

亲代丙硫氧嘧啶暴露对子代的影响

倪诗景, 杨 方, 湛崇峰

暨南大学附属第一医院儿科, 广东 广州

收稿日期: 2025年8月29日; 录用日期: 2025年9月23日; 发布日期: 2025年9月30日

摘 要

丙硫氧嘧啶(PTU)作为治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的常用药物, 其在妊娠期应用的安全性及对子代的潜在影响备受关注。本文综合现有临床研究及动物实验证据, 探讨亲代(尤其是母体) PTU暴露对子代健康产生的短期及长期影响, 以便为临床医生全面了解丙硫氧嘧啶与子代健康之间的关联提供参考, 从而减少临床上亲代丙硫氧嘧啶暴露对子代的影响。

关键词

丙硫氧嘧啶, 妊娠, 子代, 甲状腺功能, 发育

Effects of Parental Propylthiouracil Exposure on Offspring

Shijing Ni, Fang Yang, Chongfeng Chen

Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: August 29, 2025; accepted: September 23, 2025; published: September 30, 2025

Abstract

Propylthiouracil (PTU) is a commonly used drug for treating hyperthyroidism. The safety of its application during pregnancy and its potential impact on offspring have drawn considerable attention. This article comprehensively reviews existing clinical research and animal experimental evidence to explore the short-term and long-term effects of parental (especially maternal) PTU exposure on offspring health. The aim is to provide a reference for clinicians to fully understand the association between propylthiouracil and offspring health, thereby reducing the impact of parental PTU exposure on offspring in clinical practice.

Keywords

Propylthiouracil, Pregnancy, Offspring, Thyroid Function, Development

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

丙硫氧嘧啶(PTU)作为甲状腺功能亢进症的一线治疗药物,其妊娠期应用优势源于较低的胎盘透过率与指南推荐的安全性特征。然而,近年研究提示其亲代丙硫氧嘧啶暴露会对子代产生长期和短期影响。因此,亲代暴露于丙硫氧嘧啶对子代健康的影响备受关注。本文综合现有研究,对亲代(尤其是母代)PTU暴露对子代的健康影响进行综述,以期优生策略与药物警戒体系构建提供理论依据。

2. 父代 PTU 暴露的影响

目前父代丙硫氧嘧啶暴露对子代健康的影响存在争议。2019 年一项动物研究发现,服用了抗甲状腺药物丙基硫尿嘧啶(PTU)的雄性老鼠,与未服用的雄性老鼠相比,暴露于 PTU 大鼠的 TSH 水平显著升高, T4 和 T3 降低,表明甲状腺功能减退。甲状腺功能减退症通过减少精子数量、活力、通过性以及增加精子形态异常来改变精子发生。且 PTU 治疗大鼠的附睾、半囊泡和前列腺重量显著降低。具体表现为高度的睾丸损伤,其特征是退化,精子小管空泡化、紊乱和减少,基底膜不规则,精子发生不完全,间质面积增加,管腔宽,精子少。这种减少可以解释为 THs 和睾酮刺激生长作用的丧失或 PTU 引起的食欲减退。且在对雄性大鼠对已证实有生育能力的雌性大鼠的受精潜力中,与未治疗组相比,暴露于 PTU 导致大鼠精子数量、活力、生育指数和数量妊娠大幅下降[1]。2024 年动物学研究也表明服用 PTU 的雄性大鼠,大鼠血清 TSH 水平上调,血清 T3、T4 水平下调,这表明 PTU 已经诱导大鼠发生了甲减。可能是因为 PTU 能够阻碍甲状腺过氧化物酶发挥作用,从而导致甲减。且 PTU 干预后会导致睾丸、附睾、精囊腺三者脏器指数和精子密度、精子活动率下降[2]。有实验发现,PTU 治疗诱导的甲状腺功能减退症也会降低性成熟猪的支持细胞数量和生精效率[3]。但也有实验证明丙硫氧嘧啶的正面影响。2019 年的研究中,雄性大鼠在接受 PTU 治疗后,短暂的甲状腺功能减退症导致睾丸重量、支持细胞数量和每日精子产量显著增加[4]。已经开发的多个研究也表明,丙硫氧嘧啶(PTU)诱导的短暂性新生儿甲状腺功能减退症能够显著增加实验室啮齿动物每个睾丸的支持细胞和睾丸间质细胞数量、睾丸大小和精子产生[3]。

3. 母代 PTU 暴露的围产期结局影响

3.1. 对新生儿出生缺陷的影响

孕妇甲状腺功能亢进应得到充分治疗,防止母胎并发症。妊娠期间的治疗选择是抗甲状腺药物(ATDs)。然而,对于孕妇使用 ATDs,潜在的出生缺陷风险增加了这一担忧。2017 年某人群研究中,纳入了 2006~2012 年在瑞典活产的 684,340 名儿童,结果表明,暴露于 PTU 的儿童与未暴露的儿童出生缺陷累积发生率无显著差异。对于出生缺陷亚型,PTU 与耳部和泌尿系统梗阻性畸形相关。PTU 暴露后观察到的畸形仅限于耳的其他畸形,包括副耳廓和梗阻性泌尿系统畸形,包括先天性肾积水。PTU 暴露儿童出现 2 例消化系统畸形,包括一例先天性带肠旋转不良,一例后肛门闭锁,但与未暴露儿童比较,差异

无统计学意义[5]。也有研究表明,妊娠期使用 ATD 相关的出生缺陷风险会降低,且与 MMI/CMZ 相比,PTU 的出生缺陷风险最小[6]。综上所述,丙硫氧嘧啶可能有致畸作用,但使用丙硫氧嘧啶(PTU)后出生缺陷的风险和类型尚需更多证据。因此,妊娠早期丙硫氧嘧啶的使用是否造成子代出生缺陷仍需密切关注。

3.2. 对胎儿妊娠结局的影响

2018 年某医院将妊娠期甲亢孕妇分为接受规范性抗甲亢药物治疗组和未接受任何药物干预的未治疗组,对比治疗前后两组孕妇甲状腺激素水平变化,并对两组的妊娠结局进行跟踪随访。结果表明,药物治疗组甲状腺激素和不良妊娠结局率显著低于未治疗组;且 TSH 和足月产率显著高于未治疗组,研究表明丙基硫氧嘧啶能够有效纠正妊娠期甲亢孕妇甲状腺功能异常状态,有利于降低不良妊娠结局发生风险[7]。在 2020 的人群研究中,也证实了 PTU 和 MMI 治疗妊娠并甲状腺功能亢进均有效,二者都可改善甲状腺指标,其中 PTU 总有效率更高,不良妊娠结局及并发症发生率更低[8]。但在 2015 年意大利某研究表明,经 PTU 治疗的与未经药物治疗的甲亢妊娠孕妇,分娩胎龄、阴道分娩率、新生儿体重、身长和新生儿 TSH 差异无统计学意义[9]。

4. 母代 PTU 暴露的子代远期健康影响

4.1. 对子代甲状腺功能的影响

母亲丙硫氧嘧啶暴露会导致胎儿甲状腺功能减退。由于 ATDS、促甲状腺激素受体抗体和母体甲状腺激素均可透过胎盘。大剂量 PTU 透过胎盘进入胎儿体内,是造成胎儿甲状腺肿大和甲减的主要原因。新生儿先天性甲减患病率 1/4000~1/2000,病因包括甲状腺发育不全(75%)、甲状腺激素合成障碍(10%)、中枢性甲减(5%)和新生儿一过性甲减(10%)。约 25%新生儿一过性甲减因孕母服用 ATDS 引起,原因是胎儿甲状腺对抗甲状腺药物更敏感。由宫内暴露于 PTU 引起的新生儿甲减,婴儿甲功通常在出生后几周至几个月内可恢复正常。2024 年某研究发现了一例丙硫氧嘧啶暴露致胎儿宫内甲状腺肿,考虑胎儿甲状腺功能减退(简称甲减)、双侧甲状腺肿大与母亲 PTU 剂量过大相关可能性大[10]。某动物实验表明,按体重分布相似将妊娠大鼠给予不同剂量的 PTU,观察其子代生理和行为发育情况。结果表示,高剂量组大鼠和幼鼠在给药期间甲状腺素(T4)水平均明显降低,甲状腺的体重和组织学均受到严重影响[11]。然而,某人群实验研究表明,母亲可以在每天服用高达 750 毫克剂量的丙硫氧嘧啶的同时进行母乳喂养,而不会对婴儿的甲状腺状况产生不利影响[12]。因此,仍然建议对具有治疗指征的新生儿进行甲状腺激素治疗及长期随访。

4.2. 对子代神经系统的影响

近年来亲代丙硫氧嘧啶暴露对子代神经系统的影响备受关注。丙硫氧嘧啶可通过胎盘屏障,抑制胎儿甲状腺过氧化物酶,阻碍甲状腺激素(T3、T4)的合成。甲状腺激素对胎儿脑发育至关重要,尤其在妊娠早期(12 周前),是神经元迁移、分化和髓鞘形成的关键期。母体 PTU 暴露可能导致胎儿甲状腺功能减退(甲减),进而引发脑发育异常,表现为智力低下、认知功能障碍或神经发育迟缓。发育过程中甲状腺激素系统的破坏会损害大脑发育并造成不可逆的损伤。一些甲状腺激素系统干扰物通过抑制甲状腺过氧化物酶(TPO)酶发挥作用,这是甲状腺激素合成的关键。对于强效的 TPO 抑制药物丙硫氧嘧啶,动物研究显示这会导致甲状腺激素系统中断和大脑发育改变。表现为神经元迁移受损、放射状胶质细胞异常、表达小白蛋白的中间神经元改变,以及运动活动的变化以及学习和记忆障碍[13]。发育过程中甲状腺激素水平明显降低可能影响儿童的行为、智力和听觉功能。在早期的大鼠研究中,经常通过在饮水中给药高剂量的 PTU 来诱发育性甲状腺功能减退。观察到的影响包括幼仔发育迟缓和生长减慢,以及持续的神经

行为影响,如学习和记忆能力受损和自发活动增加。在后面的 PTU 在研究中,对甲状腺激素稳态变化进行了更适度的调查,发现了类似的发育和行为影响。在产前和产后接受 PTU 治疗后也会出现听力损失。Crofton 及其同事已经证明,大鼠产后早期甲状腺功能减退会导致听力受损和耳蜗永久性损伤。此外,听力损失与产后早期 T4 水平下降显著相关[11]。某动物实验也证明,妊娠老鼠 PTU 暴露导致产后 14 天运动活动水平降低,产后 23 天和成年期运动活动水平升高。在成年后代中,两个最高剂量组的学习记忆受损,听觉功能受损。总的来说,结果表明 PTU 诱导的甲状腺功能低下血症影响了发育中的大鼠大脑,并且所有对成年后代行为和听力损失的影响都与发育过程中 T4 的减少显著相关[11]。甲状腺激素在一般的大脑发育中起着至关重要的作用。即使甲状腺功能减退症是轻微的,它也可能会改变大脑功能,导致不可逆转的行为改变。某动物研究在饮用水中给予不同剂量的 PTU,正如预期的那样,这些小鼠的运动和认知功能以 PTU 剂量依赖性方式被破坏[14]。PTU 暴露的大鼠还会表现出多动症以及工作和参考记忆学习缺陷[15]。然而,有研究表明,PTU 暴露下发育性甲状腺激素不足会降低成人脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,但不降低新生儿的表达[16]。

4.3. 对子代肝功能的影响

PTU 给药和甲状腺功能减退症已被证明可能会影响肝功能[17]。且 PTU 对肝损伤和转氨酶水平的影响大于 MMI/CMZ [18]。某研究调查了 1996 年至 2010 年分娩孕妇甲状腺毒症和妊娠 ATD 使用(丙硫氧嘧啶[PTU]或甲硫咪唑[MMI])的患病率。在接受妊娠 PTU 治疗的妇女中,PTU 相关肝毒性的频率为每 1000 例分娩妊娠 1.8 例[19]。据报道,新生丙硫氧嘧啶(PTU)暴露于雄性大鼠会损害成年后的肝功能。然而,该药物损害肝功能的机制尚不清楚。有实验表明,新生雄性大鼠暴露于 PTU 导致成年大鼠肝脏中与 DNA 甲基化和基因组稳定相关的蛋白质表达发生改变,进而影响肝功能[20]。丙硫氧嘧啶(PTU)也可能很少与肝衰竭有关。在一般人群或妊娠期使用抗甲状腺药物(ATD)时,这些副作用的频率仍有待阐明[21]。有实验表明,PTU 暴露导致甲状腺代谢物的适应依赖性变化,但不影响肝脏代谢物[22]。因此,鉴于对 PTU 肝毒性的担忧,专家目前建议使用低至中等剂量的 MMI 作为哺乳期母亲的一线治疗。PTU 应仅作为严重甲状腺功能亢进症(甲状腺危象)和对既往 MMI 治疗过敏反应病例的二线药物。ATD 应在每次喂养后立即分次给药。建议在母乳喂养开始后至少 3~4 周进行甲状腺功能检查[23]。

4.4. 对子代生殖系统的影响

据调查显示,在近半世纪的时间,全球成年男性平均精子数量下降了 62.3%,有研究发现,甲状腺激素的失衡会影响生殖系统,但其机制尚不完全明晰。甲状腺疾病作为第二大内分泌疾病,患病率逐年升高,丙硫氧嘧啶(PTU)为治疗甲亢的常用药物,剂量使用不当容易并发甲状腺功能减退,导致甲状腺激素水平异常,血清促甲状腺激素(TSH)水平上升,同时三碘甲状腺原氨酸(T3)和四碘甲状腺原氨酸(T4)的水平下降。甲状腺激素异常会影响睾丸大小和男性生育能力,导致精子活力和射精量下降。表现为甲减模型大鼠睾丸变轻,生殖细胞数量减少,生精小管变细、减少,精子参数变差,睾丸与附睾损伤,具体表现为睾丸内曲细精管退化萎缩、变形,基底膜薄厚不一,管腔内精原细胞及各级精母细胞排列稀疏、紊乱,数量明显减少,严重者出现生精细胞缺如,总体睾丸生精功能降低;附睾管腔内精子减少,间隙面积增大和基底膜增厚[2]。2023 年大鼠研究表明,PTU 诱导的甲状腺功能减退症会降低神经源性和内皮依赖性松弛反应,这对雄性勃起功能障碍有密切关系[24]。然而,在最新实验室啮齿动物中使用丙硫氧嘧啶的研究表明,短暂性新生儿甲状腺功能减退症会导致支持细胞数量、睾丸大小和精子产生增加[3]。

综上所述,母亲孕期丙硫氧嘧啶暴露对子代的影响存在争议,对于丙硫氧嘧啶负面影响的报道仍值得注意,长时间的随访研究是必需的。

5. 结论

丙硫氧嘧啶(PTU)是一种硫脲类抗甲状腺药物,通过抑制甲状腺过氧化物酶活性减少甲状腺激素合成,广泛用于治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)。然而它在孕期使用的安全性仍存在争议,已有研究表明,亲代PTU暴露可导致胎儿甲减、引发子代脑发育异常及增加耳部与泌尿系统梗阻性畸形风险外,还可能对其肝功能与生殖系统等产生潜在影响。但目前亲代暴露丙硫氧嘧啶对子代健康的长期和短期影响的人群研究较少。因此,仍然需持续关注亲代丙硫氧嘧啶暴露对子代的影响。建议未来研究通过前瞻性队列评估产前PTU暴露对子代认知与行为的长期影响,并对暴露子代实施系统性早期监测与干预,以降低远期不良结局风险。

参考文献

- [1] François Xavier, K.N., Patrick Brice, D.D., Modeste, W., Esther, N., Albert, K., Pierre, K., *et al.* (2019) Preventive Effects of *Aframomum melegueta* Extracts on the Reproductive Complications of Propylthiouracil-Induced Hypothyroidism in Male Rat. *Andrologia*, **51**, e13306. <https://doi.org/10.1111/and.13306>
- [2] 孟宇豪, 江晓翠, 萧闵, 等. 丙硫氧嘧啶通过内质网应激损害大鼠生精功能和精子质量的机制及疏肝补肾毓麟汤的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 79-89.
- [3] Lara, N.L.M., Silva Jr., V.A., Chiarini-Garcia, H., Garcia, S.K., Debeljuk, L., Hess, R.A., *et al.* (2020) Hypothyroidism Induced by Postnatal PTU (6-N-Propyl-2-Thiouracil) Treatment Decreases Sertoli Cell Number and Spermatogenic Efficiency in Sexually Mature Pigs. *General and Comparative Endocrinology*, **299**, Article ID: 113593. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2020.113593>
- [4] Figueiredo, A.F.A., Wnuk, N.T., Tavares, A.O., Miranda, J.R., Hess, R.A., de França, L.R., *et al.* (2019) Prepubertal PTU Treatment in Rat Increases Sertoli Cell Number and Sperm Production. *Reproduction*, **158**, 201-211. <https://doi.org/10.1530/rep-19-0127>
- [5] Andersen, S.L., Lönn, S., Vestergaard, P. and Törring, O. (2017) Birth Defects after Use of Antithyroid Drugs in Early Pregnancy: A Swedish Nationwide Study. *European Journal of Endocrinology*, **177**, 369-378. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0314>
- [6] Morales, D.R., Fonkwen, L. and Nordeng, H.M.E. (2021) Antithyroid Drug Use during Pregnancy and the Risk of Birth Defects in Offspring: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies with Methodological Considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **87**, 3890-3900. <https://doi.org/10.1111/bcp.14805>
- [7] 赵琦. 丙基硫氧嘧啶治疗妊娠期甲亢的有效性和安全性分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(4): 126-127.
- [8] 魏巧, 何金, 聂立红, 等. PTU 和 MMI 对妊娠并甲状腺功能亢进患者肝脏负担及新生儿结局的影响[J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2395-2396.
- [9] Gianetti, E., Russo, L., Orlandi, F., Chiovato, L., Giusti, M., Benvenga, S., *et al.* (2015) Pregnancy Outcome in Women Treated with Methimazole or Propylthiouracil during Pregnancy. *Journal of Endocrinological Investigation*, **38**, 977-985. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0281-z>
- [10] 刘雅楠, 肖笛. 1 例妊娠期丙硫氧嘧啶暴露致胎儿宫内甲状腺肿的治疗分析[J]. 医药导报, 2024, 43(3): 464-467.
- [11] Axelstad, M., Hansen, P.R., Boberg, J., Bonnicksen, M., Nellemann, C., Lund, S.P., *et al.* (2008) Developmental Neurotoxicity of Propylthiouracil (PTU) in Rats: Relationship between Transient Hypothyroxinemia during Development and Long-Lasting Behavioural and Functional Changes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **232**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.05.020>
- [12] Momotani, N., Yamashita, R., Makino, F., Noh, J.Y., Ishikawa, N., Ito, K., *et al.* (2000) Thyroid Function in Wholly Breast-Feeding Infants Whose Mothers Take High Doses of Propylthiouracil. *Clinical Endocrinology*, **53**, 177-181. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01078.x>
- [13] Ramhøj, L., Svingen, T., Frädrich, C., Rijntjes, E., Wirth, E.K., Pedersen, K., *et al.* (2022) Perinatal Exposure to the Thyroperoxidase Inhibitors Methimazole and Amitrole Perturbs Thyroid Hormone System Signaling and Alters Motor Activity in Rat Offspring. *Toxicology Letters*, **354**, 44-55. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.10.010>
- [14] Khairinisa, M.A., Takatsuru, Y., Amano, I., Kokubo, M., Haijima, A., Miyazaki, W., *et al.* (2018) In Utero and Postnatal Propylthiouracil-Induced Mild Hypothyroidism Impairs Maternal Behavior in Mice. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article No. 228. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00228>
- [15] de-Miranda, A.S., Kuriyama, S.N., da-Silva, C.S., do-Nascimento, M.S.C., Parente, T.E.M. and Paumgarten, F.J.R.

- (2016) Thyroid Hormone Disruption and Cognitive Impairment in Rats Exposed to PBDE during Postnatal Development. *Reproductive Toxicology*, **63**, 114-124. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.05.017>
- [16] Lasley, S.M. and Gilbert, M.E. (2011) Developmental Thyroid Hormone Insufficiency Reduces Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Adults but Not in Neonates. *Neurotoxicology and Teratology*, **33**, 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.04.001>
- [17] Hosseini, M., Ghasemi, S., Hadjzadeh, M.A.R., Ghorbani, A., Aghili, S., Aghaei, A., *et al.* (2018) Administration of *Nigella sativa* during Neonatal and Juvenile Growth Period Improved Liver Function of Propylthiouracil-Induced Hypothyroid Rats. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **33**, 718-725. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1500540>
- [18] Yu, W., Wu, N., Li, L., Wang, J., Ouyang, H. and Shen, H. (2020) Side Effects of PTU and MMI in the Treatment of Hyperthyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine Practice*, **26**, 207-217. <https://doi.org/10.4158/ep-2019-0221>
- [19] Lo, J.C., Rivkees, S.A., Chandra, M., Gonzalez, J.R., Korelitz, J.J. and Kuzniewicz, M.W. (2015) Gestational Thyrotoxicosis, Antithyroid Drug Use and Neonatal Outcomes within an Integrated Healthcare Delivery System. *Thyroid*, **25**, 698-705. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0434>
- [20] Bunker, S.K., Dandapat, J., Chainy, G.B.N., Sahoo, S.K. and Nayak, P.K. (2017) Neonatal Exposure to 6-N-Propylthiouracil, an Anti-Thyroid Drug, Alters Expression of Hepatic DNA Methyltransferases, Methyl CpG-Binding Proteins, Gadd45a, p53, and PCNA in Adult Male Rats. *European Thyroid Journal*, **6**, 281-291. <https://doi.org/10.1159/000479681>
- [21] Andersen, S.L., Olsen, J. and Laurberg, P. (2016) Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 1606-1614. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4274>
- [22] Wang, Z., Haange, S., Haake, V., Huisinga, M., Kamp, H., Buesen, R., *et al.* (2023) Assessing the Influence of Propylthiouracil and Phenytoin on the Metabolomes of the Thyroid, Liver, and Plasma in Rats. *Metabolites*, **13**, Article No. 847. <https://doi.org/10.3390/metabo13070847>
- [23] Hudzik, B. and Zubelewicz-Szkodzinska, B. (2016) Antithyroid Drugs during Breastfeeding. *Clinical Endocrinology*, **85**, 827-830. <https://doi.org/10.1111/cen.13176>
- [24] Korkmaz, F.N., Yilmaz-Oral, D., Asker, H., Guven, B., Turkcan, D., Kirlangic, O.F., *et al.* (2023) Combined Levothyroxine and Testosterone Treatment for Restoring Erectile Dysfunction in Propylthiouracil-Induced Hypothyroid Rats. *The Journal of Sexual Medicine*, **20**, 732-741. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad034>