

妊娠早期甲状腺功能异常与甲状腺自身抗体的相关性分析

梁修珍, 刘芳[△], 糜晓梅(重庆市红十字会医院检验科 400020)

【摘要】 目的 探讨妊娠早期甲状腺功能异常与甲状腺自身抗体的相关性。**方法** 选择 2013 年于本院就诊的妊娠早期妇女 1 375 例, 采用电化学发光法检测外周血甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、促甲状腺激素(TSH)及游离甲状腺素(FT4)水平, 分析妊娠早期 TPOAb、TgAb、TSH、FT4 的分布特征。**结果** TPOAb、TgAb 同时阳性检出率为 6.2%, 其中 TPOAb、TgAb 阳性检出率分别为 7.2% 和 8.1%。亚临床型甲状腺功能减退症检出率为 26.9%, 低甲状腺素血症检出率为 1.1%, 临床型甲状腺功能减退症检出率为 7.6%。不同临床分组孕妇 TSH、FT4、TPOAb、TgAb 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 妊娠早期甲状腺功能指标检测并不能完全反应甲状腺功能。妊娠早期甲状腺激素、甲状腺自身抗体联合检测临床意义更大。

【关键词】 妊娠早期; 甲状腺自身抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 促甲状腺激素; 游离甲状腺素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.17.024 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)17-2399-03

Correlation between abnormality of thyroid function with thyroid autoantibody during early gestation LIANG Xiu-Zhen, LIU Fang[△], MI Xiao-mei (Clinical Laboratory, the Hospital of Chongqing Red Cross Society, Chongqing 400020, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between abnormality of thyroid function with thyroid autoantibody during early gestation. **Methods** A total of 1 375 early pregnant women, treated in this hospital in 2013, were selected and detected for serum levels of thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TgAb), thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) by using electrochemiluminescence assay. The distribution characteristics of TPOAb, TgAb, TSH and FT4 were analyzed. **Results** The simultaneously positive rate of TPOAb and TgAb was 6.2%, and the individual positive rates of TPOAb and TgAb were 7.2% and 8.1%. Incidence rate of subclinical hypothyroidism was 26.9%, of hypothyroxinemia was 1.1%, and of clinical hypothyroidism was 7.6%. Levels of TSH, FT4, TPOAb and TgAb were without statistical difference between subjects of different clinical groups ($P>0.05$). **Conclusion** Indicators of thyroid function could not fully reflect the thyroid function of early pregnant women. Combined detection of Indicators of thyroid function and thyroid autoantibody might be with greater clinical significance.

【Key words】 early gestation; thyroid autoantibody; thyroid peroxidase antibody; thyroid-stimulating hormone; free thyroxine

妊娠妇女下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于特殊的应激状态, 极易出现甲状腺激素代谢异常。与此同时, 妊娠也会导致妊娠妇女免疫状态发生变化。因此, 妊娠妇女甲状腺功能及其自身抗体均会出现特殊的临床变化。妊娠期甲状腺功能紊乱可能与自身免疫性因素相关。合并自身免疫性甲状腺疾病的妊娠妇女较正常妊娠妇女更易出现自然流产、复发性自然流产(RSA)等妊娠不良结局, 严重时可导致死胎、早产和胎儿发育异常等^[1-3]。然而, 妊娠合并自身免疫性甲状腺疾病的临床症状通常为非特异性、隐匿性, 因此极易被忽视。目前, 通常以定期监测血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)水平进行孕妇甲状腺功能紊乱诊断或筛查。然而, 对于因自身免疫功能紊乱导致甲状腺功能紊乱孕妇, TSH 水平监测无法明确判断致病原因。为此, 本研究分析了 1 375 例妊娠妇女血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、TSH 和 FT4 水平, 旨在探讨上述指标的相关性。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年于本院产科门诊就诊的早期妊娠妇女 1 375 例, 年龄 21~32 岁, 平均(27.2±5.9)岁。纳入标准:

单胎正常妊娠, 既往无甲状腺相关疾病史和其他自身免疫性疾病史, 妊娠 13 周以内, 未服用影响甲状腺功能的相关服药, 血压正常, 尿蛋白阴性, 空腹血糖水平正常。

1.2 仪器与试剂 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪及配套检测试剂(德国罗氏公司), 质控品购自美国 BIO-RAD 公司。

1.3 方法 采集所有孕妇晨起空腹静脉血, 常规方法分离血清标本后进行 TPOAb、TgAb、TSH、FT4 检测。TPOAb≥34 U/mL、TgAb≥115 U/mL 判为阳性。TSH、FT4 检测结果的判断采用孕周特异性甲状腺功能诊断标准, 即 TSH>2.5 mIU/L、FT4<12.1 pmol/L 诊断为临床型甲状腺功能减退症(简称甲减), TSH>2.5 mIU/L、FT4 12.1~19.6 pmol/L 诊断为亚临床型甲减, TSH<2.5 mIU/L、FT4<12.1 pmol/L 诊断为低甲状腺素血症^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以中位数(低值~高值)表示, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数表示, 多组间比较采用 Fisher 精确概率法。相关性分析采用 Spearman 等级相关性分析。 $P<0.05$ 为比较差异有统计

学意义或分析参数有统计学意义。

2 结 果

2.1 各指标阳性检出率 在 1 375 例早期妊娠妇女中,TPOAb、TgAb 同时阳性检出率为 6.2%(85/1 375),TPOAb 单独阳性检出率为 7.2%(99/1 375),TgAb 单独阳性检出率为 8.1%(111/1 375)。亚临床型甲减检出率为 26.9%(370/1 375),低甲状腺素血症检出率为 1.1%(15/1 375),临床型甲减检出率为 7.6%(105/1 375)。甲状腺功能正常的孕妇中,TPOAb 阳性检出率为 16.4%(145/885),TgAb 阳性检出率为12.9%(115/885)。

表 1 不同临床分组孕妇 TPOAb 水平

分组	n	TPOAb	秩均值
		[中位数(低值~高值),U/mL]	
甲状腺功能正常组	885	6.61(4.00~11.59)	139.91
临床型甲减组	105	4.00(0.65~11.24)	109.36
亚临床型甲减组	370	7.32(4.00~12.85)	147.45
低甲状腺素血症组	15	5.03(4.00~8.57)	116.68

表 2 不同临床分组孕妇 TgAb 水平

分组	n	TgAb	秩均值
		[中位数(低值~高值),U/mL]	
甲状腺功能正常组	885	16.69(11.80~25.73)	134.50
临床型甲减组	105	14.96(9.00~33.83)	123.00
亚临床型甲减组	370	18.29(13.25~38.71)	149.49
低甲状腺素血症组	15	18.10(12.17~35.2)	139.50

表 3 不同临床分组孕妇 TPOAb 检测结果(n)

分组	n	阴性	阳性
甲状腺功能正常组	885	740	145
临床型甲减组	105	90	15
亚临床型甲减组	370	310	60
低甲状腺素血症组	15	15	0

表 4 不同临床分组孕妇 TgAb 检测结果(n)

分组	n	阴性	阳性
甲状腺功能正常组	885	780	115
临床型甲减组	105	80	25
亚临床型甲减组	370	315	55
低甲状腺素血症组	15	10	5

2.2 不同分组孕妇各指标检测结果分析 以 TPOAb≥50 U/mL 为阳性判断标准,则不同临床分组孕妇 TPOAb 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。以 TgAb≥115 U/mL 为阳性判断标准,则不同临床分组孕妇 TgAb 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。不同临床分组孕妇 TPOAb 阳性检出结果比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。不同临床分组孕妇 TgAb 阳性检出结果比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。不同 TPOAb 分组孕妇 TSH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。Spearman 等级相关性

分析结果显示,TPOAb 与 TgAb 呈正相关,相关系数(r)为 0.661($P<0.05$)。

表 5 不同 TPOAb 分组孕妇 TSH 水平分析结果

分组	n	TSH	秩均值
		[中位数(低值~高值),U/mL]	
TPOAb 阴性	805	1.97(1.26~2.83)	135.21
TPOAb 阳性	95	2.25(1.31~4.72)	159.16

3 讨 论

甲减是妊娠常见合并症之一,分为妊娠期临床型甲减和妊娠期亚临床型甲减,另有部分孕妇表现为单纯低甲状腺素血症。TPOAb、TgAb 均为与自身免疫性甲状腺疾病相关的抗甲状腺抗体(ATA),因此是反映自身免疫性甲状腺疾病的特异指标。甲状腺过氧化物酶(TPO)是生成甲状腺激素所必需的关键酶,可催化甲状腺球蛋白中的酪氨酸残基发生碘化反应。TPOAb 阳性与甲减的发生、发展密切相关,例如甲状腺细针穿刺细胞学检查证实 TPOAb 阳性者的甲状腺均有淋巴细胞浸润,如果合并血清 TSH 水平增高,则进一步提示甲状腺细胞已经发生损伤。TPOAb 在自身免疫性甲状腺疾病中的致病作用主要体现在如下方面:与 TPO 结合后激活补体,引起甲状腺细胞损伤;抑制 TPO 活性,阻碍甲状腺激素的生成;以抗体、补体介导的方式产生细胞毒性作用。有研究表明,自身免疫性甲状腺疾病易感人群体内首先出现 TPOAb 水平的升高,然后是 TSH 水平的升高,FT4 及其他甲状腺激素水平的变化出现时间较晚^[5]。此外,其他因素也可导致 ATA 的产生,例如碘摄入量过多、硒缺乏、环境污染、吸烟、感染性疾病、药物(如干扰素)、心理压力等^[6-8]。因此本次研究纳入的患者均排除了既往有甲状腺相关病史者和其他自身免疫性疾病史者。需要注意的是,TPOAb 水平不受甲状腺激素生成和释放的影响,不受甲状腺疾病治疗药物的影响,也不受下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节及其他激素的影响。因此,TPOAb 或 TgAb 的临床应用价值较大。

本研究结果显示,在早期妊娠妇女中,亚临床型甲减检出率最高,其次为临床型甲减和低甲状腺素血症,与类似研究报道相似^[9-10]。有研究表明,甲状腺激素在胎儿大脑发育过程中具有十分重要的作用,而且在胎儿大脑发育不同阶段的作用是不同的,特别是在第一阶段(即妊娠 20 周前),胎儿大脑发育处于快速增长期,尤其是在妊娠 12 周前,胎儿自身无法生成足够量的甲状腺激素以满足大脑发育的需求,因此对母体甲状腺激素的依赖性较大。Pop 等^[2]的研究发现,与甲状腺功能正常的孕妇相比,低甲状腺素血症所分娩的子代在 1~2 岁时的智力和运动发育较迟缓。Kasatkina 等^[10]的研究也证实,早期诊断妊娠合并低甲状腺素血症,并及早补充甲状腺素,可降低智力低下婴幼儿的出生率。因此,在妊娠 12 周前通过甲状腺功能检查进行甲状腺疾病筛查极为重要。

本次研究中,TPOAb、TgAb 阳性检出率分别为 7.2%和 8.1%,与类似研究结果相似^[11],但低于李玉妹等^[12]报道的育龄妇女 TPOAb、TgAb 阳性检出率(分别为 12.97%、11.22%)。由于胎儿携带父母双方的主要组织相容性复合体抗原,导致母体对胎儿产生免疫排斥反应,为了保护胎儿,母体的免疫系统出现适度的免疫抑制。因此,本研究中的早期妊娠妇女 TPOAb、TgAb 阳性检出率低于育龄妇女。本研究结果与李春仙^[13]的研究结果也存在一定的差异,考虑可能与人群

碘营养状况等因素有关,但尚需大样本研究的证实。本研究结果显示,部分甲状腺功能正常的孕妇也存在 TPOAb、TgAb 水平的异常,说明即使孕妇 TSH、FT4 等甲状腺功能指标正常,也不能完全排除甲状腺相关自身抗体的存在。因此,应重视妊娠早期 TPOAb、TgAb 检测,从而为预防和治疗自身免疫性因素导致的妊娠期甲状腺功能紊乱提供参考。

本研究中的相关性分析结果显示,TPOAb 与 TgAb 呈正相关,提示 TPOAb 与 TgAb 均为诊断自身免疫相关性妊娠期甲状腺功能紊乱的良好指标;联合甲状腺功能指标,则不仅有助于判断妊娠合并自身免疫性甲状腺疾病的发病风险,也有助于判断妊娠期甲状腺功能紊乱的发病原因。目前,临床常用的妊娠期甲状腺功能紊乱监测指标主要是 FT4 和 TSH。然而妊娠妇女血清 TSH、FT4 等甲状腺功能指标的水平在整个妊娠期间处于动态变化的状态。妊娠早、中期游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、FT4 水平可显著升高,妊娠后期则逐渐下降,产后达到最低水平;TSH 水平则在妊娠早期最低,此后逐渐上升,产后达到最高水平。有研究表明,自身免疫性甲状腺疾病患者外周血 TPOAb 水平的升高早于 TSH、FT4^[2]。进一步说明妊娠早期 TPOAb、TgAb 水平检测的重要性。

综上所述,妊娠妇女是甲状腺疾病的高发人群。甲状腺功能指标检测并不能完全反映妊娠妇女的甲状腺功能,因此在妊娠早期进行甲状腺自身抗体检测十分重要,有助于疾病的早诊断、早治疗,从而确保母婴安全。

参考文献

[1] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. N Engl J Med, 1999, 341(4): 549-555.

[2] Pop VJ, Kuijpers JL, Van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentration during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in early infancy[J]. Clin Endocrinol, 1999, 50(1): 149-155.

[3] Lafranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes[J]. Thyroid, 2005, 15(1):

60-71.

[4] Wang W, Teng W, Shan Z, 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.

[5] Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2003, 58(2): 138-140.

[6] Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(8): 454-460.

[7] Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(1): 13-27.

[8] Burek CI, Talor MV. Environmental trigger of autoimmune thyroiditis[J]. J Autoimm, 2009, 33(1): 183-189.

[9] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes [J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(2): 239-245.

[10] Kasatkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring[J]. Neurosci Behav Physiol, 2006, 36(4): 619-624.

[11] Li Y, Teng D, Shan Z, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(14): 1751-1757.

[12] 李玉妹, 金迎, 腾卫平, 等. 碘摄入量不同地区人群甲状腺自身抗体的流行病学研究[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(2): 91-92.

[13] 李春仙. 妊娠早期甲状腺功能异常和自身抗体筛查的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(2): 152-153.

(收稿日期: 2014-01-27 修回日期: 2014-03-16)

(上接第 2398 页)

extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) [J]. Circulation, 2006, 113(11): 463-654.

[6] Bakken AM, Palchik E, Saad WE, et al. Outcomes of endoluminal therapy for ostial disease of the major branches of the aortic arch[J]. Ann Vasc Surg, 2010, 22(3): 388-394.

[7] Scali ST, Chang CK, Pape SG, et al. Subclavian revascularization in the age of thoracic endovascular aortic repair and comparison of outcomes in patients with occlusive disease[J]. J Vasc Surg, 2013, 58(4): 901-909.

[8] 唐锋, 刘昌伟. 炎症反应与外周动脉血管腔内治疗后再狭窄[J]. 中国微创外科杂志, 2006, 6(11): 835-837.

[9] Lotun K, Shetty R, Patel M, et al. Percutaneous left axil-

lary artery approach for Impella 2.5 liter circulatory support for patients with severe aortoiliac arterial disease undergoing high-risk percutaneous coronary intervention [J]. J Interv Cardiol, 2012, 25(2): 210-213.

[10] Badger SA, Soong CV, Lee B, et al. Prescribing practice of general practitioners in Northern Ireland for peripheral arterial disease[J]. Angiology, 2008, 59(1): 57-63.

[11] Babic S, Sagic D, Radak D, et al. Initial and long-term results of endovascular therapy for chronic total occlusion of the subclavian artery[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(2): 255-262.

(收稿日期: 2014-01-16 修回日期: 2014-04-03)