

网络出版时间: 2019-12-2 13:43 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20191126.1716.032.html>

## 妊娠期碘营养状况研究进展

侯乐乐<sup>1</sup>, 张雪<sup>1</sup>, 陶丽<sup>2</sup> 综述 邓大同<sup>1</sup> 审校

**摘要** 碘缺乏病(IDD)是当今世界上最常见的微量营养素缺乏症之一。碘缺乏(ID)能造成贯穿整个生命周期的广泛不良后果,其中对神经系统发育的影响最为突出,如克汀病。随着加碘食盐的推广,克汀病逐渐缓解,更多的目光应转向关注妊娠期轻度的ID及其不良影响。该文主要综述妊娠期间碘通过甲状腺激素(TH)发挥的生理功能、妊娠期间碘代谢变化、碘营养水平的评价及世界各地碘水平现状,旨在提高孕妇碘营养意识与水平。

**关键词** 碘营养;孕妇;甲状腺功能

中图分类号 R 714.148

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)12-1989-04  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.032

碘是合成甲状腺激素(thyroid hormone, TH)必不可少的原料。TH在胎儿神经系统的发育和成熟中发挥重要的作用<sup>[1]</sup>。在胎儿甲状腺功能完全建立前,所需的TH来源于母体<sup>[2]</sup>,胎儿合成TH也需要母体提供碘。由于TH分泌增加、肾脏碘排泄增加和胎儿碘需求量上涨,妇女在妊娠和哺乳期间碘

需求增加,但人群饮食来源中碘的含量往往低于推荐量<sup>[3]</sup>,这可能会导致孕妇碘摄入达不到需要量,而出现包括甲状腺功能异常在内的一系列症状。自然环境严重缺碘时会出现地方性甲状腺肿、克汀病、生育率降低、围产期死亡和婴儿死亡率增高等问题,即碘缺乏病(iodine deficiency disorders, IDD)。妊娠期妇女适宜的碘营养水平对孕妇、新生儿均有重要意义。该文就妊娠期碘营养状况研究进展做一综述。

### 1 妊娠期碘代谢与甲状腺功能的生理变化

妊娠期妇女雌激素升高诱导肝脏合成甲状腺结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)增加, TBG作为载体结合更多的TH,从而使血清中游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)和血清游离甲状腺素(serum free thyroxine, FT<sub>4</sub>)减少,进而通过反馈机制刺激促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)升高,促使甲状腺释放更多的TH。其次,β-人绒毛膜促性腺激素(β-human chorionic gonadotropin, β-HCG)与TSH具有结构相似性,在妊娠早期β-HCG升高可直接刺激TSH受体抑制TSH分泌, HCG在妊娠8~10周达到高峰,同时TSH下降到最低。

在妊娠的不同时期,甲状腺功能也会发生变化。从妊娠早期到妊娠中晚期,妊娠妇女血清FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>水平呈现降低趋势, TSH水平则逐渐升高,妊娠中

2019-07-12 接收

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:160808MH207);2017年安徽医科大学第一附属医院博士基金(编号:1313)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院<sup>1</sup>内分泌科、<sup>2</sup>妇产科,合肥230022

作者简介:侯乐乐,女,硕士研究生;

邓大同,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:13955134251@163.com

- [23] Li H, Xie S, Qi Y, et al. TNF- $\alpha$  increases the expression of inflammatory factors in synovial fibroblasts by inhibiting the PI3K/AKT pathway in a rat model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med* 2018, 16(6):4737-44.
- [24] Pretzel D, Pohlert D, Weinert S, et al. *In vitro* model for the analysis of synovial fibroblast-mediated degradation of intact cartilage[J]. *Arthritis Res Ther* 2009, 11(1):R25.
- [25] Yokose C, Chen M, Berhanu A, et al. Gout and osteoarthritis: associations, pathophysiology, and therapeutic implications[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(10):65.
- [26] Khameneh H J, Ho A W, Laudisi F, et al. C5a regulates IL-1 $\beta$  production and leukocyte recruitment in a murine model of monosodium urate crystal-induced peritonitis[J]. *Front Pharmacol*,

2017, 8:10.

- [27] Wang Q, Rozelle A L, Lepus C M, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis[J]. *Nat Med* 2011, 17(12):1674-9.
- [28] Eleftheriadis T, Pissas G, Sounidaki M, et al. Urate crystals directly activate the T-cell receptor complex and induce T-cell proliferation[J]. *Biomed Rep* 2017, 7(4):365-9.
- [29] Ponchel F, Burska A N, Hensor E M, et al. Changes in peripheral blood immune cell composition in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage* 2015, 23(11):1870-8.
- [30] Li Y S, Luo W, Zhu S A, et al. T cells in osteoarthritis: alterations and beyond[J]. *Front Immunol* 2017, 8:356.

晚期妇女发生甲状腺功能减退的概率要高于非妊娠妇女。

## 2 碘缺乏的影响

**2.1 碘缺乏影响母体  $T_4$  向胎儿转移** 碘通过 TH 发挥生理作用,是 TH 合成必须的元素。甲状腺是体内吸收碘最主要的组织,它储存体内约 70%~80% 的碘元素,因此适宜的碘摄入量有助于维持正常的甲状腺功能。对妊娠过程而言,碘缺乏 (iodine deficiency, ID) 最严重的损害在于对子代神经系统发育存在不良影响。胎儿甲状腺发育开始于妊娠 10~12 周,约 18~20 周开始分泌甲状腺素 (thyroxine,  $T_4$ )<sup>[4]</sup>。在胎儿下丘脑-垂体-甲状腺轴形成之前,母体向胎儿的  $T_4$  转移至关重要<sup>[5]</sup>。胎儿体内自身合成以及来自母体的  $FT_4$ ,在脑脱碘酶的作用下形成  $FT_3$ ,作用于受体,调节脑发育的不同环节<sup>[6]</sup>。子代神经系统发育中神经元增殖、迁移、分化、轴突生长、突触发生、髓鞘形成等一系列变化都与 TH 关系密切<sup>[7]</sup>。动物实验<sup>[8]</sup> 结果也显示,子代大鼠的脑发育调节主要依赖于  $T_4$  脱碘分解为  $T_3$  发挥作用,  $T_3$  无法直接替代这种作用。这表明了母体  $T_4$  水平对保证胎儿脑发育的重要性,妊娠早期母体  $T_4$  水平轻微下降都会对胎儿产生不良影响。

**2.2 碘缺乏影响子代神经系统发育相关机制** 目前,大量学者进行了 ID 对神经系统发育损伤作用机制的研究。有动物试验表明,妊娠期和哺乳期 ID 可能与仔鼠微管解聚蛋白高表达相关,通过调控微管的稳定性等机制影响小脑发育<sup>[9]</sup>。在小脑发育过程中,微管解聚蛋白的表达及活性水平下降有利于树突的生长发育。该动物实验表明仔鼠小脑浦肯野细胞树突总长度依次为正常对照组 > 轻度碘缺乏组 > 重度碘缺乏组,微管解聚蛋白的表达水平依次为正常对照组 < 轻度碘缺乏组 < 重度碘缺乏组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

先天性甲状腺功能减退症,是 TH 对于神经认知发育的一个重要实例:未治疗的先天性甲状腺功能减退导致严重的智力残疾。同样,孕妇产前甲状腺疾病 (例如甲状腺功能减退症)、亚临床甲状腺功能减退症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 可能与不良的神经认知结果有关。对大鼠 ID 模型子二代的跟踪发现,长期持续 ID 导致子二代大鼠生长发育迟缓,大鼠子二代的体质量、进食量以及食物利用率均较对照组下降。英国一项采用韦氏儿童量表和阅读能力测验评价儿童认知能力的观察性研究表明,妊

娠妇女隐性 ID 也对子代认知能力造成损害<sup>[10]</sup>。

**2.3 轻度 ID 与子代认知功能** 在严重地方性甲状腺肿地区进行的随机对照试验表明,妊娠期补碘改善了孕妇甲状腺功能和儿童神经发育状况。证据<sup>[11-12]</sup> 显示,即使是轻度和中度的 ID 也可能对后代神经发育造成损害,需要在妊娠早期加以干预。一项针对我国的荟萃分析显示,在严重缺碘地区,孕期末经治疗的妇女所生育后代智商比同样生活在严重缺碘地区但孕期补碘的母亲所产后代智商低<sup>[13]</sup>。Robinson et al<sup>[14]</sup> 发现怀孕前碘营养水平与儿童智商呈正相关,为妊娠期 ID 与较差的认知功能有关联提供了一定的支持。但也有研究<sup>[15]</sup> 表明,与对照组相比,轻度 ID 人群所生育后代的神经发育水平无显著差异。

尽管 SCH 对妊娠结局及胎儿神经智力发育的影响尚未得到肯定结论,但是 2017 年美国甲状腺协会 (American thyroid association, ATA) 发布的《妊娠期和产后甲状腺疾病的诊断和管理指南》<sup>[16]</sup> 倾向于 SCH 对妊娠结局有不利影响,其不良影响分类如下:① 妊娠损失 (流产、死胎);② 早产和其他妊娠并发症 (围产期胎儿死亡、妊娠期高血压、子痫前期、胎盘早剥等);③ 影响胎儿神经智力发育。此外,2017 年指南详细阐述了 SCH 对妊娠结局及胎儿神经智力发育的影响研究结果不一致的原因,概括如下:① 纳入标准不严谨,一些研究将临床甲状腺功能减退症和 SCH 病例混杂在一起,稀释了研究结果;② 样本量小,不具备足够代表性;③ 不同地区妊娠期甲状腺功能检测正常参考值不统一, SCH 尚缺乏统一的诊断标准;④ 混杂因素影响;⑤ 干预启动时间及持续时间不一致。

妊娠期 ID 对于后代生长发育和神经认知改变的影响主要取决于发生的时间和个体低 TH 血症的严重程度。目前认为,即使在轻度 ID 孕妇中,补充碘对新生儿的认知发育也是有利的。优化大脑发育和认知功能对个人和社会具有重大积极影响。鉴于微量营养素在代谢途径中的协同作用对于提高儿童的认知发育很重要,因此,需要进一步的实验来确定通过饮食补充碘营养是否长期有效地改善儿童认知。

## 3 营养评价

碘营养状况可采用尿碘水平、TSH、甲状腺体积 (thyroid volume, TV) 以及甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 评估。

**3.1 尿碘测定** 人体碘元素主要来源是饮食,碘在小肠以碘离子( $I^-$ )形式吸收入血,其中约10%被甲状腺储存利用,超过需要量的碘绝大部分随尿排出。因此,通过测定尿碘可反映个体近日的碘摄入情况。世界卫生组织推荐的尿碘评价标准:尿碘中位数(median urinary iodine concentrations, MUIC)  $< 150 \mu\text{g/L}$  为 ID (重度缺碘 MUIC  $< 50 \mu\text{g/L}$ ; 中度缺碘 MUIC  $50 \sim 99 \mu\text{g/L}$ ; 轻度缺碘 MUIC  $100 \sim 149 \mu\text{g/L}$ ); MUIC  $150 \sim 249 \mu\text{g/L}$  为碘充足; MUIC  $250 \sim 499 \mu\text{g/L}$  为碘超足量; MUIC  $\geq 500 \mu\text{g/L}$  为碘过量。

尿碘有3种检测方法:①1次随机尿碘检测;②1次随机尿碘与尿肌酐比值;③24h尿碘检测。1次随机尿碘检测适用于群体碘营养状况评估,对于个体碘营养状况的评价应选择肌酐校正的尿碘测定或24h尿碘检测。尿液样品中的尿碘浓度(urinary iodine concentrations, UIC)随液体摄入量(尿量)而变化,但肌酐在尿液中以相对恒定的速率排出,因此尿肌酐值可用于调节液体摄入的不同产生的尿碘差异。丹麦进行的一项孕妇尿碘研究<sup>[17]</sup>中,孕妇在就诊当天产科超声后留取的尿样本 UIC 的平均值为  $84 \mu\text{g/L}$ ,在家的另一天的尿样本 UIC 的平均值为  $133 \mu\text{g/L}$ 。当用肌酐校正的尿碘值估计这些妇女24h尿碘排泄量时,在医院和家中取样之间没有观察到差异。

部分尿碘测定实验受试孕妇从碘充足区域招募,因此可能在怀孕前有足够的碘暴露,高达20mg的碘可以储存在甲状腺中,然后在怀孕期间维持TH的产生,进而保护胎儿的大脑发育,故尿碘测定有一定局限性。

**3.2 TSH** TSH是反映甲状腺功能的敏感指标,一般用于甲状腺功能筛查。2007年美国内分泌学会颁布的《妊娠和产后期甲状腺疾病的临床实践指南》提出,甲减孕妇在妊娠早期左甲状腺素的替代目标是  $\text{TSH} < 2.5 \text{ mIU/L}$ 。研究<sup>[18]</sup>表明,甲状腺功能正常的孕妇,若基础血清  $\text{TSH} > 2.5 \text{ mIU/L}$ ,在妊娠期间发生SCH的比例与基础  $\text{TSH} \leq 2.5 \text{ mIU/L}$  的孕妇比较有明显升高,高达17.5%,其中81.25%的SCH发生在妊娠前半期。因此,在妊娠早期进行甲状腺功能筛查,及时发现妊娠前半期的SCH患者,对其加强监测及时干预,对改善后代智力发育有一定意义。

**3.3 甲状腺体积** 长期ID可能会刺激孕妇的甲状腺活动,以维持血液中甲状腺激素的正常水平。这可能导致TV增加,以捕获更多碘,即妊娠甲状腺肿

(按照我国地方性甲状腺肿诊断标准,  $\text{TV} > 18 \text{ ml}$ )。随着超声诊断水平提高,可早期发现TV略微增大但尚未达到肿大标准的患者。但TV增加是一个慢性过程,对于碘营养筛查反应相对滞后。

**3.4 甲状腺球蛋白**  $\text{Tg}$ 是一种甲状腺特异性蛋白,与甲状腺体积大小有关, ID时升高。 $\text{Tg}$ 浓度反映了数周或数月的碘供应,通过基线测量可反映怀孕前碘摄入量。一项队列研究<sup>[19]</sup>表明,妊娠期 $\text{Tg}$ 是比TSH更敏感的碘营养状况生物指标。

研究的一个主要限制是缺乏评估个体碘摄入水平的较好方法,合理地评估受试者是否存在ID,能使研究结论更为可靠。

#### 4 碘营养现状与思考

甲状腺疾病患病率与碘营养水平之间呈现“U”型曲线关系。碘摄入量时孕妇的各甲状腺疾病患病率较碘充足时有升高趋势,尤其以亚甲减为主,因此补碘应在合理评价碘营养水平的基础上进行<sup>[20]</sup>。2007年WHO提出MUIC在 $100 \mu\text{g/L}$ 以上的人群中妊娠妇女不需要补充碘。如果人群MUIC低于 $100 \mu\text{g/L}$ ,孕妇应服用含碘补充剂,直到人群碘营养达标至少满2年。Andersen et al<sup>[21]</sup>的研究也证实了这一点。

对于多数中国人来说,摄入碘主要来源于加碘食盐。即使在碘总体上充足的区域,碘水平细微的差别也可能导致甲状腺功能的改变。调查<sup>[22]</sup>显示山东、天津两地孕妇碘营养状况良好,山东孕产妇平均UIC高于天津,其中山东高于WHO参考范围,天津低于WHO参考范围。两地妊娠妇女 $\text{FT}_3$ 及 $\text{FT}_4$ 均较妊娠前下降,但在妊娠期间甲状腺功能的变化在两个区域不同,这可能是由于碘的地区差别。先前的研究<sup>[23]</sup>表明,在因饮用水碘浓度高而导致碘过量的地区,孕妇及婴儿TSH水平短暂和慢性升高的比率较高。高碘地区应警惕碘摄入量引起的甲状腺功能异常。我国辽宁省开展了一项早孕碘摄入量安全上限的研究<sup>[24]</sup>:UIC  $150 \sim 249 \mu\text{g/L}$ 组显性甲状腺功能减退的发生率最低,与血清 $\text{Tg}$ 浓度最低值( $10.18 \mu\text{g/L}$ )相对应;回归分析显示,碘摄入量(UIC  $250 \sim 499 \mu\text{g/L}$ )和碘摄入量(UIC  $> 500 \mu\text{g/L}$ )分别使亚临床甲状腺功能减退风险增加1.72倍和2.17倍。由此,早孕期尿碘水平不应超过 $250 \mu\text{g/L}$ ,碘过量与亚临床甲状腺功能减退的发生风险增加显著相关。

目前,公众对于碘及甲状腺功能在妊娠过程中

的重要性认识尚不足够。妊娠期间一般营养建议的知晓率很高,但碘营养的知晓率很低。推广食盐加碘,重视饮食结构中海产品及畜牧产品的比例,以及通过宣教加强育龄妇女对碘营养的认识,是保持妊娠期碘营养水平合理,提高人口素质的重要措施。

综上所述,妊娠期妇女不适宜的碘营养水平会造成包括子代神经系统发育紊乱在内的广泛不良后果。因此,应重视妊娠妇女碘营养和甲状腺功能监测。

### 参考文献

- [1] Lazarus J H. The importance of iodine in public health [J]. *Environ Geochem Health* 2015, 37(4): 605 – 18.
- [2] 周 玮,黄 婷. 妊娠期甲状腺疾病监测与处理 [J]. *中国实用妇科与产科杂志* 2017, 33(3): 263 – 9.
- [3] Pearce E N, Andersson M, Zimmermann M B. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? [J]. *Thyroid* 2013, 23(5): 523 – 8.
- [4] Pérez-López F R. Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(7): 414 – 28.
- [5] Thorpe-Beeston J G, Nicolaides K H, Felton C V, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(8): 532 – 6.
- [6] Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007, 3(3): 249 – 59.
- [7] Morreale de Escobar G, Obregón M J, Escobar del Rey F. Is neuro-psychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 3975 – 87.
- [8] Stenzel D, Huttner W B. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution [J]. *Front Neuroanat* 2013, 7: 19.
- [9] 王 园. 妊娠期和哺乳期碘缺乏对子代大鼠小脑 stathmin 表达的影响 [J]. *环境与健康杂志* 2017, 34(10): 851 – 3.
- [10] Bath S C, Steer C D, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [J]. *Lancet* 2013, 382(9889): 331 – 7.
- [11] Kooistra L, Crawford S, van Baar A L, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(1): 161 – 7.
- [12] Vermiglio F, Lo Presti V P, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders (ADHD) in the offspring of mothers exposed to iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries [J]. *J Clin Endocrinol and Metab*, 2004, 89(12): 6054 – 60.
- [13] Qian M, Wang D, Watkins W E, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China [J]. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005, 14(1): 32 – 42.
- [14] Robinson S M, Crozier S R, Miles E A, et al. Preconception maternal iodine status is positively associated with IQ but not with measures of executive function in childhood [J]. *J Nutr*, 2018, 148(6): 959 – 66.
- [15] Gowachirapant S, Jaiswal N, Melse-Boonstra A, et al. Effect of iodine supplementation in pregnant women on child neurodevelopment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11): 853 – 63.
- [16] Alexanper E K, Pearce E N, Brent G A, 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.
- [17] Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, et al. Estimation of iodine intake from various urinary iodine measurements in population studies [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1281 – 6.
- [18] 于晓会, 滕卫平, 单忠艳, 等. 碘适量地区妊娠妇女妊娠全程甲状腺功能动态变化研究 [J]. *中国实用内科杂志* 2010, 30(5): 425 – 8.
- [19] Bath S C, Pop V J, Furnidge-Owen V L, et al. Thyroglobulin as a functional biomarker of iodine status in a cohort study of pregnant women in the United Kingdom [J]. *Thyroid* 2017, 27(3): 426 – 33.
- [20] 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 – 71.
- [21] Andersen S L, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations [J]. *Eur Thyroid J* 2016, 5(1): 35 – 43.
- [22] Chen Y, Chen W, Du C, et al. Iodine nutrition and thyroid function in pregnant women exposed to different iodine sources [J]. *Biol Trace Elem Res* 2019, 19(1): 52 – 9.
- [23] Combet E, Bouga M, Pan B, et al. Iodine and pregnancy – a UK cross-sectional survey of dietary intake, knowledge and awareness [J]. *Br J Nutr* 2015, 114(1): 108 – 17.
- [24] Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1630 – 8.