

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.023

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20181229.0930.004.html(2019-01-02)

孕早期 TPO-Ab 与糖代谢及妊娠期糖尿病的关系*

张敏,张星哲,马卫国,李亚[△],谢传庆,殷小红,王芬芬

(西安医学院第一附属医院内分泌科,西安 710077)

[摘要] **目的** 探讨孕早期抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)与糖代谢及妊娠期糖尿病(GDM)的关系。**方法** 选取于该院产检的孕妇 300 例,检测 TPO-Ab、促甲状腺素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及抗甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab),根据 TPO-Ab 阳性及阴性分为两组,收集两组孕妇空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA1c)数据,以及口服糖耐量结果并进行比较。**结果** 与 TPO-Ab 阴性组比较,TPO-Ab 阳性组 HbA1c $[(5.73 \pm 0.92)\%]$ 及 Tg-Ab $[(7.38 \pm 6.44)\text{ng/mL}]$ 增高,且组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。TPO-Ab 阳性组 FBG、TSH、TC 及 TG 水平较 TPO-Ab 阴性组增高($P > 0.05$),FT3、FT4 较 TPO-Ab 阴性组降低($P > 0.05$)。HbA1c 与 TSH 呈正相关($r = 0.089$, $\text{Beta} = 0.202$, $P < 0.05$)。TPO-Ab 阳性组 GDM 发病率明显高于 TPO-Ab 阴性组(68.53% vs. 38.85% , $P < 0.05$)。孕早期 TPO-Ab 阳性孕妇后期患 GDM 风险升高($OR = 3.43$, $P = 0.0157$)。**结论** TPO-Ab 阳性孕妇出现糖代谢异常较 TPO-Ab 阴性孕妇的风险升高。

[关键词] 抗甲状腺过氧化物酶抗体;糖尿病,妊娠;糖化血红蛋白;促甲状腺素**[中图分类号]** R581.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)09-1539-04

The relationship between TPO-Ab and glucose metabolism and gestational diabetes mellitus in early pregnancy*

ZHANG Min, ZHANG Xingzhe, MA Weiguo, LI Ya[△], XIE Chuanqing, YIN Xiaohong, Wang Fenfen

(Department of Endocrine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical

University, Xi'an, Shaanxi 710077, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between the early stages of pregnancy thyroid peroxidase antibodies (TPO-Ab) and glucose metabolism or gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** 300 pregnant women were selected for obstetric examination in the hospital, whose TPO-Ab, thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3) and antithyroglobulin antibody (TG-Ab) were recorded. According to the nature of TPO-Ab, those women were divided into two groups, TPO-Ab negative group and TPO-Ab positive group. The data of fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), as well as the oral glucose tolerance results, were compared between the two groups. **Results** Compared with the TPO-Ab negative group, HbA1c $[(5.73 \pm 0.92)\%]$ and Tg-Ab $[(7.38 \pm 6.44)\text{ng/mL}]$ increased in TPO-Ab positive group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of FBG, TSH, TC and TG in the TPO-Ab positive group were higher than those in the negative group ($P > 0.05$), and those of FT3 and FT4 were lower ($P > 0.05$). HbA1c was positively correlated with TSH ($r = 0.089$, $\text{Beta} = 0.202$, $P < 0.05$). The incidence of GDM in TPO-Ab positive group was significantly higher than that in the TPO-Ab negative group (68.53% vs. 38.85% , $P < 0.05$). The risk of GDM increased ($OR = 3.43$, $P = 0.0157$) during the late pregnancy of TPO-Ab positive pregnant women. **Conclusion** The risk of abnormal glucose metabolism increased in TPO-Ab positive pregnant women than that in the TPO-Ab negative pregnant women.

[Key words] thyroid peroxidase antibody; diabetes, gestational; glycosylated hemoglobin; thyrotropin

随着社会经济的快速增长及人民生活水平的提高,产检意识的增强,妊娠期甲状腺疾病和糖代谢的

异常发生率明显增高。妊娠初期高水平的促甲状腺素(thyrotropin, TSH)及甲状腺自身抗体可使妊娠期

糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发生风险增加 4 倍,不利于怀孕及生育结果^[1]。GDM 及妊娠期甲状腺疾病二者同时发病会明显增加妊娠不良结局的风险。目前关于 GDM 与甲状腺激素的相关研究较多,但以抗甲状腺过氧化物酶抗体(hyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)分组来研究 GDM 患者各项指标变化的报道较为少见。本研究以 TPO-Ab 阳性及阴性进行分组,检测患者血抗甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、TSH、血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及血脂水平,探讨甲状腺激素水平及甲状腺自身抗体对糖代谢的影响,以及对 GDM 发病率的影响,以期尽早发现并进行干预,从而减少妊娠不良结局风险,为临床诊断及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2017 年 5 月于本院产检并因甲状腺功能检查异常(甲状腺功能指标中任意一项低于或高于本院检验科参考值范围)就诊本科的临床资料完整的孕妇 300 例,年龄 24~35 岁,平均(27.60±5.40)岁。纳入的孕妇均为第一胎。排除标准:(1)孕前糖尿病史患者;(2)甲状腺疾病及家族史;(3)可见的或明显的甲状腺肿;(4)近期服用影响血糖、甲状腺功能的药物者;(5)自身免疫性疾病史;(6)多囊卵巢综合征;(7)心脏及血液系统疾病等可能对血糖、血脂有影响的疾病。按照 TPO-Ab 水平将 300 例孕妇分为 TPO-Ab 阳性组($n=143$)和 TPO-Ab 阴性组($n=157$)。该研究经本院伦理委员会审核通过,研究对象均知情同意。

1.2 方法 进行甲状腺功能检查时孕周为 10~14 周,平均(12.00±2.50)周。所有受试对象均禁食 10 h 后清晨空腹肘正中静脉采血,采用罗氏公司 E601 电化学发光免疫分析仪来检测 TPO-Ab、TSH、FT3、FT4、TG-Ab。TPO-Ab 阳性:TPO-Ab 的滴度超过试剂盒提供的参考值上限。同时酶法检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG),高效液相色谱仪检测 HbA1c。两组孕妇均坚持于本院产科进行产检。75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT)筛查于妊娠 24~28 周进行,测试前一晚至次日早晨空腹至少 8 h,口服 75 g 无水葡萄糖,测定空腹血糖(FBG)、服糖后 1、2 h 的血糖水平。任何一项血糖值达到或超过以下标准即诊断为 GDM(诊断参考 2016 年美国糖尿病学会关于糖尿病临床实践指南的诊断标准):FBG 5.10 mmol/L,1 h 血糖 10.00 mmol/L,2 h 血糖 8.50 mmol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计分析软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的资料经过齐性检验后,采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。HbA1c 与其他自变量之间的线性依存关系分析用多元线性回归分析。均采用双侧检验,检验水平 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般临床指标比较 与 TPO-Ab 阴性组比较,TPO-Ab 阳性组 HbA1c 及 TG-Ab 增高($P<0.05$)。TPO-Ab 阳性组 FBG、TSH、TC 及 TG 较 TPO-Ab 阴性组增高,FT3、FT4 较 TPO-Ab 阴性组降低,但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组孕妇各指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	TPO-Ab 阳性组 ($n=143$)	TPO-Ab 阴性组 ($n=157$)
年龄(年)	28.54±4.74	29.17±4.02
孕周(周)	12.00±2.60	11.00±3.10
FBG(mmol/L)	5.42±0.89	5.03±0.48
HbA1c(%)	5.73±0.92 ^a	5.32±0.58
TC(mmol/L)	5.42±1.38	5.18±0.98
TG(mmol/L)	3.16±1.50	3.04±1.14
TSH(μ IU/mL)	3.24±1.85	3.07±1.59
FT3(pg/mL)	5.04±1.15	5.13±0.86
FT4(pg/mL)	9.56±1.67	9.70±1.81
TG-Ab(ng/mL)	7.38±6.44 ^a	4.59±4.92

^a: $P<0.05$,与 TPO-Ab 阴性组比较

2.2 以 HbA1c 为应变量进行多元线性回归分析 以 HbA1c 为应变量,以 FBG、TC、TG、TSH、FT3、FT4、TG-Ab 为协变量,进行多元线性回归分析,FBG、TC、TSH 进入方程,结果见表 2。

表 2 以 HbA1c 为应变量进行多元线性回归分析结果

变量	偏回归系数	标准误	Beta	t	P	95%CI
常数	2.890	0.662		4.368	0.000	1.573~4.206
FBG	0.334	0.117	0.297	2.840	0.006	0.100~0.567
TC	0.131	0.060	0.226	2.174	0.033	0.011~0.251
TSH	0.089	0.044	0.202	2.032	0.045	0.002~0.176

2.3 两组孕妇糖尿病发生情况比较 TPO-Ab 阳性组发生 GDM 98 例(68.53%),TPO-Ab 阴性组发生 GDM 61 例(38.85%),TPO-Ab 阳性组 GDM 发生率明显高于 TPO-Ab 阴性组($OR=3.43$,95%CI:2.96~3.98, $\chi^2=39.088$, $P=0.0157$)。

3 讨论

伴随现代社会的快速发展及妊娠产检意识的增强,妊娠期甲状腺疾病及糖代谢异常发病率逐年提高。在育龄女性中,甲状腺功能减退的发生率在 2%~4%,主要是由于甲状腺自身免疫^[2],而甲状腺自身抗体可以在大约 1/10 的育龄女性中发现^[3-4]。母体的甲状腺疾病,尤其在怀孕早期,可能会导致不良的产科并发症,并影响后代的健康状况^[5-6]。严重的母亲甲状腺功能减退症会增加妊娠高血压及其他一些产科并发症的风险^[7-8]。来自人类和动物研究的

数据表明怀孕改变正常甲状腺功能^[9],变化包括增加甲状腺素结合球蛋白、甲状腺激素和甲状腺球蛋白的水平,升高的人绒毛膜促性腺激素的轻度甲状腺激素样作用对 TSH 分泌的影响^[10]。脂代谢紊乱和胰岛素抵抗也是 GDM 的重要发病原因之一^[11]。LAMBADIARI 等^[12]发现,在甲状腺功能减退患者的细胞内胰岛素刺激的葡萄糖转运率降低,提示甲状腺功能减退患者中常见胰岛素抵抗现象。

本研究发现,平衡了年龄、孕周、胎次的影响后,TPO-Ab 阳性孕妇 HbA1c 较阴性组升高。除 FBG、TC 外,TSH 对 HbA1c 也有一定影响。到孕 24~28 周,TPO-Ab 阳性组孕妇 GDM 发生率较高。

甲状腺自身功能抗体包括 TPO-Ab 和 TG-Ab,是反映自身免疫性甲状腺疾病的特异指标,也是评估亚临床甲状腺功能减退的病因及预后的重要指标。TPO-Ab 通过抗体依赖介导的细胞毒性作用及致敏 T 细胞作用损伤甲状腺滤泡而损害甲状腺。TPO-Ab 阳性往往提示甲状腺功能受损。有研究显示,TPO-Ab 抗体阳性对甲状腺功能异常和 GDM 有重要的预测价值^[13]。既往研究多以甲状腺功能分组,分析甲状腺功能对糖代谢以及产科结局的影响。本研究以 TPO-Ab 情况分组,分析其对糖代谢的影响。本研究为回顾性研究,纳入人群为产科就诊后因甲状腺功能检查异常的孕妇。这些孕妇就诊原因为所检查甲状腺功能任意一项低于或高于参考值。

本研究发现,TPO-Ab 阳性组孕妇 HbA1c 较 TPO-Ab 阴性组升高($P < 0.05$),同时 TPO-Ab 阳性组孕妇的 FBG、TC、TG 均较 TPO-Ab 阴性组增高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。李春莉等^[14]研究发现,妊娠早期高滴度 TPO-Ab 与罹患 GDM 相关。本研究发现两组孕妇 TC 和 TG 水平均较高,提示两组孕妇均存在一定程度的胰岛素抵抗。在本研究中,两组孕妇 TG-Ab 平均值均超过该院参考值(0~4.00 ng/mL),且 TPO-Ab 阳性组较 TPO-Ab 阴性组明显升高。TG-Ab 与甲状腺球蛋白结合后,可通过免疫系统异常激活,导致甲状腺细胞破坏;其还影响 TG 抗原的摄取、加工,催化 TG 水解,这些都可能导致甲状腺功能进一步恶化。同时 TPO-Ab 阳性组 TSH 较阴性组升高,FT3、FT4 较 TPO-Ab 阴性组降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),这也提示 TPO-Ab 阳性孕妇存在潜在甲状腺功能异常的可能性较大。FT4 虽在正常范围,但接近参考值下限(7.50~21.10 pg/mL)。王巧敏等^[11]发现,GDM 孕妇的空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与 FT4 呈明显负相关($r = -0.443, -0.445, P = 0.000$),胰岛素敏感指数(ISI)与 FT4 呈明显负相关($r = -0.364, P = 0.004$)。FT4 调节脂肪组织分泌与胰岛素抵抗相关的脂肪因子,因而 FT4 减少时会影响外周组织对胰岛素的利用^[15-16]。有研究认为,妊娠早期单纯低甲状腺

素血症与罹患 GDM 相关,FT4 降低是 GDM 患病风险增加的危险因素^[14]。本课题组推测在尚未发现糖代谢异常的孕妇中,较低的 FT4 可能也与胰岛素抵抗增强、胰岛素敏感性降低有关。再者,甲状腺激素与脂代谢关系密切,甲状腺激素水平降低会导致血脂升高,加重胰岛素抵抗。本研究两组孕妇 TSH 水平均超过美国甲状腺协会(ATA)推荐的早孕期 TSH 水平(0.1~2.5 mU/L)。这可能与本研究人群均是就诊于该院内分泌门诊的孕妇,已经存在一定程度的甲状腺功能异常或糖代谢异常有关。

本课题组以 HbA1c 为应变量,进行多元线性回归分析后,FBG、TC、TSH 进入回归方程, β 分别为 0.297(0.100~0.567)、0.226(0.011~0.251)、0.202(0.002~0.176)。在研究人群中,FBG 水平对 HbA1c 影响最大,TC 和 TSH 对 HbA1c 影响强度很接近。TC 与糖代谢、胰岛素抵抗的关系已有众多研究明确,对 GDM 的影响也已经成为共识。有学者进行流行病学研究后发现,高水平 TSH 与代谢综合症的发病率可能呈一定的正相关关系,可能增加代谢综合征及某些组分的患病率和发病率^[17]。本研究发现 TSH 与 HbA1c 水平相关,与薛春菊等^[17]研究类似,但甲状腺功能其他指标未发现与其相关,TSH 是否存在对糖代谢的直接影响需进一步扩大样本量研究。

TPO-Ab 阳性孕妇 GDM 的患病率高,提示甲状腺自身抗体在 GDM 发生发展中有一定作用,早期发现甲状腺功能抗体阳性可以预示 GDM 及妊娠期甲状腺功能减退发生风险。同时,甲状腺自身抗体阳性患者易伴随脂代谢异常的发生。有研究显示,妊娠初期高水平的 TSH 及甲状腺自身抗体可使 GDM 的发生风险增加 4 倍,不利于怀孕及生育结果^[1]。女性甲状腺自身免疫常发生甲状腺功能减退。怀孕期间,尽管怀孕前甲状腺功能正常,但因为妊娠后的甲状腺需求增加,残存的甲状腺组织不能满足已经增长的需求而出现甲状腺功能减退^[2]。随着妊娠的进展,甲状腺功能减退往往会发展或恶化^[18]。之前曾有研究评估甲状腺功能减退对 GDM 发病的影响,但并未发现二者之间的关联^[19-20]。也曾有研究发现妊娠期甲状腺功能减退与随后发生的糖尿病之间的关联^[21],糖尿病与甲状腺功能减退、自身免疫之间的相关性^[22-23]。在妊娠期间,对与自身免疫性相关的特异性生物标志物(谷氨酸脱羧酶、胰岛细胞或胰岛素抗体)的重复测量,可以分析高 TSH 和甲状腺自身免疫与 GDM 之间的联系是否为一种广泛的自身免疫性疾病的结果^[24]。

目前关于 GDM 与妊娠期甲状腺功能减退的报道较多,但以甲状腺自身抗体为切点研究 GDM 与甲状腺激素及脂代谢关系的相关研究甚少。孕前进行甲状腺自身抗体筛查在临床应用中具有重要意义,可以预测 GDM 及妊娠期甲状腺疾病发生风险,妊娠前甲

甲状腺自身抗体阳性者需尽早进行饮食控制,以期进行早期预防、诊断、及时干预治疗,进而保证孕期母婴安全。本研究样本较少,仍需大样本量的研究来阐明甲状腺自身抗体与 GDM 的关系,以便为临床诊治及干预提供更可靠的理论依据。

参考文献

- [1] KARAKOSTA P, ALEGAKIS D, GEORGIU V A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4464-4472.
- [2] POPPE K, VELKENIERS B, GLINOER D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(7):394-405.
- [3] WANG W W, TENG W P, SHAN Z Y, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of Universal screening in the first trimester of pregnancy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(2):263-268.
- [4] KOURTIS A, MAKEDOU K, GIOMISI A, et al. Prevalence of undiagnosed thyroid disease in pregnancy[J]. *Endocrine Abstr*, 2010, 22(1):1-7.
- [5] DAVIS L E, LEVENO K J, CUNNINGHAM F G. Hypothyroidism complicating pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 1988, 72(1):108-112.
- [6] MÄNNISTÄ T, VÄARASMÄKI M, POUTA A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3):772-779.
- [7] SU P Y, HUANG K, HAO J H, 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.
- [8] HADDOW J E, CLEARY-GOLDMAN J, MCCLAIN M R, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1):58-62.
- [9] WEETMAN A P. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(6):311-318.
- [10] SKJÖLDEBRAND L, BRUNDIN J, CARLSTRÖM A, et al. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy[J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1982, 100(4):504-511.
- [11] 王巧敏, 刘怀昌, 李蕊, 等. 甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病孕妇糖代谢及胰岛素敏感性的影响[J]. *广东医学*, 2016, 37(2):245-246.
- [12] LAMBADIARI V, MITROU P, MARATOU E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2011, 39(1):28-32.
- [13] 贺译平, 贺同强, 王艳霞, 等. 不同标准诊断的亚临床甲状腺功能减退症及甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(11):823-828.
- [14] 李春莉, 余浪, 李秋红. 妊娠早期单纯低甲状腺素血症与妊娠期糖尿病相关性分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(3):194-197.
- [15] PRATS-PUIG A, SITJAR C, RIBOT R, et al. Relative hypoadiponectinemia, insulin resistance, and increased visceral fat in euthyroid prepubertal girls with Low-Normal serum free thyroxine[J]. *Obesity*, 2012, 20(7):1455-1461.
- [16] 白宇, 赖亚新, 李静, 等. PTU 诱导大鼠低甲状腺素血症与胰岛素抵抗相关[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(1):27-29, 33.
- [17] 薛春菊, 时立新, 张巧, 等. 不同血清 TSH 水平患者代谢综合征的流行病学研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(5):389-393.
- [18] GLINOER D, RIAHI M, GRÜN J P, et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(1):197-204.
- [19] AGARWAL M M, DHATT G S, PUNNOSE J, et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2006, 22(5):261-266.
- [20] CLEARY-GOLDMAN J, MALONE F D, LAMBERT-MESSERLIAN G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(1):85-92.
- [21] MÄNNISTÄ T, VÄARASMÄKI M, POUTA A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3):1084-1094.
- [22] ARAUJO J, BRANDÃO L A, GUIMARÃES R L, et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 9(4 Pt 1):272-276.
- [23] AKBAR D H, AHMED M M, AL-MUGHHALES J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics[J]. *Acta Diabetol*, 2006, 43(1):14-18.
- [24] NILSSON C, URSING D, TÖRN C, et al. Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(8):1968-1971.