

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.020

孕妇妊娠期甲状腺激素水平变化及与 TPOAb 的相关性研究\*

李彩霞<sup>1</sup>, 石学风<sup>1</sup>, 吴学香<sup>1</sup>, 郑小敏<sup>2</sup>

(1. 宁夏回族自治区石嘴山市妇幼保健院妇产科 753000; 2. 宁夏医科大学总医院妇产科 750004)

**[摘要]** **目的** 探讨孕妇妊娠期甲状腺激素水平变化及与抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的相关性。**方法** 选取 2012 年 11 月至 2014 年 5 月来宁夏回族自治区石嘴山市妇幼保健院进行检查的 150 例孕妇作为研究对象,根据 TPOAb 对孕妇进行分组。比较两组孕妇的临床资料、血清甲状腺激素水平、妊娠结局和新生儿并发症的发生率。**结果** 150 例患者中,TPOAb 阳性者 44 例,阴性 106 例。两组孕妇的年龄、孕周和 BMI 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。妊娠早中期和晚期,两组孕妇的甲状腺激素水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组(TPOAb 阳性)孕妇妊娠前后的甲状腺激素水平差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组孕妇的不良妊娠结局和新生儿并发症的发生率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 妊娠期的 TPOAb 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退的诊断和妊娠结局的判断具有一定的意义。

**[关键词]** 妊娠并发症;甲状腺激素类;抗甲状腺过氧化物酶抗体;相关性  
**[中图分类号]** R714.256      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2015)29-4089-03

The relevance between the level of thyroid hormone and TPOAb during gestation period\*

Li Caixia<sup>1</sup>, Shi Xuefeng<sup>1</sup>, Wu Xuexiang<sup>1</sup>, Zheng Xiaomin<sup>2</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuishan Maternal and Child Health Hospital, Shizuishan, Ningxia 753000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the relevance between the level of thyroid hormone and anti-thyroid peroxidase antibody (TPOAb) during gestation period. **Methods** From November 2011 to May 2014, 150 gravidas were chosen as objectives, and were divided into 2 groups according TPOAb. The clinical feature, level of thyroid hormone, pregnancy outcome, and complication of neophyte between 2 groups were compared. **Results** In 150 gravidas, 44 were positive in TPOAb and 106 were negative. The age, gestational weeks and BMI between two groups had no statistical difference ( $P>0.05$ ). At the early and middle pregnancy as well as at the late pregnancy, the level of thyroid hormone between two groups had statistical difference ( $P<0.05$ ). In study group, the level of thyroid hormone of early and middle pregnancy and that of late pregnancy had statistical difference ( $P<0.05$ ). The rate of undesirable gestational outcome and that of neophyte complication between two groups had statistical difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion** During gestation period, the TPOAb was significant for the diagnosis of the sub-clinical hypothyroidism, as well for prognosis of gravidas.

**[Key words]** pregnancy complication; thyroid hormones; anti-thyroid peroxidase antibody; relevance

甲状腺功能异常是一种较为常见的内分泌疾病,多发生于育龄期的妇女<sup>[1]</sup>。妊娠期间,由于胎盘分泌多种激素,孕妇的内分泌和代谢发生改变;母体的下丘脑-垂体-甲状腺轴处于应激状态;同时,母体的自身免疫系统发生改变,上述因素功能作用导致妊娠期甲状腺功能减退的发生<sup>[1]</sup>。妊娠期间的甲状腺功能异常可以导致孕妇的贫血、产后出血和流产、早产等不良妊娠结局的发生,同时可以影响胎儿的神经系统和智力发育<sup>[2]</sup>。研究发现,妊娠合并甲状腺功能减退与孕妇免疫功能的紊乱和自身抗体的产生密切相关<sup>[3]</sup>。本次研究中,选取 150 例孕妇作为研究对象,研究孕妇妊娠期甲状腺激素水平变化及与抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的相关性。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 11 月至 2014 年 5 月来石嘴山市妇幼保健院进行检查的 150 例孕妇作为研究对象,其中初次妊娠 107 例,再次妊娠 43 例;所有孕妇年龄 23~35 岁,平均(28.8±4.7)岁,孕周为 4~24 周,平均(17.8±6.0)周,其中,<12 周(早期妊娠)者 69 例,12~24 周(中期妊娠)者 81 例;BMI 23~29 kg/m<sup>2</sup>,平均(26.5±2.5)kg/m<sup>2</sup>。所有孕妇均

符合以下标准:(1)所有妊娠期妇女停经时间 4~24 周,子宫大小符合妊娠周数,均为单胎妊娠;超声检查子宫内有胚胎,排除宫外孕和稽留流产;孕妇产前发育正常,不存在先天性子宫畸形、子宫黏膜下肌瘤、宫腔粘连等。(2)孕妇无全身系统的疾病和感染史,如心力衰竭、全身高热、贫血、高血压、未控制的妊娠期糖尿病、弓形虫感染和巨细胞感染;排除具有习惯性流产史的孕妇;排除具有遗传性疾病家族史的孕妇。(3)排除具有明显的甲状腺肿大和近 1 年内有影响甲状腺功能药物应用史的预付。(4)孕妇妊娠期间无较大的外伤、情绪波动、既往无不良生活嗜好。

1.2 方法

**1.2.1 甲状腺激素测量及 TPOAb 测量** 空腹抽取静脉血 6 mL 并置于干燥试管中,离心 20 min 后分离血清,所有样本于 -20℃ 下保存,呈批检测。应用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测患者的血清的促甲状腺激素(TSH)、总甲状腺素(TT)、游离甲状腺素(FT4)和 TPOAb 水平。ELISA 试剂盒深圳新产业有限公司生产。TPOAb>100 U/L 为阳性。

**1.2.2 治疗措施** 临床甲状腺功能减退的患者清晨空腹口服

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30960114)。 作者简介:李彩霞(1980—),本科,副主任医师,主要从事妇产科的工作。

甲状腺素片,早孕反应明显的患者可推迟至呕吐消失;患者注意休息并加强营养,勿劳累过度。

**1.2.3 观察指标** (1)记录 150 例患者的甲状腺激素水平和 TPOAb 检查结果,甲状腺激素水平异常的诊断标准参照 2012 年《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》<sup>[4]</sup>。①甲状腺功能减退:对于的妊娠早期的孕妇,TSH>2.5 mIU/L 且 FT4<11.5 mIU/L 为临床甲状腺功能减退,TSH>2.5 mIU/L 而 FT4 为 11.5~22.7 mIU/L 为亚临床甲状腺功能减退;对于妊娠中晚期(>28 周)的孕妇,TSH>3.0 mIU/L 且 FT4<11.5 mIU/L 为临床甲状腺功能减退,TSH>3.0 mIU/L 而 FT4 为 11.5~22.7 mIU/L 为亚临床甲状腺功能减退。②单纯型低 T4 血症,TSH 正常而 FT4<11.5 mIU/L。③单纯型 TPOAb 阳性,即孕妇仅 TPOAb 阳性,其他甲状腺激素检查结果正常。(2)根据 TPOAb 检查结果对孕妇进行分组,其中 TPOAb 阳性为观察组,阴性为对照组,比较两组孕妇的一般临床资料。(3)记录两组孕妇的 TSH、TT 和 FT4 水平,同时,复查妊娠晚期(>28周)的 TSH、TT 和 FT4 水平。(4)对两组孕妇进行随访,比较两组孕妇的妊娠结果和新生儿并发症的发生率。两组孕妇的年龄、孕周、BMI 和初孕/再孕比例差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

| 表 1 两组孕妇的临床资料比较     |          |                            |                            |                                              |                                  |
|---------------------|----------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|
| 组别                  | <i>n</i> | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | 孕周<br>( $\bar{x}\pm s$ ,周) | BMI<br>( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 初孕/再孕<br>( <i>n</i> / <i>n</i> ) |
| 观察组                 | 44       | 28.7±4.3                   | 17.5±5.6                   | 26.4±2.5                                     | 48/19                            |
| 对照组                 | 106      | 28.8±4.5                   | 17.8±5.7                   | 26.5±2.4                                     | 59/24                            |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | 0.537                      | 0.975                      | 1.007                                        | 1.215                            |
| <i>P</i>            |          | >0.05                      | >0.05                      | >0.05                                        | >0.05                            |

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,妊娠前后的激素水平检验采用单因素方差分析;计数资料用率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 所有孕妇的甲状腺激素水平和 TPOAb 检查结果 150

例产妇的甲状腺激素水平和 TPOAb 检查结果,见表 2。150 例孕妇均进行甲状腺激素和 TPOAb 的检测,其中临床型甲状腺功能减退 24 例,亚临床型甲状腺功能减退 29 例,单纯型低 T4 血症 4 例,单纯型 TPOAb 阳性 1 例。

| 表 2 所有孕妇的甲状腺激素水平和 TPOAb 检查结果( <i>n</i> ) |      |      |     |
|------------------------------------------|------|------|-----|
| 检查结果                                     | 妊娠早期 | 妊娠中期 | 合计  |
| 临床甲状腺功能减退                                | 9    | 15   | 24  |
| TPOAb 阳性                                 | 8    | 13   | 21  |
| TPOAb 阴性                                 | 1    | 2    | 3   |
| 亚临床甲状腺功能减退                               | 10   | 19   | 29  |
| TPOAb 阳性                                 | 7    | 15   | 22  |
| VTPOAb 阴性                                | 3    | 4    | 7   |
| 单纯型低 T4 血症                               | 2    | 2    | 4   |
| 单纯型 TPOAb 阳性                             | 1    | 0    | 1   |
| 无异常                                      | 47   | 45   | 92  |
| 总和                                       | 69   | 81   | 150 |

**2.2 两组孕妇的 TSH、TT 和 FT4 的水平比较** 妊娠早中期和晚期,两组间孕妇的甲状腺激素水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组孕妇妊娠前后的甲状腺激素水平差异有统计学意义( $P>0.05$ ),对照组孕妇妊娠前后的激素差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

| 表 3 两组孕妇的 TSH、TT 和 FT4 的水平( $\bar{x}\pm s$ ,U/L) |          |          |          |           |
|--------------------------------------------------|----------|----------|----------|-----------|
| 组别                                               | <i>n</i> | TSH      | TT       | FT4       |
| 观察组                                              | 44       |          |          |           |
| 早中期                                              |          | 2.7±0.5* | 4.7±0.5* | 18.9±3.5* |
| 晚期                                               |          | 3.2±0.4* | 4.1±0.3* | 15.4±1.5* |
| 对照组                                              | 106      |          |          |           |
| 早中期                                              |          | 2.1±0.3  | 5.9±0.6  | 23.1±4.4  |
| 晚期                                               |          | 2.2±0.4  | 6.1±0.5  | 22.9±4.5  |

\*: $P<0.05$ ,与对照组比较。

**2.3 两组孕妇不良妊娠结局和新生儿并发症** 两组孕妇的不良妊娠结局和新生儿并发症的发生率差异有统计学意义( $\chi^2=6.134、4.327,P<0.05$ ),见表 4。

| 表 4 两组孕妇的不良妊娠结局和新生儿并发症[ <i>n</i> (%)] |          |         |         |         |          |         |         |         |
|---------------------------------------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|
| 组别                                    | <i>n</i> | 不良妊娠结局  |         |         |          | 新生儿并发症  |         |         |
|                                       |          | 流产      | 贫血      | 产后出血    | 总发生率     | 早产      | 低出生体质量  | 羊水误吸    |
| 观察组                                   | 44       | 1(2.27) | 3(6.82) | 2(4.55) | 6(13.82) | 1(2.27) | 2(4.55) | 2(4.55) |
| 对照组                                   | 106      | 1(0.94) | 1(0.94) | 0       | 2(1.89)  | 0       | 1(0.94) | 1(0.94) |

## 3 讨 论

研究发现,妊娠期(尤其是早期妊娠)孕妇机体的甲状腺激素需求量明显增加,妊娠期甲状腺激素的不足可以导致不良妊娠结局的出现,并明显影响胎儿的神经系统的发育,增加新生儿的病死率和残疾率,故早期发现孕妇的甲状腺功能的异常并及时进行干预对改善妊娠结局具有重要的意义<sup>[5]</sup>。

妊娠期间女性的血容量增加,在雌激素的作用下,血液中的  $\alpha$  球蛋白和甲状腺结合球蛋白(TBG)水平升高,甲状腺激素的容池扩大,故孕妇在妊娠早期即可出现低甲状腺素血症<sup>[6]</sup>。目前,根据孕妇的甲状腺激素水平,可以将妊娠期甲状腺功能减退划分为临床型和亚临床型,后者可以随着妊娠的进行而进

展,故也应该引起足够的重视<sup>[7]</sup>。研究发现,妊娠期甲状腺功能减退与孕妇免疫功能的变化密切相关,淋巴细胞浸润甲状腺而产生自身抗体,影响甲状腺功能。

根据 TPOAb 检查结果对孕妇进行分组,两组孕妇的年龄、孕周和 BMI 差异无统计学意义。TPOAb 阳性的孕妇妊娠早中期和妊娠晚期的 TSH 水平高于 TPOAb 阴性的孕妇,前者的 TT 和 FT4 水平低于后者。随着妊娠的进展,TPOAb 阳性孕妇的 TT 和 FT4 水平降低,孕妇的甲状腺激素水平下降。说明 TPOAb 阳性与孕妇甲状腺激素水平的变化具有一定的相关性,TPOAb 对甲状腺功能的异常具有提示作用。对 150 例孕妇的妊娠结局和新生儿并发症的发生率进行随访和记录,

TPOAb 阳性组孕妇不良妊娠结局和新生儿并发症的发生率高于阴性组, 母儿预后较差。新生儿的羊水吸入与产程的延长、过期产和母亲的并发症有关。妊娠合并甲状腺功能减退时, 最常见的有疲乏、软弱、无力, 产妇产程延长, 新生儿羊水吸入综合征的发生率升高。说明 TPOAb 阳性一定程度上可以提示不良的妊娠结局。

对 TPOAb 与甲状腺功能的关系进行分析如下: 甲状腺过氧化物酶(TPO)是机体甲状腺激素合成过程的关键酶, 可以催化碘离子氧化、酪氨酸碘化及碘化酪氨酸偶联等过程<sup>[8]</sup>。当胎儿细胞进入母体的循环系统后, 母体免疫系统激活, 免疫细胞浸润甲状腺, 破坏甲状腺滤泡结构并产生特异性的 TPOAb, 甲状腺发生免疫损伤<sup>[9]</sup>。同时, TPOAb 可以直接与 TPO 结合并抑制其活性<sup>[10]</sup>。TPOAb 属于甲状腺抑制性抗体, 其生成过多会造成甲状腺素的产生减少, 引起原发性甲状腺功能减退。但 TPOAb 在甲状腺功能亢进患者中也有较高的阳性率, 这可能与甲状腺功能亢进患者存在多种自身抗体, 产生了大量的 TPO 溢漏入血而产生 TPOAb 有关。与刺激性抗体相比, 属于抑制性抗体的 TPOAb 仍处于弱势, 临床表现为甲状腺功能亢进<sup>[11]</sup>。

国外研究发现妊娠期妇女的 TPOAb 的阳性率为 15.3%~16%, 国内为 9.17%, TPOAb 阳性孕妇的临床和亚临床甲状腺功能减退的发生率明显高于 TPOAb 阴性孕妇, TPOAb 阳性与孕妇的自然流产、早产、胎儿宫内发育异常和后代智力减低等不良预后有明显的相关性<sup>[12]</sup>。

综上所述, 妊娠期 TPOAb 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退的诊断和妊娠结局的判断具有一定的意义。

## 参考文献

- [1] 韩娜, 时立新, 朱严严, 等. 不同孕期孕妇甲状腺功能相关指标分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(6): 480-482.
- [2] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin

Endocr Metabol, 2007, 92(8 Suppl): S1-47.

- [3] Twig G, Shina A, Amital H, et al. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2012, 38(2/3): 275-281.
- [4] 王少为, 李旻, 褚德发, 等. 妊娠早期合并临床或亚临床甲状腺功能减退症和甲状腺自身抗体阳性与早产发生风险的荟萃分析[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(11): 816-822.
- [5] Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy[J]. Thyroid, 2013, 23(11): 1479-1483.
- [6] Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 777-784.
- [7] 龙燕, 时娟娟, 张晓璐, 等. 妊娠 20 周前甲状腺功能参考范围和甲状腺功能异常患病率[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(12): 737-742.
- [8] Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring[J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1143-1147.
- [9] 于晓会, 范晨玲, 滕卫平, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症妇女甲状腺功能变化的随访研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(1): 61-65.
- [10] 毛玲玲. 妊娠期甲状腺功能减退对妊娠结局的影响及药物干预效果评价[J]. 中国医药导报, 2014(26): 142-144.
- [11] 朱梅, 陶存武, 许建宁, 等. 血清 TGAbs、TPOAb 在甲状腺疾病中的应用价值[J]. 临床输血与检验, 2012, 14(2): 135-137.
- [12] 江琳琳, 黄佳, 杨冬梓. 抗甲状腺抗体与妊娠相关疾病关系的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(3): 222-224.

(收稿日期: 2015-04-28 修回日期: 2015-07-20)

(上接第 4088 页)

- IL-10 在非小细胞肺癌组织中的表达[J]. 天津医药, 2011, 39(11): 1028-1030.
- [20] 王健, 马鸿达, 孙燕, 等. 乳腺癌中白细胞介素-10 和血管内皮生长因子的表达及其对树突状细胞的抑制作用[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(10): 1184-1185.
- [21] Smith KC, Bateman AC, Fussell HM, et al. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis[J]. Eur J Immunogenet, 2004, 31(4): 167-173.
- [22] 张国强, 刘增艳, 王希龙, 等. 白细胞介素-10 启动子 1082 位点多态性与乳腺癌易感性关系的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(13): 2377-2380.
- [23] Cheong JY, Cho SW, Hwang IL, et al. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(7): 1163-1169.
- [24] Giordani L, Bruzzi P, Lasalandra C, et al. Association of breast cancer and polymorphisms of interleukin-10 and

tumor necrosis factor-alpha genes[J]. Clin Chem, 2003, 49(10): 1664-1667.

- [25] Gonullu G, Basturk B, Evrensel T, et al. Association of breast cancer and cytokine gene polymorphism in Turkish women[J]. Saudi Med J, 2007, 28(11): 1728-1733.
- [26] Balasubramanian SP, Azmy IA, Higham SE, et al. Interleukin gene polymorphisms and breast cancer: a case control study and systematic literature review[J]. BMC Cancer, 2006, 6: 188.
- [27] Giordani L, Bruzzi P, Lasalandra C, et al. Association of breast cancer and polymorphisms of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha genes[J]. Clin Chem, 2003, 49(10): 1664-1667.
- [28] Gonullu G, Basturk B, Evrensel T, et al. Association of breast cancer and cytokine gene polymorphism in Turkish women[J]. Saudi Med J, 2007, 28(11): 1728-1733.

(收稿日期: 2015-04-18 修回日期: 2015-08-16)