

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.023

甲状腺自身抗体与复发性流产的相关性分析

纪邦群,杨玉林,郑丽波,吴世木,郭玲,刘成华,王常梅,黄蓓蓓

(贵州省兴义市人民医院内分泌科 562400)

[摘要] **目的** 研究分析甲状腺自身抗体抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与复发性流产的相关性,为临床诊断复发性流产寻找客观的数据指标。**方法** 选择2012年3月至2014年5月在该院进行体检的妇产科门诊甲状腺功能正常的孕早期妇女1 016例作为研究对象,筛选出其中的90例流产患者分成两组,原发性流产组60例,复发性流产组30例,另选90例体检健康的育龄女性作为对照组,统计并对比各组的TPOAb阳性例数,计算比率;记录各组TPOAb水平,同时分析TPOAb与复发性流产的相关性。**结果** 复发性流产组的TPOAb阳性率为46.67%,显著高于原发性流产组的25.00%,以及对照组的4.44%;同时原发性流产组的TPOAb阳性率亦显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。复发性流产组的TPOAb水平显著高于原发性流产组和对照组的水平;同时原发性流产组的TPOAb浓度水平亦显著高于对照组的水平,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。随访不良妊娠发生情况,以复发性流产为不良妊娠事件,并根据Spearman法分析相关性可知,随着TPOAb水平的增加,复发性流产的发生率增高,二者之间呈正相关($r=0.764, P=0.000$)。**结论** 监测患者TPOAb水平,可较好地呈现复发性流产的症状情况。

[关键词] 甲状腺;自身抗体;复发性流产;相关性分析

[中图分类号] R714.21

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1934-02

Analysis on correlation between thyroid autoantibodies with recurrent abortion

Ji Bangqun, Yang Yulin, Zheng Libo, Wu Shimu, Guo Ling, Liu Chenghua, Wang Changmei, Huang Beibei

(Department of Endocrinology, Xingyi Municipal People's Hospital, Xingyi, Guizhou 562400, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation between thyroid autoantibodies anti-thyroid peroxidase antibody(TPOAb) with recurrent miscarriage to seek the objective data indicator for clinical diagnosis of recurrent miscarriage. **Methods** A total of 1 016 pregnant women of physical examination and normal thyroid function in the obstetric and gynecologic clinic of our hospital from March 2012 to May 2014 were selected as the research subjects. Among them, 90 cases of abortion were screened out and divided into the primary abortion group(60 cases) and the recurrent abortion group(30 cases). 90 healthy childbearing age women of physical examination were selected as the control group. The positive TPOAb cases were performed statistics and compared among various groups, the ratio was calculated; the TPOAb level was recorded in each group. At the same time the correlation between TPOAb with recurrent abortion was analyzed. **Results** The TPOAb positive rate in the recurrent abortion group was 46.67%, which was significantly higher than 25.00% in the primary abortion group and 4.44% in the control group; at the same time the TPOAb positive rate of primary abortion group was also significantly higher than that of the control group, the difference had statistical significance ($P<0.05$). The TPOAb concentration level in the recurrent abortion group was significantly higher than that in the primary abortion group and the control group; the TPOAb concentration level in the primary abortion group was also significantly higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the follow-up of adverse pregnancy occurrence with recurrent abortion as the adverse pregnancy event, and according to the method of Spearman correlation analysis, with the increase of TPOAb level, the occurrence rate of recurrent miscarriage was higher, which showed the positive correlation($r=0.764, P=0.000$). **Conclusion** Monitoring the patient's TPOAb level can better show the symptoms of recurrent abortion.

[Key words] thyroid gland; autoantibodies; recurrent abortion; correlation analysis

近年来,经国外的研究发现,患者甲状腺自身抗体呈阳性时可能预示着孕产妇的妊娠结局有不良事件,如发生早产、子痫及死胎等^[1]。但对于此类抗体与复发性流产的联系及相关机制目前仍不明确,有报道称,造成此种现象可能是因为妊娠期胎儿机体的T淋巴细胞与树突状细胞通过胎盘转移至母体的甲状腺而产生微嵌合状态,导致抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)对胎盘的反应性增大,使胎盘的功能下降,最终增大流产风险^[2]。鉴于国内在此方面的报道较少,为寻找一种可较

好呈现复发性流产的客观检测指标,本文展开研究,并从中得到了一些结论,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年3月至2014年5月在本院进行体检的妇产科门诊孕妇1 016例,其中原发性流产60例,复发性流产30例。纳入标准:(1)孕周小于或等于12周;(2)排除既往有甲状腺相关病史和其他自身免疫性疾病史;(3)血压正常,尿常规显示蛋白阴性;(4)空腹血糖正常;(5)无其他临床严

重疾病的现病史和既往史。孕妇甲状腺功能参考值依据上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院范建霞课题组^[3],取 95%CI 为正常范围,其中 TSH 的正常范围是 0.05~6.84 mIU/L;血清游离三碘甲状腺原氨酸 FT3 的正常范围是 3.10~6.00 pmol/L;血清游离甲状腺素 FT4 的正常范围是 8.40~22.35 pmol/L。所有入选病例均具有正常甲功指标,排除 TSH>6.84 mIU/L,但 F4 及 FT3 水平正常的亚临床甲减者;排除 TSH<0.05 mIU/L,但 F4 及 FT3 水平正常的亚临床甲亢者等病例。但 FT4 及血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平正常的亚临床甲状腺功能减退者;排除 TSH<0.3 mIU/L,但 FT4 及 FT3 水平正常的亚临床甲状腺功能亢进者等病例,见表 1。原发性流产组 60 例,患者年龄 25~28 岁,平均(27.4±3.2)岁,平均流产次数为 2.7 次。复发性流产组 30 例,年龄 29~32 岁,平均(28.2±2.8)岁,平均流产次数为 3.6 次。且两组患者的流产症状均产生于 12 周内。另选 90 例体检健康的育龄女性作为对照组,既往均无不良孕产史,且有 1 胎以上正常的足月分娩史。年龄 29~33 岁,平均(28.5±2.9)岁,进行人工流产的平均次数为 3.1 次。3 组受试者在性别、年龄,以及流产次数等资料方面,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本次研究已获得受试者及家属的签字同意,并在医院伦理委员会审核会议中批准实施。

表 1 3 组患者甲状腺功能指标情况($\bar{x}\pm s$)

组名	n	TSH(mIU/L)	FT4(pmol/L)	FT3(pmol/L)
原发性流产组	60	2.2±0.3	15.6±4.3	5.2±0.6
复发性流产组	30	2.1±0.2	16.2±3.8	4.8±0.3
对照组	90	1.9±0.3	12.9±2.7	4.9±0.4

1.2 方法

1.2.1 研究方法 为所有患者抽取空腹时肘静脉血约 5 mL 置于促凝管内,待管中血液完全凝固之后,以 2 000 r/min 行 10 min 的离心处理,并吸取其上清液,取一部分置于-20℃的冰箱中冷冻保存,另一部分的血清则检测 TPOAb 水平。其中 TPOAb 试剂盒产于罗氏公司,根据化学发光法检测血清 TPOAb,阳性标准以试剂盒中提供的参考标准为准。

1.2.2 观察指标 随访研究对象,观察并记录不良妊娠发生情况。统计并对比各组的 TPOAb 阳性例数,计算阳性率;记录各组 TPOAb 水平,同时分析 TPOAb 与复发性流产的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验;计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。采用 Spearman 相关进行相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 TPOAb 阳性结果比较 复发性流产组的 TPOAb 阳性率为 46.67%,显著高于原发性流产组的 25.00%,以及对照组的 4.44%;同时原发性流产组的 TPOAb 阳性率亦显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 各组 TPOAb 水平对比 复发性流产组的 TPOAb 水平显著高于原发性流产组及对照组;同时原发性流产组的 TPOAb 水平亦显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组 TPOAb 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组名	n	TPOAb 水平
原发性流产组	60	50.15±10.14
复发性流产组	30	54.99±10.26
对照组	90	38.38±20.53

2.3 TPOAb 与复发性流产的相关性 随访不良妊娠发生情况,以复发性流产为不良妊娠事件,并根据 Spearman 法分析相关性可知,随着 TPOAb 水平的增加,复发性流产的发生率越高,二者之间呈正相关($r=0.764, P=0.000$)。

3 讨论

在妇产科临床上,发生自然流产 2 次及以上者的症状常被称作是复发性流产,此病的发病率大约为 1%,给孕妇带来较大的痛苦及影响^[4]。由于有较多因素可导致复发性流产的产生,如早期复发性流产常因染色体异常及黄体功能不足,以及免疫因素等引发,晚期复发性流产主要是因宫颈和宫体等结构的解剖学异常或者全身型疾病所致^[5]。因此在临床上尽早为患者进行诊断并采取针对性的治疗措施显得尤为必要。

TPOAb 主要含 IgG1 和 IgG2 等亚类,而甲状腺过氧化物酶(TPO)为甲状腺微粒体重要抗原成分,亦为参与到甲状腺素形成的主要酶^[6]。在 TPOAb 和 TPO 结合之后可使甲状腺素的合成量下降,而 TPOAb 是反映机体自身免疫型甲状腺病症的特异指标^[7]。在动物模型中,为小鼠注射 TPOAb,其甲状腺并未发生病理变化,但胎盘的吸收率上升,且对胎盘和胚胎体质量均有一定影响,提示 TPOAb 与胎盘的损害有较大影响^[8-9]。本文研究发现,复发性流产组的 TPOAb 阳性率显著高于原发性流产组及对照组;同时原发性流产组的 TPOAb 阳性率亦显著高于对照组;而在 TPOAb 指标水平方面,复发性流产组的 TPOAb 水平显著高于原发性流产组及对照组;同时原发性流产组的 TPOAb 水平亦显著高于对照组,这表明 TPOAb 指标与复发性流产之间具有较为紧密的联系,符合文献^[10-12]的报道结果。进一步根据 Spearman 法分析相关性可知,随着 TPOAb 水平的增加,复发性流产的发生率越高,二者之间呈较强的正相关。王立英等^[13]研究称,有流产史的孕妇其机体 TPOAb 水平相对于健康孕妇更高,且差异显著。而潘云芳^[14]研究证实,排除染色体异常和子宫结构的解剖异常、感染因素、内分泌因素,以及甲状腺功能的异常后,流产患者的 TPOAb 阳性率较健康孕妇明显更高,这亦符合本文的研究结果。此外,一项针对复发性流产的多因素 Logistic 回归分析结果显示^[15],TPOAb 阳性是导致复发性流产的独立危险因素。这表明临床检测 TPOAb 指标水平对于预测并评估复发性流产症状,具有十分重要的应用价值。

综上所述,重视并监测患者甲状腺自身抗体 TPOAb 水平,与可能发生的复发性流产具有较大联系,临床治疗时可根据此进行针对性处理。

参考文献

[1] Cavalcante MB, Costa FD, Araujo JE, et al. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage(下转第 1938 页)

由于本研究病例较少、随访时间尚短,缺乏多中心、大样本前瞻性随机双盲对照研究支持,其远期疗效仍有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] 邵川强,王文己. 脊柱结核外科治疗进展[J]. 中国矫形外科杂志,2012,20(3):245-247.
- [2] Lauzardo M, Peloquin CA. Antituberculosis therapy for 2012 and beyond[J]. Expert Opin Pharmacother,2012,13(4):511-526.
- [3] Goni V, Thapa BR, Vyas S, et al. Bilateral psoas abscess: atypical presentation of spinal tuberculosis[J]. Arch Iran Med,2012,15(4):253-256.
- [4] 侯树勋. 脊柱外科学[M]. 北京:人民军医出版社,2005:1151-1182.
- [5] 余雨,王群波,邵高海,等. 前路钉棒系统在多发下胸椎结核手术中的应用[J]. 中国矫形外科杂志,2010,18(19):1595-1598.
- [6] 陈明,赵劲民,李兵,等. 前路手术治疗伴椎旁巨大脓肿的胸腰椎结核[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2012,22(5):433-438.
- [7] Dai LY, Jiang LS, Wang W, et al. Single-stage anterior autogenous bone grafting and instrumentation in the surgical management of spinal tuberculosis[J]. Spine (Phila Pa 1976),2005,30(20):2342-2349.
- [8] 黄福立,张明友,刘永恒,等. 一期侧前方入路病灶清除植骨融合内固定联合局部闭式冲洗引流治疗腰椎结核伴椎旁脓肿[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2014,24(5):422-426.
- [9] 李江龙,陈春,刘继波,等. 经后路一期病灶清除、自体植骨融合、内固定治疗胸腰椎结核 20 例[J]. 重庆医学,2013,42(20):2416-2418.
- [10] 王亚平,王新春,熊才亮,等. 经后路同一切口侧前方病灶清除植骨内固定术治疗胸椎结核[J]. 重庆医学,2013,42(30):3685-3686.
- [11] 赵刚,陈朝伟,汪浩广,等. 一期病灶清除椎间植骨内固定治疗脊柱结核[J]. 中国矫形外科杂志,2012,20(21):1987-1990.
- [12] Jain AK. Tuberculosis of the spine;a fresh look at an old disease[J]. J Bone Joint Surg Br,2010,92(7):905-913.
- [13] 朱勇,赵宏,邱贵兴,等. 内固定应用于脊柱结核治疗的安全性探讨[J]. 中华骨科杂志,2009,29(7):634-638.
- [14] 金大地. 化疗和外科干预并重,进一步提高脊柱结核治疗水平[J]. 中华骨科杂志,2005,25(2):65-67.
- [15] 马英英,夏舟岚,陈惠娟,等. 亚临床甲状腺功能减退症与自然流产史的关系探讨[J]. 中华全科医学,2014,12(3):411-413.
- [16] Harpham M, Abbott J. Use of a hysteroscopic morcellator to resect miscarriage in a Woman with recurrent asherman's syndrome[J]. J Minim Invasive Gynecol,2014,21(6):1118-1120.
- [17] 谷春会,梁文君,付璐璐. 复发性自然流产危险因素的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2013,19(8):758-762.
- [18] Dempsey MA, Flood K, Burke N, et al. Perinatal outcomes of women with a prior history of unexplained recurrent miscarriage[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2014,6(4):1-4.
- [19] 王立英,张涛,王洪波. 抗甲状腺球蛋白抗体与抗甲状腺过氧化物酶抗体在甲状腺功能异常诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(13):1048-1049.
- [20] 潘云芳. 抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体检测对甲状腺疾病的诊断价值[J]. 医学理论与实践,2010,23(7):852-853.
- [21] 朱姝. 抗磷脂抗体导致妊娠丢失动物模型研究进展[J]. 重庆医学,2010,39(24):3437-3439.

(收稿日期:2015-01-08 修回日期:2015-03-16)

(上接第 1935 页)

- 1 treated with lymphocyte immunotherapy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2014,7(9):1-3.
- [2] 肖碧如,薛向阳,胡飞红,等. 微小 RNA 155 在不明原因复发性流产患者绒毛组织中的表达变化及其调控机制[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(2):130-134.
- [3] 滕卫平,段涛,宁光,等. 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):354-356.
- [4] Bahadori M, Zarei S, Zarnani AH, et al. IL-6, IL-10 and IL-17 gene polymorphisms in iranian women with recurrent miscarriage[J]. Iran J Immunol,2014,11(2):97-104.
- [5] 沙静,刘福民,王文,等. 免疫球蛋白联合绒毛膜促性腺激素对原因不明复发性流产患者外周血 Th17/Treg 平衡的影响[J/OL]. 中华临床医师杂志:电子版,2014,1(1):75-79.
- [6] Kumar A. Immunomodulation in recurrent miscarriage [J]. J Obstet Gynaecol India,2014,64(3):165-168.
- [7] 宋东红,王巧红,陆虹,等. 北京市某三级甲等医院复发性流产患者焦虑抑郁状况及影响因素调查[J]. 中华现代护理杂志,2014,49(8):882-885.
- [8] Kit Y, Starykovich M, Vajrychova M, et al. Detection of novel auto-antigens in patients with recurrent miscarriage:description of an approach and preliminary findings [J]. Croat Med J,2014,55(3):259-264.

(收稿日期:2015-01-28 修回日期:2015-02-27)