健机构报送危重孕产妇抢救,并尽快与上级危重孕产妇救治中心共同研究制订个性化管理方案、诊疗方案和应急预案,及时请危重孕产妇抢救中心会诊。经会诊确认符合转诊指征者,在保证运转过程安全的情况下转入危重孕产妇抢救中心救治。

10.9 妊娠期甲亢危象发生后转诊过程中需要怎样监护?

甲亢危象孕产妇在首诊医院经初步救治、生命体征平稳后,经危重孕产妇救治中心会诊,确认可以转诊后,需有 120 救护车护送,监测生命体征,保障抢救用药,监测胎心情况下,由首诊医院派遣有经验的医护人员送至危重孕产妇救治中心 ICU 进一步救治。

11 案例分析

Wendy, 32 岁, 0-0-0-0, 无内科疾病史。第 1 次产检:孕 14 周, 此后全家搬去另一城市。现孕 28 周, 预约了 2 周后产检。由于她和丈夫忙于搬家、准备婴儿的出生, 并刚经过了流感, 她总是感到紧张不安, 睡眠障碍。今天, 其丈夫注意到 Wendy 表现出比平时更加紧张, 晚饭时, 表现出思维混乱及没有判断力, 主诉呼吸急促和心慌。当她丈夫试着把她带到沙发上坐下时, 他注意到她身上非常热, 伴大汗淋漓。他马上带她到当地医院急诊就诊。体检显示体温 39°C、心率 160 次/min、呼吸频率 30 次/min、血压 160/100 mmHg; 双侧甲状腺肿大、轻度双眼突出及精神混乱。甲状腺功能检测提

示:游离甲状腺素水平升高、TSH 降低和甲状腺刺激免疫球蛋白增高。超声检查提示胎儿小于孕 28 周孕龄, 胎心偏快, 但胎儿甲状腺无肿大。诊断:甲亢危象。患者病情继续恶化, 收治入 ICU 病房进一步评估及积极治疗。Wendy 在 ICU 住院数日, 严密监测病情变化, 甲亢症状得到控制。每日检测电解质、甲状腺功能, 不断评估胎儿状况。内分泌科医生及产儿科专家同时会诊。48 h ICU 监护后, Wendy 的甲状腺激素水平下降, 脱离了生命危险。当她的症状及甲状腺激素水平正常后, 她被转至高危围产病房进一步观察。Wendy 此后仍然继续服用维持剂量的 PTU 直至分娩。整个孕期监测甲状腺水平。Wendy 在 39 周分娩了一个 2.74 kg 的健康男婴。

分析:妊娠期甲亢危象的发生多由于孕妇自身对定期产检不重视, 忽略了孕期对甲状腺功能的检测。目前各大医院基本在早孕期都会筛查甲状腺功能, 可以及时发现隐藏的甲状腺疾患。而一旦出现症状及时就诊, 使产妇避免了发生更严重的后果, 整个孕期在内分泌科及产儿科的严密监护及诊治下获得良好的妊娠结局。

妊娠期甲亢危象处理需要多学科合作, 产科、内分泌科、心内科、儿科、ICU 等多学科共同处理, 保障母婴安全。

【参考文献】

- [1] 中华医学会内分泌学会, 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]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(7): 385-403.
- [2] WALTMAN P A, BREWER J M, LOBERT S. Thyroid storm during pregnancy. A medical emergency [J]. Critical Care Nurse, 2004, 24(2): 74-79.
- [3] 杨磊, 蔺莉. 妊娠期合并甲亢危象诊治 [J]. 中华产科急救电子杂志, 2016, 5(2): 107-109.
- [4] 苏放明. 妊娠合并甲状腺危象 [C]//首届泛珠三角围产医学会议论文集, 广州, 2006; 页码范围缺失.
- [5] 苏放明. 妊娠合并甲状腺危象-附病例分析 [C]//第二届产科危重症救治学术研讨会论文集, 广州, 2007; 页码范围缺失.
- [6] KAUFMAN L, ZIMMERMAN L. Thyrotoxicosis and thyroid storm - a review of evaluation and management [J]. Primary Care Update for Ob/Gyns, 2003, 10(1): 29-32.
- [7] KHOO C M, LEE K O. Endocrine emergencies in pregnancy [J]. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2013, 27(6): 885-891.

(收稿日期: 2017-11-22 编辑: 刘璐)