

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.14.035

妊娠糖尿病合并甲状腺功能减退孕妇凝血功能指标的变化及意义

周 军, 张 玮, 王 飞, 陈 荣

湖北省鄂州市妇幼保健院检验科, 湖北鄂州 436000

摘要:目的 分析妊娠糖尿病(GDM)合并甲状腺功能减退孕妇凝血功能指标变化的临床意义。

方法 选择 2015 年 1 月至 2016 年 7 月该院收治的 35 例 GDM 合并甲状腺功能减退孕妇纳入 A 组, 35 例 GDM 合并亚临床甲状腺功能减退孕妇纳入 B 组, 35 例 GDM 孕妇纳入 C 组。检测促甲状腺素(TSH)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、血小板分布宽度(PDW)、血小板平均体积(MPV)、血小板计数(PLT)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT), 记录不良妊娠结局。**结果** 3 组孕妇 TSH、LDL-C、TG、TC、Hcy、hsCRP 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 均为 A 组最高, B 组其次, C 组较低。3 组孕妇 PDW、MPV 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), PDW 和 MPV 从高至低依次为 A 组、B 组、C 组。3 组孕妇 ATⅢ、FIB 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中 ATⅢ从高至低依次为 C 组、B 组、A 组, FIB 从高至低依次为 A 组、B 组、C 组。A 组 APTT 水平较 C 组高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组、B 组、C 组不良妊娠结局发生率分别为 57.14%、34.29%、20.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** GDM 合并甲状腺功能减退孕妇不仅有脂代谢紊乱, 同时有凝血功能紊乱, 甲状腺功能减退增加了不良妊娠结局风险, 通过观察凝血功能指标有利于早期诊断和干预, 减少不良妊娠结局的发生。

关键词:妊娠糖尿病; 甲状腺功能减退; 孕妇; 凝血功能

中图分类号:R714.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)14-2069-04

妊娠糖尿病(GDM)、甲状腺功能减退是妊娠期常见内分泌疾病。GDM 是在妊娠期发生的葡萄糖耐量异常, 是妊娠期多种激素干扰下形成胰岛素抵抗, 胰岛素分泌相对不足引起血糖升高, 该种生理变化是妊娠期、分娩时产妇和围生儿发生严重并发症的重要因素之一^[1]。甲状腺功能减退是甲状腺激素分泌、合成减少或组织利用率降低引起的全身性代谢减低综合征, 目前妊娠期间甲状腺功能减退发生率约为 2.5%, 若未得到及时有效治疗, 可影响胎儿生长发育, 引起其他严重的妊娠期并发症。有研究发现, 甲状腺功能减退是导致动脉粥样硬化、心肌梗死的独立危险因素, 也有研究认为亚临床甲状腺功能减退可导致心血管疾病^[2-3]。近年来人们健康意识增强, 孕前和孕期甲状腺功能筛查加强, 这可能也是 GDM 合并甲状腺功能减退的病例有所增加的原因之一。本研究回顾性分析了 2015 年 1 月至 2016 年 7 月本院收治的 105 例孕妇的临床资料, 探讨了促甲状腺激素(TSH)、胆固醇、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、血小板相关参数、凝血功能的临床变化特点及意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 7 月本院收治的 105 例孕妇为研究对象, 35 例本院确诊的 GDM 合并甲状腺功能减退孕妇纳入 A 组; 35 例 GDM 合并亚临床甲状腺功能减退孕妇纳入 B 组; 35 例 GDM 孕妇纳入 C 组。A 组、B 组纳入标准: (1) 符

合甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能减退相关诊断标准; (2) 符合 GDM 诊断标准; (3) 单胎妊娠。排除标准: (1) 既往有甲状腺疾病、糖尿病、血液系统疾病、心脏疾病等可能影响血脂、血糖检测结果的疾病; (2) 临床资料缺失, 未能完成本研究中所有检测。C 组纳入标准: (1) 无甲状腺疾病及 GDM 引起的甲状腺功能减退; (2) 资料完善且完成本研究所有检测项目; (3) 符合 GDM 诊断标准。A 组孕妇孕周 24~30 周, 平均(25.73±0.54)周; 年龄 23~40 岁, 平均(29.34±1.95)岁; 体质指数(BMI)为(23.47±0.42)kg/m²。B 组孕妇孕周 25~31 周, 平均(25.59±0.51)周; 年龄 24~39 岁, 平均(29.19±1.74)岁; BMI 为(23.50±0.39)kg/m²。C 组孕周为 24~30 周, 平均(25.60±0.39)周; 年龄 24~40 岁, 平均(29.20±1.14)岁; BMI 为(23.52±0.31)kg/m²。3 组孕妇孕周、年龄、BMI 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究, 本研究获得医院伦理委员会批准后进行。

1.2 仪器与试剂 全自动化学发光仪(贝克曼 DXI800)及配套试剂; 全自动生化分析仪(贝克曼 AU5800)及配套试剂; 全自动凝血分析仪(沃芬 TOP 700)及配套试剂; 全自动血细胞分析仪(西森美康 Sysmex2000i)及配套试剂。

1.3 方法 使用真空采血管采集 3 mL 空腹静脉血, 枸橼酸钠抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清; 另采集 EDTA-K₂ 抗凝血 2 mL, 经化学发光法检测

TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、流式细胞计数法检测血小板体积分布宽度(PDW)、平均血小板体积(MPV)、血小板计数(PLT)、凝固法检测活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶(AT)Ⅲ、纤维蛋白原(FIB)。全自动生化分析仪检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、Hcy、hsCRP。在检测前期和中期放置质控品,确保检测结果准确。

1.4 诊断标准 GDM诊断参考2011年美国糖尿病协会(ADA)《糖尿病临床实践指南》,孕24周时在20:00后禁食、禁饮至第2天,测量空腹血糖,使用75g糖耐量试验测试,符合以下任意一种情况可确诊为GDM:(1)空腹血糖≥5.1 mmol/L;(2)服用葡萄糖后1h血糖≥10.0 mmol/L;(3)服用葡萄糖后2h血糖≥8.5 mmol/L^[4]。甲状腺功能减退诊断参考2011年美国甲状腺协会(ATA)推出的《妊娠和产后甲状腺

疾病诊治指南》:(1)亚临床甲状腺功能减退,TSH≥4.22 mU/L,且FT₄正常;(2)甲状腺功能减退,TSH>3 mU/L^[5]。

1.5 观察指标 比较3组孕妇TSH、HDL-C、LDL-C、TG、TC、Hcy、hsCRP水平;PDW、MPV、PLT;ATⅢ、FIB、TT、APTT、PT;记录不良妊娠结局。

1.6 统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两组比较采用SNK-*q*检验,组内比较采用配对*t*检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组孕妇TSH、血脂、Hcy、hsCRP水平比较 3组孕妇TSH、LDL-C、TG、TC、Hcy、hsCRP水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05);3组孕妇HDL-C水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表1。

表1 3组孕妇TSH、血脂、Hcy、hsCRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSH(mU/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmon/L)	TC(mmon/L)	Hcy(μmol/L)	hsCRP(mg/L)
A组	35	6.15±1.62	1.75±0.42	3.52±0.20	3.61±0.34	6.31±0.17	12.76±2.32	8.98±1.62
B组	35	5.11±1.92	1.91±0.32	2.91±0.21	3.10±0.21	5.70±0.19	10.64±1.21	7.91±2.32
C组	35	3.18±1.12	1.73±0.40	2.27±0.39	2.78±1.30	5.37±1.12	9.52±1.11	5.42±1.03
<i>F</i>		31.52	2.33	173.68	9.95	18.10	35.19	38.63
<i>P</i>		0.000 0	0.102 5	0.000 0	0.000 1	0.000 0	0.000 0	0.000 0

2.2 3组孕妇血小板相关指标水平比较 3组孕妇PDW、MPV水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),PDW和MPV水平从高至低依次为A组、B组、C组。3组孕妇PLT水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表2。

2.3 3组孕妇凝血功能指标比较 3组孕妇ATⅢ、FIB水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),其中ATⅢ水平从高至低依次为C组、B组、A组,FIB水平从高至低依次为A组、B组、C组。A组APPT水平较C组高,且差异有统计学意义(*t*=2.12,*P*=

0.037 2),其余各组孕妇TT、APPT、PT水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表3。

表2 3组孕妇血小板相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PDW	MPV	PLT(×10 ⁹ /L)
A组	35	15.04±1.52	10.20±1.62	200.20±36.20
B组	35	14.32±1.23	9.32±1.21	196.20±40.12
C组	35	13.20±1.03	8.75±1.30	194.32±38.20
<i>F</i>		5.09	9.70	0.22
<i>P</i>		0.038 5	0.000 1	0.805 9

表3 3组孕妇凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ATⅢ(%)	FIB(g/L)	TT(s)	APPT(s)	PT(s)
A组	35	78.41±9.32	4.01±1.62	11.95±1.23	31.98±7.62	12.30±1.23
B组	35	79.65±9.52	3.92±1.52	11.91±1.34	30.52±6.23	12.19±1.41
C组	35	85.62±7.03	3.16±1.32	11.85±1.75	29.01±3.21	12.31±1.19
<i>F</i>		6.88	2.64	0.42	2.16	0.09
<i>P</i>		0.001 6	0.036 2	0.959 1	0.120 5	0.909 8

2.4 3组孕妇妊娠结局比较 A组发生妊娠高血压

7例,胎盘早剥1例,胎盘早破2例,早产2例,产后出

血 2 例,妊娠期贫血 4 例,新生儿低血糖 1 例,新生儿甲状腺功能减退 1 例,共发生不良妊娠结局 20 例,不良妊娠结局发生率为 57.14%;B 组发生妊娠高血压 4 例,胎盘早剥 1 例,早产 1 例,早产 2 例,妊娠期贫血 3 例,新生儿低血糖 1 例,共发生不良妊娠结局 12 例,不良妊娠结局发生率为 34.29%;C 组发生妊娠高血压、胎盘早剥、胎盘早破、早产、产后出血、妊娠期贫血、新生儿窒息各 1 例,共 7 例,发生率为 20.00%。3 组不良妊娠结局发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.22, P=0.006 0$)。

3 讨 论

GDM、甲状腺功能减退均可导致不良妊娠结局,其中 GDM 可增加妊娠期感染、妊娠高血压、胎儿生长受限、新生儿低血糖、新生儿窒息、早产、流产风险^[6]。甲状腺功能减退则容易引起妊娠高血压、流产、早产、低体重儿、死胎、胎盘早剥等,导致胎儿神经系统发育受损,新生儿智力低下^[7-8]。这些并发症发生及严重程度与甲状腺功能减退严重程度密切相关,目前已知 GDM 发生与胰岛素抵抗相关,甲状腺功能减退对胰岛素敏感性、脂代谢均有一定影响^[9]。关于 GDM 合并甲状腺功能减退孕妇的凝血功能指标相关研究较少,本研究检测了 GDM 合并甲状腺功能减退孕妇的凝血功能指标,评估观察凝血功能指标在该类孕妇中的价值。

3 组孕妇 TSH、LDL-C、TG、TC、Hcy、hsCRP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。生理状态下,甲状腺激素对干细胞表面 LDL-C 受体活性具有刺激作用,使 LDL-C 受体活性增强,数量增加,且甲状腺激素具有减少 TG 合成,促进 TC 合成和排泄等作用,使机体组织对脂解激素的敏感性提高,提高 TG 清除率^[10]。本研究中 A 组、B 组 LDL-C、TG、TC 水平较 C 组高,是因为甲状腺功能减退情况下,肝脏摄取循环中 LDL-C 的量减少,LDL-C 清除率降低,降解减少,TC 排泄速度降低较合成降低速度快,GDM 合并甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退者 TC 水平升高。甲状腺功能减退抑制脂蛋白脂酶活性,促使 TG 分解减缓,流向肝脏的游离脂肪酸增多,引起极低密度脂蛋白胆固醇增多,形成高三酰甘油血症^[11]。甲状腺功能减退状态下胃酸分泌减少,孕妇肠道吸收能力减弱,导致 Hcy 甲基化过程受影响;甲状腺功能减退可导致甲基酶生成减少,从而影响 Hcy 甲基化过程,导致 Hcy 升高^[12]。Hcy 参与多种甲基化反应和能量代谢,Hcy 升高可反映血管壁损伤,导致血管内皮细胞被破坏,诱导自由基活性和过氧化氢增加,氧化修饰型 LDL-C 水平上升。

亚临床甲状腺功能减退、甲状腺功能减退可导致甲状腺激素水平异常,并间接或直接引起内皮细胞功能紊乱,导致抗凝血、内皮、纤溶系统功能异常,增加心血管病变风险。一些研究发现亚临床甲状腺功能

减退、甲状腺功能减退孕妇存在凝血功能异常,ATⅦ激活,血液处于高凝状态,纤溶酶原活化因子活化抑制剂抗原和 FⅦ因子增加,而 ATⅢ、ATⅧ因子及血管性血友病因子活性、总体溶解纤维蛋白能力降低^[13-14]。凝血因子水平降低可引起甲状腺功能减退者出血异常。本研究中 3 组孕妇 PDW、MPV 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),PDW 和 MPV 从高至低依次为 A 组、B 组、C 组。HAMMOND 等^[15]报道亚临床甲状腺功能减退孕妇 MPV 明显上升,与甲状腺过氧化物酶抗体阳性有关。本研究中 A 组和 B 组 MPV 和 PDW 升高,且 FIB 也相应上升,提示血液呈次低凝状态,机体代偿性增加凝血功能,当 PDW、MPV 升高无法代偿次低凝状态时,通过增加血小板数量来补偿。FIB 升高,并在血管壁沉积,使血栓形成风险增大;同时,亚临床甲状腺功能减退、甲状腺功能减退合并 GDM 的孕妇机体 Hcy 升高,从而活化血小板聚集和黏附功能,导致血液高凝,提高血栓相关疾病风险^[16]。3 组孕妇 ATⅢ、FIB 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 ATⅢ从高至低依次为 C 组、B 组、A 组,FIB 从高至低依次为 A 组、B 组、C 组。除 A 组 APPT 水平较 C 组高,差异有统计学意义($P<0.05$),其余各组孕妇 TT、APPT、PT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。提示发生甲状腺功能减退的 GDM 孕妇 APTT 时间延长,抗 ATⅢ活性降低,存在高凝状态。分析原因为亚临床甲状腺功能减退及甲状腺功能减退均可引起全身系统性蛋白合成减少,包括 ATⅤ、ATⅧ、ATⅨ、ATⅪ等,从而出现 APTT 时间延长。此外本研究中 PDW 和 MPV 从高至低依次为 A 组、B 组、C 组,均提示随着亚临床甲状腺功能减退转化至临床化,这些指标变化越明显,也提示凝血功能指标可能有助于观察甲状腺功能减退严重程度。而本研究中 A 组、B 组、C 组不良妊娠结局发生率分别为 57.14%、34.29%、20.00%,差异有统计学意义($P<0.05$),提示甲状腺功能减退越明显,发生不良妊娠结局的风险越大,也说明早期观察凝血功能指标可预测甲状腺功能减退发生情况,预测妊娠结局,早期干预并纠正凝血指标,缓解甲状腺功能减退,将有助于减少不良妊娠结局风险。本研究中 PDW、MPV、ATⅢ、FIB 水平在 B 组和 C 组间差异均有统计学意义($P<0.05$),提示这些指标有助于早期诊断甲状腺功能异常,指导甲状腺功能减退预防。

综上所述,GDM 合并甲状腺功能减退孕妇不仅存在脂代谢紊乱,同时有凝血功能紊乱;甲状腺功能减退进一步增加了 GDM 孕妇的不良妊娠结局风险,积极观察 ATⅢ、FIB、APPT、PDW、MPV,有利于早期诊断和预防甲状腺功能减退,降低不良妊娠结局的发生率。

参考文献

[1] 李春莉,余浪,李秋红,等. 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.

[2] 韩忠厚, 陆强, 白力伟, 等. 妊娠期糖尿病孕妇甲状腺激素水平相关性分析[J]. 河北医药, 2017, 39(24):3757-3759.

[3] 黄丽庆, 谭惠璇. 妊娠期糖尿病高危孕妇甲状腺各项检测指标变化的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(4):527-528.

[4] 徐霞, 尤子善. 妊娠期糖尿病高危孕妇血清中 T3、T4、FT3、FT4、TSH、TPOAb 及 TGAb 含量变化分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(24):2463-2466.

[5] 康苏娅, 汪云. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症及 TPO-Ab 阳性孕妇治疗与否对妊娠期糖尿病发病率的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(17):3464-3467.

[6] 陈结贞, 古文鑫, 徐培娇, 等. 妊娠期甲状腺自身抗体检测对糖尿病产妇甲状腺功能评估的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(12):1657-1658.

[7] 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.

[8] 邓耀. 2 346 例妊娠期糖尿病孕妇甲状腺功能及相关自身免疫抗体筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3):466-468.

[9] 陈升平, 张蕊. 甲状腺过氧化物酶抗体阳性与妊娠事件的关系研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(32):3946-3949.

[10] 邱情, 韩亚娟, 沈洁, 等. 妊娠期糖尿病与妊娠期甲状腺功能状态的相关性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4):

308-311.

[11] GRABER E, REGELMANN M O, ANNUNZIATO R, et al. The role of I-123 imaging in the evaluation of infants with mild congenital hypothyroidism[J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83(2):94-101.

[12] 李春仙, 陈敏, 李美红, 等. 妊娠妇女亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(11):937-940.

[13] 黄晓燕, 张高芝, 臧循雄. 妊娠期糖尿病孕妇血糖、糖化血红蛋白与甲状腺功能的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4):761-764.

[14] BROWN R S, ALTER C A, SADEGHI-NEJAD A. Severe unsuspected maternal hypothyroidism discovered after the diagnosis of thyrotropin Receptor-Blocking Antibody-Induced congenital hypothyroidism in the neonate: failure to recognize and implications to the fetus[J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83(2):132-135.

[15] HAMMOND K R, CATALDO N A, HUBBARD J A, et al. Gestational hypothyroidism; development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women[J]. Fertil Steril, 2015, 103(6):1522-1532.

[16] 陈敦芝, 何云琴, 张治洋. 甲状腺功能异常与妊娠期糖尿病及妊娠期高血压的相关性[J]. 西南国防医药, 2017, 27(11):1224-1226.

(收稿日期:2018-11-27 修回日期:2019-04-16)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.14.036

高胆红素血症新生儿胆红素的变化与凝血功能及继发性血小板增多症的临床研究

林柏杏¹, 冯炳棋², 陈慧^{1△}

1. 南方医科大学深圳医院新生儿科, 广东深圳 518000; 2. 广东省湛江市廉江市人民医院新生儿科, 广东湛江 524400

摘要:目的 探究新生儿高胆红素血症患儿胆红素的变化与继发性血小板增多症发生及凝血异常的规律。方法 将南方医科大学深圳医院新生儿科住院的 35 例高胆红素血症患儿纳入观察组, 并根据血清总胆红素(TBIL)水平, 将 TBIL<257 μmol/L 的 17 例患儿设定为 A 组, 而 TBIL≥257 μmol/L 的 18 例患儿设定为 B 组。选择同期的 35 例健康新生儿纳入对照组, 比较上述新生儿外周血血小板计数(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)水平, 以及继发性血小板增多症发生率。结果 观察组患儿的 PLT、APTT、PT、TT 等水平均高于对照组新生儿, 而 FIB 水平则低于对照组新生儿, 差异均有统计学意义(P<0.05)。观察组患儿继发性血小板增多症发生率为 22.8%, 对照组发生率为 5.71%, 观察组明显高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。B 组患儿 PLT、APTT、PT、TT 等指标水平均高于 A 组, FIB 水平则低于 A 组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。A、B 两组继发性血小板增多症发生率比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。血小板增多症患儿外周血 TBIL 恢复正常时间明显长于 PLT 正常患儿, 差异有统计学意义(P<0.05)。结论 高胆红素血症新生儿 PLT 会增多, 且更易发生凝血功能障碍, 随着血清 TBIL 水平不断升高, 会加重新生儿凝血功能障碍情况; 患有继发性血小板增多症的高胆红素血症新生儿 TBIL 恢复时间较长。

关键词:高胆红素血症; 继发性血小板增多症; 凝血功能; 新生儿

中图分类号:R722.17

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)14-2072-04

在众多新生儿科疾病中, 高胆红素血症是最常见的一种, 可以分为生理性和病理性两种, 新生儿会出

△ 通信作者, E-mail:631585112@qq.com.