

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.27.013

# 血清同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸水平与妊娠期亚临床甲状腺功能减退的相关性\*

张 玲<sup>1</sup>, 史 梁<sup>2</sup>, 张 杰<sup>2</sup>

(1. 河南省南阳市中心医院妇产科, 河南南阳 473009; 2. 浙江省绍兴市妇幼保健院妇产科, 浙江绍兴 312000)

**[摘要]** **目的** 分析血清同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸水平与妊娠期亚临床甲状腺功能减退的相关性。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2015 年 11 月在河南省南阳市中心医院产科诊断为妊娠期亚临床甲状腺功能减退孕妇 150 例作为观察组, 选择同期妊娠期甲状腺功能正常孕妇 150 例作为对照组。比较两组孕妇的血清促甲状腺激素、游离甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸、同型半胱氨酸、血清维生素 B<sub>12</sub>、叶酸水平, 分析血清促甲状腺激素以及同型半胱氨酸的相关血清指标。**结果** 观察组的同型半胱氨酸水平、促甲状腺激素水平高于对照组 ( $P<0.05$ ), 维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸水平低于对照组 ( $P<0.05$ )。血清促甲状腺激素与同型半胱氨酸水平呈正相关 ( $P<0.05$ ), 血清促甲状腺激素与维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸无明显相关性 ( $P>0.05$ )。血清同型半胱氨酸水平与促甲状腺激素水平呈正相关 ( $P<0.05$ ), 血清同型半胱氨酸水平与叶酸水平呈负相关 ( $P<0.05$ ), 血清同型半胱氨酸水平与维生素 B<sub>12</sub> 无明显相关性 ( $P>0.05$ )。**结论** 妊娠期亚临床甲状腺功能减退和同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸水平有一定的相关性。

**[关键词]** 维生素 B<sub>12</sub>; 叶酸; 甲状腺功能减退; 孕妇; 同型半胱氨酸

**[中图分类号]** R714.256      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2016)27-3875-03

## Correlation of serum homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folate levels and subclinical hypothyroidism in pregnancy\*

Zhang Ling<sup>1</sup>, Shi Liang<sup>2</sup>, Zhang Jie<sup>2</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shaoxing Women&Children's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analysis the correlation of Serum homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folate levels and subclinical hypothyroidism in pregnancy. **Methods** 150 cases of subclinical hypothyroidism during pregnancy were selected as the experimental group, and 150 cases of pregnant women with normal thyroid function were collected as the control group. Compared the serum thyroid-stimulating hormone, free thyroid hormones, three free triiodothyronine, homocysteine, serum vitamin B<sub>12</sub>, folic acid levels of pregnant women in the two groups, and analyzed the related serum markers of thyroid-stimulating hormone and serum homocysteine. **Results** The homocysteine levels in experimental group was higher than that of control group ( $P<0.05$ ), the vitamin B<sub>12</sub> and folate levels in experimental group were lower than that of control group ( $P<0.05$ ), the thyroid-stimulating hormone levels in experimental group was significantly higher than that of control group ( $P<0.05$ ). Serum thyroid-stimulating hormone and homocysteine levels were positively correlated ( $P<0.05$ ), serum thyroid-stimulating hormone and vitamin B<sub>12</sub> and folic acid had no significant correlation ( $P>0.05$ ). Serum homocysteine and thyroid stimulating hormone levels were positively correlated ( $P<0.05$ ), serum homocysteine and folate levels were negatively correlated ( $P<0.05$ ), serum homocysteine levels and vitamin B<sub>12</sub> were not correlated ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Subclinical hypothyroidism during pregnancy have some relevance with homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folate levels.

**[Key words]** vitamin B<sub>12</sub>; folic acid; hypothyroidism; pregnant women; homocysteine

亚临床甲状腺功能减退是常见的一种甲状腺疾病(简称亚甲减), 亚甲减指血清的促甲状腺激素水平高于正常值, 而血清游离甲状腺激素水平在正常范围内<sup>[1-2]</sup>。怀孕期间, 孕妇体内的甲状腺激素需求量增加, 若甲状腺不能出现相应的变化, 则有发生亚甲减的可能。妊娠期甲状腺功能减退患者的绝大多数为亚甲减, 往往无明显临床症状而易被忽视<sup>[3-4]</sup>, 且与流产、早产等不良妊娠结局有关<sup>[5]</sup>。维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸是 DNA 合成的主要辅酶, 妊娠期容易出现维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸的缺乏, 引起贫血以及神经管缺陷等不良后果, 对同型半胱氨酸的代谢也有一定的影响。同型半胱氨酸具有细胞毒性, 可以引起流产、胎儿畸形、早产等不良妊娠结局的发生<sup>[6]</sup>。本研究分析血清同型半

胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸水平与妊娠期亚甲减的相关性, 为妊娠期亚甲减的诊治提供依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2015 年 11 月在河南省南阳市中心医院产科诊断为妊娠期亚甲减孕妇 150 例作为观察组, 其中早孕期 34 例, 中孕期 60 例, 晚孕期 56 例; 选择同期妊娠期甲状腺功能正常孕妇 150 例作为对照组, 其中早孕期 32 例, 中孕期 63 例, 晚孕期 55 例。诊断标准: 妊娠期亚甲减的诊断参照 2011 年美国甲状腺学会指南的诊断标准<sup>[7]</sup>。纳入标准: 对本研究知情同意, 正规产前检查, 单胎, 病史资料完整, 无其他内外科疾病及妊娠并发症, 近期无服药史。排除标准:

\* 基金项目: 浙江省 2014 年医药卫生一般研究计划项目(2014KYB280)      作者简介: 张玲(1980—), 主治医师, 本科, 主要从事围产医学的研究。

拒绝参与本研究者,未进行正规产前检查,多胎妊娠,病史资料不完整,合并内外科疾病或有妊娠期并发症,有近期服药史者。

**1.2 方法** 资料收集:收集入选孕妇的年龄、体质量和和身高等一般资料。血清指标测定:抽取孕妇清晨空腹静脉血进行血清指标测定,血清促甲状腺激素、游离甲状腺激素和游离三碘甲状腺原氨酸采用电化学发光法进行测定;血清同型半胱氨酸采用自动生化仪进行测定;血清维生素 B<sub>12</sub>和叶酸电化学发光法进行测定。

**1.3 主要观察指标** 两组孕妇的血清促甲状腺激素、游离甲状腺激素和游离三碘甲状腺原氨酸水平,血清同型半胱氨酸水平,以及血清维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验,血清促甲状腺激素和血清同型半胱氨酸的影响因素采用 Spearman 相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 2 两组孕妇的血清指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	同型半胱氨酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	维生素 B <sub>12</sub> ( $\text{pg/mL}$ )	叶酸 ( $\text{ng/mL}$ )	促甲状腺激素 ( $\text{mU/L}$ )	游离甲状腺激素 ( $\text{pmol/L}$ )	游离三碘甲状腺原氨酸 ( $\text{pmol/L}$ )
观察组	150	9.22±2.61	405.3±112.4	9.37±4.38	4.35±0.97	13.45±1.33	3.99±0.67
对照组	150	7.78±2.43	443.8±133.5	12.89±5.03	1.63±0.46	12.98±1.24	4.03±0.58
<i>t</i>		4.352	6.352	5.783	9.473	3.264	1.364
<i>P</i>		0.014	0.003	0.009	0.000	0.067	0.685

**2.3 血清促甲状腺激素与其他血清指标的相关性** 将 300 例妊娠期妇女的血清促甲状腺激素和同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸进行相关性分析,发现血清促甲状腺激素与同型半胱氨酸水平呈正相关( $r = 0.28, P = 0.019$ ),血清促甲状腺激素与维生素 B<sub>12</sub>( $r = -0.11, P = 0.302$ )和叶酸无明显相关性( $r = -0.19, P = 0.073$ )。

**2.4 血清同型半胱氨酸与其它血清指标的相关性** 将 300 例妊娠期妇女的血清同型半胱氨酸和促甲状腺激素、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸进行相关性分析,发现血清同型半胱氨酸水平与促甲状腺激素水平呈正相关( $r = 0.28, P = 0.019$ ),血清同型半胱氨酸水平与叶酸水平呈负相关( $r = -0.27, P = 0.016$ ),血清同型半胱氨酸水平与维生素 B<sub>12</sub>无明显相关性( $r = -0.14, P = 0.343$ )。

3 讨 论

甲状腺作为内分泌器官,主要合成和分泌甲状腺激素,对各个系统和器官发挥调节作用。孕期甲状腺素结合蛋白增加,甲状腺增大,使孕妇体内的甲状腺激素随着妊娠的进展而发生变化,加上孕期对碘的需要量增加,容易引起妊娠期甲状腺功能减退的发生。妊娠期亚甲减是妊娠期甲状腺功能减退的一种,使早产、自然流产、胎儿生长受限、妊娠期高血压疾病、胎死宫内的发生率增加,同时也增加剖宫产率。妊娠期甲状腺功能减退影响子代的大脑发育。妊娠 20 周前,胎儿大脑的生长发育需要的甲状腺激素主要来自母体,当母体内甲状腺激素缺乏时,易对胎儿的神经智力发育造成不可逆转的损伤<sup>[8]</sup>。亚甲减可增加死胎、胎儿宫内窘迫、胎儿畸形、神经发育迟缓的发生风险<sup>[9]</sup>。对胎儿的神经发育以及妊娠结局造成不良影响<sup>[10-12]</sup>。

有研究发现,甲状腺功能减退患者和妊娠期妇女存在血清同型半胱氨酸水平升高、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平降低<sup>[13-14]</sup>。妊娠期亚甲减患者是否也存在血清同型半胱氨酸水平升高、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平降低? 目前很少有报道。维生素 B<sub>12</sub>是 B 族维生素的一种,在动物食品中含量比较高,在人体内有肠道吸收,参与体内的物质代谢,是同型半胱氨酸形成蛋氨酸的主要

2 结 果

**2.1 两组孕妇的一般情况比较** 两组一般情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 两组孕妇的一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)
观察组	150	26.4±3.65	58.4±10.3	157.3±11.4
对照组	150	25.9±3.47	59.1±9.88	156.6±9.29
<i>t</i>		1.326	1.527	2.167
<i>P</i>		0.537	0.684	0.475

**2.2 两组孕妇的血清指标比较** 妊娠期亚临床甲状腺功能减退组的同型半胱氨酸水平高于对照组( $P < 0.05$ ),妊娠期亚临床甲状腺功能减退组的维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平低于对照组( $P < 0.05$ ),妊娠期亚临床甲状腺功能减退组的促甲状腺激素水平明显高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

辅酶,在胎儿大脑神经发育中具有重要作用。叶酸是维生素的一种,对细胞 DNA 合成有重要影响,是同型半胱氨酸的辅助因子,在胎儿的生长发育中发挥重要作用。妊娠期母体的代谢加速及胎儿生长发育的需要增加,易出现维生素 B<sub>12</sub>和叶酸的缺乏<sup>[15]</sup>,如果不给予及时补充,则会对妊娠造成不良影响。同型半胱氨酸水平除由遗传因素决定外,还受维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平的影响,在孕早期有下降趋势,孕晚期稍有回升。妊娠期维生素 B<sub>12</sub>、叶酸的缺乏可增加妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限、流产、胎儿畸形的风险<sup>[16-18]</sup>。为进一步明确妊娠期亚甲减患者是否存在血清同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平的异常,本研究通过对血清同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平与妊娠期亚甲减的相关性进行分析,发现妊娠期亚甲减组的同型半胱氨酸水平高于妊娠期甲状腺功能正常组,妊娠期亚甲减组的维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平低于妊娠期甲状腺功能正常组,妊娠期亚甲减组的促甲状腺激素水平明显高于妊娠期甲状腺功能正常组。血清促甲状腺激素与同型半胱氨酸水平呈正相关,血清促甲状腺激素与维生素 B<sub>12</sub>和叶酸无明显相关性。血清同型半胱氨酸水平与促甲状腺激素水平呈正相关,血清同型半胱氨酸水平与叶酸水平呈负相关,血清同型半胱氨酸水平与维生素 B<sub>12</sub>无明显相关性。表明妊娠期亚甲减和同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平有一定的相关性,血清促甲状腺激素与同型半胱氨酸水平呈正相关,血清同型半胱氨酸水平与叶酸水平呈负相关。对于妊娠期亚甲减患者,应注意其血清同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平,对同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub>和叶酸水平存在异常者,可给予含叶酸的复合维生素予以纠正。

参考文献

[1] 于晓会,范晨玲,滕卫平,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退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.  
[2] Wiles KS, Jarvis S, Nelson-Piercy C. Are we overtreating subclinical hypothyroidism in pregnancy? [J]. BMJ,

- 2015,351:h4726.
- [3] Kim HS,Kim BJ,Oh S,et al. Gestational age-specific cut-off values are needed for diagnosis of subclinical hypothyroidism in early pregnancy[J]. J Korean Med Sci,2015,30(9):1308-1312.
- [4] Maraka S,O'keeffe DT,Montori VM. Subclinical hypothyroidism during Pregnancy-Should you expect this when you are expecting; a teachable moment[J]. JAMA Intern Med,2015,175(7):1088-1089.
- [5] Wilson KL,Casey BM,Mcintire DD,et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy[J]. Obstet Gynecol,2012,119(2 Pt 1):315-320.
- [6] Pandey K,Dubay P,Bhagoliwal A,et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for IUGR[J]. J Obstet Gynaecol India,2012,62(4):406-408.
- [7] 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.
- [8] Zhang L,Teng W,Liu Y,et al. Effect of maternal excessive Iodine intake on neurodevelopment and cognitive function in rat offspring[J]. BMC Neurosci,2012,13:121.
- [9] Su PY,Huang K,Hao JH,et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development;a prospective population-based cohort study in China[J]. J Clin Endocrinol Metab,2011,96(10):3234-3241.
- [10] Cruz-Cruz EA,Ramirez-Torres A,Pimentel-Nieto D,et al. Prevalence of clinical and subclinical hypothyroidism during pregnancy in a pregnant women population[J]. Ginecol Obstet Mex,2014,82(11):717-724.
- [11] Johnson N,Chatrani V,Taylor-Christmas AK,et al. Population reference values and prevalence rates following Universal screening for subclinical hypothyroidism during pregnancy of an Afro-Caribbean cohort[J]. Eur Thyroid J,2014,3(4):234-239.
- [12] 宋娜. 甲状腺功能减退与妊娠期高血压疾病关系探讨[D]. 长春:吉林大学,2014.
- [13] Wadhvani NS,Pisal HR,Mehendale SS,et al. A prospective study of maternal fatty acids,micronutrients and homocysteine and their association with birth outcome[J]. Matern Child Nutr,2015,11(4):559-573.
- [14] 代丽丽,刘佳佳,秘玉静,等. 亚临床甲状腺功能异常与血清抵抗素及同型半胱氨酸相关性的研究[J]. 中国卫生检验杂志,2015,14:2346-2348.
- [15] Kulkarni A,Mehendale S,Pisal H,et al. Association of omega-3 fatty acids and homocysteine concentrations in pre-eclampsia[J]. Clin Nutr,2011,30(1):60-64.
- [16] Bergen NE,Jaddoe VW,Timmermans S,et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study[J]. BJOG,2012,119(6):739-751.
- [17] Kim MW,Hong SC,Choi JS,et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes[J]. J Obstet Gynaecol,2012,32(6):520-524.
- [18] Hure AJ,Collins CE,Smith R. A longitudinal study of maternal folate and vitamin B<sub>12</sub> status in pregnancy and postpartum,with the same infant markers at 6 months of age[J]. Matern Child Health J,2012,16(4):792-801.

(收稿日期:2016-01-18 修回日期:2016-03-06)

(上接第 3784 页)

# 参考文献

- [1] Zhu LX,Geng XP,Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma and vascular injury[J]. Arch Surg,2001,136(6):682-687.
- [2] Choi BG,Park SH,Byun JY,et al. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT[J]. Br J Radiol,2001,74(878):142-146.
- [3] Kirikoshi H,Saito S,Yoneda M,et al. Outcomes and factors influencing survival in cirrhotic cases with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma; a multicenter study[J]. BMC Gastroenterol,2009,9(5):29.
- [4] Cheung TT,Poon RT,Chok KS,et al. Management of spontaneously ruptured hepatocellular carcinomas in the radiofrequency ablation era[J]. PLoS One,2014,9(4):e94453.
- [5] Lai EC,Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma;a systematic review[J]. Arch Surg,2006,141(2):191-198.
- [6] Zhang DZ,Zhang K,Wang XP,et al. Patients with spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma benefit from staged surgical resection after successful transarterial embolization[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(1):315-319.
- [7] Bassi N,Caratozzolo E,Bonariol L,et al. Management of ruptured hepatocellular carcinoma;Implications for therapy[J]. World Journal of Gastroenterology,2010,16(10):1221-1225.
- [8] Li J,Huang L,Liu CF,et al. Risk factors and surgical outcomes for spontaneous rupture of BCLC stages A and B hepatocellular carcinoma; a case-control study [J]. World Journal of Gastroenterology,2014,20(27):9121-9127.
- [9] Lee HS,Choi GH,Kang DR,et al. Impact of spontaneous hepatocellular carcinoma rupture on recurrence pattern and long-term surgical outcomes after partial hepatectomy [J]. World J Surg,2014,38(8):2070-2078.
- [10] 雷正明,付文广,李秋,等. 外科治疗原发性肝癌 1049 例分析[J]. 中华肝胆外科杂志,2009,15(8):575-577.

(收稿日期:2016-02-28 修回日期:2016-05-02)