

妊娠期和哺乳期妇女抗甲状腺药物的安全性评价

汪凤梅¹, 王灵杰²(1.浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006; 2.浙江省嵊州市人民医院, 浙江 嵊州 312400)

摘要: 目的 考察抗甲状腺药物甲硫咪唑(methimazole, MMI)和丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)在妊娠期、哺乳期使用的安全性。方法 查阅文献,以近几年国内外代表性的大型研究、指南为依据,进行分析、整理和归纳。结果 早孕期暴露于抗甲状腺药物出生缺陷发生率增高,随访到2岁的大型研究显示,PTU暴露的儿童缺陷发生率8.0%,主要在面部和颈部有畸形。MMI/卡比马唑(carbimazole, CMZ)暴露的儿童缺陷发生率9.1%,常见鼻后孔闭锁、食管闭锁、脐疝、脐肠系膜管异常和发育不全。母亲孕早期MMI/CMZ向PTU转换的儿童缺陷发生率10.1%,主要与泌尿系统畸形相关。未暴露儿童缺陷发生率5.7%。致畸的高风险阶段在妊娠6~10周。哺乳期妇女服用中等剂量的PTU($<300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)或MMI($20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)都是安全的。结论 MMI和PTU与出生缺陷相关,但畸形谱不同。为减少婴儿的药物暴露量,抗甲状腺药物应分次在母乳喂养后服用。

关键词: 抗甲状腺药物; 丙基硫氧嘧啶; 甲硫咪唑; 妊娠期; 哺乳期; 安全性

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)12-1747-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.12.023

引用本文: 汪凤梅, 王灵杰. 妊娠期哺乳期妇女抗甲状腺药物的安全性评价[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(12): 1747-1750.

Evaluation the Safety of Methimazole and Propylthiouracil in Pregnancy and Lactation

WANG Fengmei¹, WANG Lingjie²(1. Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; 2. Shengzhou People's Hospital, Shengzhou 312400, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the safety of methimazole(MMI) and propylthiouracil(PTU) in pregnancy and lactation. **METHODS** The literatures were reviewed and summarized based on the large-scale representative studies and guidelines in recent years. **RESULTS** Both MMI/carbimazole(CMZ) and PTU or shift between MMI/CMZ and PTU in early pregnancy were associated with an increased ration of birth defects. The prevalence of birth defects was high in children before 2 years old (PTU, 8.0%; MMI/CMZ, 9.1%; MMI/CMZ and PTU, 10.1%; nonexposed, 5.7%). MMI/CMZ and PTU were associated with urinary system malformation, and PTU with malformations in the face and neck region. Choanal atresia, esophageal atresia, omphalocele, omphalomesenteric duct anomalies, and aplasia cutis were common in MMI/CMZ-exposed children. The relative high risk is confined to gestational weeks 6–10. MMI at doses up to $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ was safe for lactating mothers and their infants. PTU at doses up to $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ was a second-line agent due to concerns about severe hepato-toxicity. **CONCLUSION** Both MMI/CMZ and PTU are associated with birth defects, but the spectrum of malformations is different. Antithyroid drugs should be administrated following a feeding and in divided doses.

KEY WORDS: antithyroid drugs; propylthiouracil; methimazole; pregnancy; lactation; safety

妊娠期甲状腺功能亢进(简称甲亢)是产科内分泌疾病中的常见病之一,主要是甲状腺激素分泌过多引起的。甲亢最常见的原因是格雷夫斯病(Graves' disease, GD),又称毒性弥漫性甲状腺肿,是由甲状腺介导的器官特异性自身免疫性疾病。在孕妇中,甲亢的发生率是0.2%~0.3%,其中GD占85%^[1]。妊娠期甲亢导致多项严重的母婴并发症,对于孕妇可导致流产、早产、先兆子痫、充血性心力衰竭、甲状腺危象、胎盘早剥等;对于新生儿可导致新生儿甲状腺异常、早产儿、足月

小样儿、死胎、宫内发育迟缓,甚至通过胚胎影响到后期成人疾病的发展等^[2]。因此早期对妊娠期甲亢患者进行干预对孕妇及胎儿具有重要意义。

1 妊娠期甲亢的治疗药物及安全性评价

孕妇甲亢的首选治疗是抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD), ATD用于妊娠期甲亢的治疗已有70多年的历史,国内外指南都首先推荐丙基硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)和甲硫咪唑(methimazole, MMI), FDA对其分类均为D类药物,都能通过胎盘影响胎儿,但通过胎盘的量多

基金项目: 浙江省人口计生委(JSW2013-A010)

作者简介: 汪凤梅, 女, 硕士, 副主任药师

Tel: (0571)89991148

E-mail: fmwang@zju.edu.cn

少有别。PTU 蛋白结合率高，胎盘通过率低于 MMI，且 PTU 半衰期为 1~2 h，相对 MMI 半衰期 3~8 h 要短，透过胎盘量和乳汁中含量较少。然而文献表明两者引起胎儿/新生儿甲状腺机能减退的风险相似^[3]。在不良反应上，PTU 可造成严重的肝细胞损害，甚至导致肝衰竭至患者死亡^[4]。MMI 的不良反应主要报道有粒细胞缺乏、肝功能损害、皮疹、周围神经炎等，一般较轻微，尚未见致死性肝衰竭报道^[5-7]。

目前 ATD 的妊娠安全性越来越受到关注。为进一步明确 MMI 和 PTU 早孕中使用的安全性，笔者以“妊娠期甲亢，抗甲状腺药物，丙基硫氧嘧啶，甲巯咪唑，安全性”及“抗甲状腺药物，致畸性”等关键词组合检索了 Pubmed, CNKI, 维普, 万方等数据库，阅读了摘要及全文，以及提到的相关文献。最为代表的是丹麦和日本进行的大型研究。由于随访时间不同，两者致畸率有差异。总的结果表明传统的 PTU 是安全的，MMI 是致畸的观念受到了挑战。

丹麦 Andersen 等^[8]研究评估了孕早期暴露于 ATD 和未暴露于 ATD 的儿童 2 岁之前诊断的出生缺陷。包括从 1996 年至 2008 年出生的 817 093 名儿童，确定 564 名在早孕期暴露于 PTU 的婴儿，1 097 名暴露于 MMI[或卡比马唑(carbimazole, CMZ)]的婴儿，159 名暴露于 PTU 和 MMI 的婴儿和 811 730 名非暴露对照群体。结果发现妊娠早期暴露于 MMI 或 PTU 都可能引起胚胎发育异常，畸形率 PTU 组 8.0%，MMI 组 9.1%，MMI 和 PTU 组 10.1%，非暴露组 5.7%。与 PTU 显著相关的发育异常主要为面部和颈部区域异常及泌尿系统缺陷(颈面部 3 人，耳廓前窦/囊肿和瘘管 1 人；泌尿系统 5 人，主要为肾积水和巨型输尿管的单个囊肿等)，循环系统缺陷也有增高，有 10 个孩子被诊断为循环系统畸形(包括心脏间隔缺损，肺动脉瓣、肺动脉狭窄和动脉导管未闭)，但与非暴露组相比没有达到显著性差异。MMI 组鼻后孔闭锁，食管闭锁，脐疝，脐肠系膜管异常和发育不全是常见的，类似于之前的报道。此外 MMI 组循环系统(26 人，其中心脏间隔缺损 15 人)、眼睛(6 人)和泌尿系统(9 人)缺陷也显著增加。孕早期暴露于 MMI 和 PTU 治疗转换的 159 名儿童中有 16 人为出生缺陷，畸形包括：鼻后孔闭锁，室间隔缺损，耳部和颈部畸形，单侧睾丸未降，单侧胯骨脱臼，耳前静脉窦、囊肿，肾积水，阴唇黏连，泪管狭窄

等。其中 149 名是从 MMI 转为 PTU 治疗，13 人出生缺陷；10 名从 PTU 治疗转为 MMI 治疗，3 人有出生缺陷(孕 4、5 周转为 MMI 治疗)，分别为食管闭锁(MMI 相关性)、副手指，肢体缺陷(非 ATD 相关性)。

丹麦研究中共 723 例 PTU 暴露的孕妇中 1 例母亲发生了肝衰竭。不同的抗 ATD 药物出生缺陷类型不同的事实可能表明，出生缺陷是由 ATD 治疗引起的，而不是由甲状腺功能异常引起的。在丹麦研究中怀孕开始 MMI 转变为 PTU 的一小群妇女中，出生缺陷没有改善的迹象，部分原因是纳入研究的孕妇转换治疗的时间段在末次月经的第 24~69 天，中位时间为 44 d，已经到了致畸敏感期。这也说明在计划怀孕前转向 PTU 治疗的重要性。同时需要更多的研究来评估 PTU 的致畸潜力、甲状腺功能障碍在早期妊娠中的作用、早期妊娠从 MMI 到 PTU 治疗转变的结果。此外丹麦专家还建议：如果 ATD 治疗已经超过 6~12 个月，近期甲状腺功能测试正常，在器官发生的关键时期，停止 ATD 治疗，密切观察，在前 3 个月，每周测试 1 次甲状腺功能。如果需要 ATD 治疗，应使用 PTU，因为 PTU 治疗后的出生缺陷相对轻微。

Yoshihara 等^[9]审查了 6 744 日本妇女 GD 的怀孕结果，进行了荟萃分析。确定了 1 426 名接受 MMI 治疗的妇女，1 578 名接受 PTU 治疗的妇女和 2 065 名在怀孕前 3 个月没有接受药物治疗的妇女，产后第 1 次门诊登记的结果显示缺陷率在 MMI 组为 4.1%，PTU 组为 1.9%，未治疗组为 2.1%。妊娠早期暴露于 MMI 将使皮肤发育不全、食管或肛门闭锁、鼻后孔闭锁、脐肠系膜导管异常等发生风险显著升高。与对照组相比增加 2.0% 的出生缺陷。PTU 组出现的出生缺陷包括肠道畸形、肾积水、位置反转等。1 例新生儿肝炎，其淋巴细胞对 PTU 的免疫反应为阳性，由此得出这是 1 例由 PTU 诱导的新生儿肝脏毒性的病例^[4]。

同时 Clementi 等^[10]利用病例对照的流行病学方法来研究出生缺陷问题，在畸形分析中，发现了位点反转，肾发育不良和心脏流出道缺陷与产前 PTU 暴露相关，MMI 与鼻后孔闭锁和脐疝相关。

Laurberg 等^[11]进行了致畸时间窗和致畸剂量的研究，通过回顾性分析妊娠早期 ATD 暴露的时间段和出生缺陷之间的关联，表明高风险主要在妊娠 6~10 周，但也不排除有例外。MMI 和 PTU 在早孕中的使用可能导致 2%~3% 的出生缺陷。

2 哺乳期用药的安全性

ATA 指南建议：服用中等剂量的 ATD (PTU<300 mg·d⁻¹, MMI<20~30 mg·d⁻¹)对于哺乳期母亲及婴儿是安全的,考虑到 PTU 的肝脏毒性,首选 MMI。服用 ATD 治疗的患者,都可在其母乳中检测出低浓度的 MMI 或 PTU。PTU 少量(0.025%)转移到乳汁中^[12]。MMI 在乳汁中的量等于母亲血清中的 MMI 水平^[13],由于 PTU 在母乳中的浓度较低,哺乳期选择 PTU 治疗数十年。最近的研究表明,接受 MMI 治疗的母亲母乳喂养的儿童身体发育,智力评分和甲状腺状态与健康儿童的相似。由于 PTU 可能会对母婴产生严重肝毒性(大多数这些病例是特异性的,与剂量无关,并且呈现潜在的发生期,没有生物标志物可以预测肝损伤^[14]),故哺乳期患者首选 MMI 治疗,PTU 作为二线药物。ATD 应分次在哺乳后立即服用,过 3~4 h 再进行下一次哺乳,以减少新生儿摄入量,同时要定期监测婴儿的甲状腺功能^[15-16]。

3 讨论

因为研究方法、样本量、随访时间差异,也导致了 ATD 暴露出生缺陷率的差异,如丹麦研究缺陷登记观察到 2 岁,日本研究缺陷登记为产后第 1 次产检,因此丹麦研究缺陷率相对较高。但总的趋势是 MMI 致畸率和严重程度略高于 PTU,而 PTU 不良反应严重,在丹麦和日本的 2 项研究中都发现了 PTU 严重的肝脏毒性。怀孕期间甲亢没有治疗使母亲和胎儿面临的危险与风险超过 ATD 导致的风险^[17],妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南建议在孕早期使用 PTU,并在怀孕的其余时间切换到 MMI^[18-20],但这种方法的好处和实用性尚需更多的研究证实^[21-22]。

综合文献对于抗甲状腺药物致畸性和不良反应的报道:①对于怀孕之前的甲亢患者,为避免抗甲状腺药物的不良影响,建议怀孕前进行碘治疗或外科治疗,碘治疗后至少避孕半年;②对于坚持选择药物治疗的患者,在备孕阶段改为 PTU,如治疗时间较长,超过 6~12 个月,近期甲状腺功能稳定,经内分泌科医师评估后,发现怀孕后,立即报告内分泌科医师,在前 3 个月尽可能停止服药,密切观察,3 个月之后转为 MMI 治疗;③服用 MMI 期间怀孕,早期发现(孕 5 周前),经内分泌科医师评估后如不能停止服药,可考虑转为 PTU 治疗,晚期发现,鉴于转换治疗受益的不确定性,不建议再转换为 PTU。

妊娠期和哺乳期 ATD 主要为 PTU 和 MMI,两者均可以通过胎盘和乳汁。孕早期 MMI 和 PTU 都有致畸风险,MMI 致畸风险和致畸严重程度高于 PTU,因此,为减少出生缺陷,孕前及孕早期最好在内分泌医师评估下停止 ATD 治疗,如不能停止则怀孕之前改为 PTU,中晚期改为 MMI。哺乳期女性服用 PTU 或 MMI 都是安全的,考虑 PTU 严重肝毒性,推荐首选 MMI(每日 30 mg 以下),PTU 为二线治疗药物。ATD 应分次在哺乳后立即服用,过 3~4 h 再进行下一次哺乳。

REFERENCES

- [1] LAZARUS J H. Thyroid function in pregnancy [J]. *Br Med Bull*, 2011(97): 137-148.
- [2] ANDERSEN S L, LAURBERG P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives [J]. *Int J Womens Health*, 2016(8): 497-504.
- [3] MORTIMER R H, CANNELL G R, ADDISON R S, et al. Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(9): 3099-3102.
- [4] BAHN R S, BURCH H S, COOPER D S, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration [J]. *Thyroid*, 2009, 19(7): 673-674.
- [5] DREWS K, SEREMAK-MROZIKIEWICZ A. The optimal treatment of thyroid gland function disturbances during pregnancy [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(5): 774-780.
- [6] ZHANG Y T, XU L C, DAI H B. Analysis of one case on peripheral neuritis induced by methimazole [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2011, 28(11): 1063-1064.
- [7] 辛传伟, 叶佐武, 杨秀丽. 甲巯咪唑致粒细胞减少及肝损害、皮疹 2 例 [J]. *中国现代应用药理学*, 2011, 28(11): 1065-1066.
- [8] ANDERSEN S L, OLSEN J, WU C S, et al. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 4373-4381.
- [9] YOSHIHARA A, NOH J, YAMAGUCHI T, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2396-2403.
- [10] CLEMENTI M, DI GIANANTONIO E, CASSINA M, et al. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11): E337-E341.
- [11] LAURBERG P, ANDERSEN S L. Therapy of endocrine disease: antithyroid drug use in early pregnancy and birth defects: time windows of relative safety and high risk? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(1): R13-R20.
- [12] KAMPMANN J P, JOHANSEN K, HANSEN J M, et al. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma [J]. *Lancet*, 1980, 1(8171): 736-737.
- [13] COOPER D S, BODE H H, NATH B, et al. Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 58(3): 473-479.
- [14] KARRAS S, TZOTZAS T, KALTSAS T, et al. Pharmacological treatment of hyperthyroidism during lactation: review of the literature and novel data [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2010, 8(1): 25-33.

- [15] HUDZIK B, ZUBELEWICZ-SZKODZINSKA B. Antithyroid drugs during breastfeeding [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(6): 827-830.
- [16] KARRAS S, KRASSAS G E. Breastfeeding and antithyroid drugs: a view from within [J]. Eur Thyroid J, 2012, 1(1): 30-33.
- [17] KORELITZ J J, MCNALLY D L, MASTERS M N, et al. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States [J]. Thyroid, 2013, 23(6): 758-765.
- [18] RIVKEES S A, MANDEL S J. Thyroid disease in pregnancy [J]. Horm Res Paediatr, 2011, 76 (1 1): 91-96.
- [19] STAGNARO-GREEN A, ABALOVICH M, ALEXANDER E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1081-1125.
- [20] ALEXANDER EK P E B G. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. Thyroid, 2017, 3(27): 315-389.
- [21] 张淼, 时立新. 2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2012(10): 761-763.
- [22] KHAN I, OKOSIEME O E, LAZARUS J H. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 10(1): 1-13.

收稿日期: 2017-02-28
(本文责编: 曹粤锋)

《中国现代应用药学》第四届“来益杯”优秀论文评选结果

《中国现代应用药学》第四届“来益杯”优秀论文评选活动由中国现代应用药学杂志社和浙江来益医药有限公司共同举办, 通过对 2016 年 11 月—2017 年 10 月刊登于《中国现代应用药学》的 391 篇论文进行筛选, 评审, 共优选出一等奖 1 篇(奖金 5000 元), 二等奖 5 篇(奖金每篇 3000 元), 三等奖 9 篇(奖金每篇 2000 元)。

本次论文评选活动分两个阶段进行。第一阶段为杂志社筛选阶段, 以论文被引频次、下载频次、基金项目 and 作者 h 指数为综合评价指标, 并适当考虑刊期分布; 第二阶段为专家评审阶段, 由各专业领域的评审专家对入围论文按照评分细则进行打分(评分细则由杂志社制定, 主要内容包括学术内容和水平、写作质量和规范), 根据平均分依次排序选取 15 篇。

经过科学规范, 严格细致的评选, 优选的获奖论文公布如下。

一 等 奖

作者	标题	刊期	页码
章建军, 胡纯琦, 王建平, 施政*	新型二芳基三嗪类抗锥体虫病化合物的三维定量构效关系研究	2017 年 2 期	156-160

二 等 奖

作者	标题	刊期	页码
刘兴振, 范洁, 李甲, 綦柯, 李大河, 徐卫东, 赵东宝*	骨关节炎关节软骨自然退变过程中 Dvl2 及 β -catenin 表达变化	2016 年 11 期	1355-1358
徐焯, 俞静静, 梁凯伦, 陈素红, 吕圭源*	复方樟脑提取物质量标准研究	2017 年 4 期	496-499
李楠楠, 孟宪生*, 包永睿, 王帅, 李天骄	基于全时段多波长融合指纹图谱的“一测多评”法测定中药木蝴蝶总黄酮中 5 种主要成分	2017 年 7 期	943-947
安多朋, 张宗林, 张小朋, 王祥, 李军, 于水, 管仲斌, 李继扬*	大别山五针松内生放线菌 WP-1 活性代谢产物制霉菌素发酵条件优化研究	2017 年 8 期	1078-1083
宋俞, 刘宇佳, 方罗, 祝幼娟, 张轶雯, 黄萍, 吴永江*	结肠癌 Caco-2 细胞株与患者药靶蛋白表达的一致性研究	2017 年 9 期	1229-1233

三 等 奖

作者	标题	刊期	页码
侯阿芳, 曾林伟, 甘礼社, 周文方, 侯廷军, 王燕兰, 莫建霞, 周长新*	丹参新酮 C 环酚酯衍生物的设计合成及抗肿瘤活性研究	2016 年 11 期	1396-1402
曼琼, 邓毅*, 杨志军, 王勇, 赵妮, 刘靓	甘草内生菌菌株对痰阻阻肺型大鼠干预作用的对比研究	2017 年 2 期	161-165
陈红影, 苗培培, 郭嫦娥, 陈宁, 马鹏凯, 李红品, 朱虹宇, 高兴, 张玉杰*	莞花主要黄酮成分对肝微粒体 UGTs 及 UGT1A1 活性的体外抑制作用	2017 年 3 期	305-310
席建军, 张建康, 潘旭旺, 赵艳梅, 何若愚, 庄让笑*, 邱利焱*	青蒿琥酯自微乳在大鼠体内的药动学研究	2017 年 3 期	385-389
杨蕙, 韩远山, 王宇红*, 刘检, 李薇, 孟盼, 杜青, 赵洪庆	基于免疫激活研究左归降糖解郁方对糖尿病并发抑郁症大鼠海马谷氨酸重摄取的干预作用	2017 年 5 期	644-648
童晔玲, 任泽明, 陈璇, 戴关海, 朱婉萍*	三七总皂苷对 TNF- α 诱导的肾小球系膜细胞增殖及 MMPs/TIMPs 表达的影响	2017 年 6 期	820-823
麻培培, 毕海燕, 张琦, 张美娟, 杜丽娜*, 金义光*	基于固体脂质纳米粒的 UVA/UVB 防晒凝胶研究	2017 年 8 期	1073-1077
朱发伟, 楼招欢*	桑抹茶对高尿酸血症模型大鼠血尿酸水平及肠道菌群的影响	2017 年 8 期	1084-1088
李康, 娜锟, 王兴亚*	灵芝破壁孢子粉总三萜提取工艺优化及体外抗肿瘤作用的研究	2017 年 9 期	1219-1224