

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.16.002

山东地区成功助孕女性妊娠前后甲状腺功能指标分析*

满姗姗¹, 刘义庆², 高 选^{1△}

1. 山东大学生殖医学研究中心/国家辅助生殖与优生工程技术研究中心/生殖内分泌教育部重点实验室/山东省生殖医学重点实验室, 山东济南 250001; 2. 山东大学附属省立医院临床医学检验部, 山东济南 250021

摘 要:目的 分析成功助孕的不孕症女性妊娠前后甲状腺功能指标, 为不孕症的诊治提供支持。
方法 回顾性分析 2016 年 10 月至 2018 年 9 月在山东大学生殖医学研究中心就诊的 386 例成功助孕的不孕症女性妊娠前后甲状腺功能指标[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、抗甲状腺球蛋白抗体(A-TG)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(A-TPO)]检测结果。**结果** 386 例成功助孕的不孕症女性妊娠前甲状腺功能异常率(13.99%)明显高于妊娠后(4.92%), 差异有统计学意义($P<0.05$); 妊娠后 FT3、FT4 水平低于妊娠前, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 良好的甲状腺功能更有利于不孕症女性的助孕治疗。不孕女性甲状腺功能异常应力求早发现、早诊断、早治疗, 以得到良好的辅助生殖结局。

关键词:不孕; 辅助生殖; 游离三碘甲状腺原氨酸; 游离甲状腺素; 抗甲状腺球蛋白抗体; 抗甲状腺过氧化物酶抗体

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)16-2276-03

Analysis of thyroid functional indexes before and after pregnancy among successfully assisted reproductive women in Shandong area*

MAN Shanshan¹, LIU Yiqing², GAO Xuan^{1△}

1. Research Center for Reproductive Medicine, Shandong University/National Research Center for Assisted Reproductive Technology and Reproductive Genetics/Key Laboratory for Reproductive Endocrinology of Ministry of Education/Shandong Provincial Key Laboratory of Reproductive Medicine, Jinan, Shandong 250001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

Abstract: Objective To analyze the thyroid functional indexes before and after pregnancy in successfully assisted reproductive females with infertility to provide the support for the diagnosis and treatment of infertility. **Methods** The detection results of the thyroid functional indexes (TSH, FT3, FT4, A-TG, A-TPO) before and after pregnancy in 386 successfully assisted reproductive females with infertility in the Reproductive Medicine Center of Shandong University from October 2016 to September 2018 were retrospectively analyzed. **Results** The abnormal rate of thyroid function before pregnancy in successfully assisted reproductive females with infertility was 13.99%, which was significantly higher than 4.92% after pregnancy, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The FT3 and FT4 levels after pregnancy were lower than those before pregnancy with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Good thyroid function is conducive to the assisted pregnancy treatment in females with infertility. Infertile females with thyroid dysfunction should strive to early detection, early diagnosis and early treatment in order to achieve good assisted reproductive outcomes.

Key words: infertility; assisted reproductivity; free triiodothyronine; free thyroid hormone; anti-thyroglobulin antibody; antithyroid peroxidase antibody

甲状腺是机体重要的内分泌器官之一, 其分泌的甲状腺激素在调节机体能量代谢和生长发育中发挥重要作用, 亦有研究表明其与女性生殖功能密切相关^[1]。甲状腺与性腺都受下丘脑-垂体轴调节, 甲状腺

* 基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2016HM52)。

作者简介: 满姗姗, 女, 技师, 主要从事临床免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail: gaoxuan@sduivf.com。

功能紊乱可能会影响女性性激素分泌及性腺的功能。甲状腺作为人体最大的内分泌腺,其分泌的具有生物活性的甲状腺激素主要有血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)两种。甲状腺激素的分泌主要受下丘脑-垂体-甲状腺轴调节,进而甲状腺素也会通过下丘脑-垂体-卵巢轴影响卵巢功能,以及女性生殖功能。一方面,甲状腺激素可以直接影响雌激素代谢,以及内分泌细胞的分化、增殖^[2];另一方面,甲状腺激素可以通过调节垂体促性腺激素的分泌来影响卵巢功能;少量甲状腺激素正向调节卵巢激素的分泌,适量甲状腺激素维持垂体与性腺功能的平衡,大量的甲状腺激素则反馈抑制卵巢激素分泌^[3]。同时有研究发现,人卵母细胞上存在甲状腺激素受体和促甲状腺激素(TSH)受体^[4]。甲状腺激素可降低卵巢对促性腺激素的反应性,直接抑制卵巢功能^[5]。此外,甲状腺激素可促使性激素结合球蛋白的水平增加,调节血液中性激素的水平^[6]。临床上常见的甲状腺功能亢进(甲亢)、甲状腺功能减退(甲减)甚至亚临床甲状腺功能亢进(亚临床甲亢)、亚临床甲状腺功能减退(亚临床甲减)都有可能对女性生殖系统造成影响,导致不孕。本文旨在探讨成功助孕女性妊娠前后甲状腺功能指标的变化,为不孕症的诊治提供支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 10 月至 2018 年 9 月在山东大学生殖医学研究中心就诊的 386 例助孕女性。纳入标准:孕前第 1 次于该院检查,同时孕后 12 周于该院孕检,并进行甲状腺功能检测的成功助孕不孕症女性。助孕女性年龄 22~43 岁,平均(30.00±4.36)岁。对于来该院接受辅助生殖治疗的

甲状腺功能异常患者,临床医生均建议其到综合医院内分泌科就诊。

1.2 仪器与试剂 罗氏 e601 全自动电化学发光分析仪及全部甲状腺功能指标检测配套试剂与质控品。罗氏医疗设备有限公司提供原装试剂,严格按照试剂说明书进行操作。

1.3 方法 分别检测成功助孕女性妊娠前后甲状腺功能指标[FT3、FT4、抗甲状腺球蛋白抗体(A-TG)、TSH、抗甲状腺过氧化物酶抗体(A-TPO)]水平,计算妊娠前后甲状腺功能异常率、A-TG 异常率、A-TPO 异常率并进行组间差异性比较。甲状腺功能异常判断标准:任意甲状腺激素(FT3/FT4)水平异常均视为甲状腺功能异常(包括甲状腺激素正常,但 TSH 异常的亚临床型)。各指标参考范围如下,TSH:0.27~4.20 μIU/mL;FT3:3.1~6.8 pmol/L;FT4:12~22 pmol/L; A-TG: 0 ~ 115 IU/mL; A-TPO: 0~34 IU/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,非正态分布计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以率表示,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 成功助孕女性妊娠前后甲状腺功能指标测定结果比较 成功助孕女性妊娠前 FT3、FT4 水平高于妊娠后,差异均有统计学意义($P < 0.05$);TSH、A-TG、A-TPO 水平妊娠前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 成功助孕女性妊娠前后甲状腺功能指标测定结果比较

时间	<i>n</i>	TSH	FT3	FT4	A-TG	A-TPO
		[$M(P_{25} \sim P_{75})$, μIU/mL]	($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	[$M(P_{25} \sim P_{75})$, IU/mL]	[$M(P_{25} \sim P_{75})$, IU/mL]
妊娠前	386	1.55(2.69~3.13)	4.83±0.91	15.35±2.72	10.00(10.00~15.23)	9.62(7.25~13.11)
妊娠后	386	2.06(1.49~2.89)	4.72±0.73	15.05±2.21	10.07(10.00~14.89)	10.06(7.46~13.28)
<i>P</i>		0.279	0.039	0.031	0.475	0.458

2.2 成功助孕女性妊娠前后甲状腺功能异常情况分析 成功助孕女性妊娠前甲状腺功能异常率为13.99%(54/386),明显高于妊娠后的甲状腺功能异常率[4.92%(19/386)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 成功助孕女性妊娠前后 A-TG、A-TPO 异常率比较 成功助孕女性妊娠前后 A-TG 异常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。成功助孕女性妊娠前后 A-TPO 异常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 成功助孕女性妊娠前后 A-TG、A-TPO 异常率比较[n(%)]

时间	A-TG		A-TPO	
	正常	异常	正常	异常
妊娠前	334(86.53)	52(13.47)	349(90.41)	37(9.59)
妊娠后	339(87.82)	47(12.18)	351(90.93)	35(9.07)

3 讨 论

不孕通常指有正常性生活且没有采取任何避孕

措施的情况下,同居 1 年以上而未能成功受孕者。甲状腺功能异常及甲状腺相关疾病与女性生殖系统疾病密切相关,如甲状腺功能异常可导致不孕、反复性流产等不良妊娠结局^[1,7]。甲状腺功能指标(TSH、FT3、FT4)是诊断甲亢、甲减及甲状腺相关疾病的重要依据。抗甲状腺抗体(ATA)中与女性生殖关系密切的主要有两种:A-TG 和 A-TPO。1990 年,STAGNARO-GREEN 等^[8]发现,ATA 是导致不良妊娠结局的一个独立危险因素;MECACCI 等^[9]也认为,ATA 可能是导致不良妊娠结局的原因之一。甲亢可能对女性受孕造成一定影响,而甲减则可能直接影响胎儿的智力发育。

本研究分析了 2016 年 10 月至 2018 年 9 月在该院成功助孕的不孕症女性妊娠前后的甲状腺功能指标发现:(1)妊娠前后 FT3、FT4 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),妊娠前高于妊娠后。TSH、A-TG、A-TPO 水平妊娠前后比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。(2)妊娠前甲状腺功能异常率明显高于妊娠后,且该人群甲状腺功能异常率明显低于笔者同期研究的不孕组结果(20.53%),略高于体检组(11.69%)^[10]。相关研究均认为甲状腺功能异常可能是不孕的原因之一^[1,7-10],不孕症女性调节好甲状腺功能可能更有助于其获得良好的妊娠结局乃至辅助生殖结局。本研究数据也印证了此观点。

该人群妊娠前后 A-TG、A-TPO 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但妊娠前后水平均明显低于笔者同期研究不孕组结果^[10],可见改善甲状腺功能,尤其免疫性甲状腺功能异常不孕女性的异常免疫状态,对其不孕症的治疗有一定帮助。目前已有很多研究一致认为 ATA 与不孕不育有一定相关性^[11-12],亦有研究在免疫方面分析了 ATA 导致不孕的可能原因^[13-15]。故而对于免疫性甲状腺功能异常的不孕症女性,需高度重视并纠正其异常免疫状态。

综上所述,不孕女性应做到甲状腺疾病早发现、早诊断、早治疗,以期得到良好的辅助生殖结局。有研究认为甲状腺功能 5 项(TSH、总三碘甲状腺原氨酸、总游离甲状腺素、FT3、FT4)联合检测可以提高诊断甲状腺功能异常的特异性和准确性^[16-17]。本研究只采用了 3 项指标(TSH、FT3、FT4)进行甲状腺功能异常的初筛,研究结果可能略有偏倚。

参考文献

[1] 吴洁.再论甲状腺功能与女性生殖[J].生殖医学杂志,2014,23(5):345-350.
[2] KINNE A,SCHULEIN R,KRAUSE G. Primary and secondary thyroid hormone transporters[J]. Thyroid Res,

2011,4(Suppl 1):S1-S7.

- [3] KENNEDY R L,MALABU U H,JARROD G, et al. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond[J]. J Obstet Gynaecol,2010,30(8):774-783.
[4] AGHAJANOVA L,LINDEBERG M,CARLSSON I B, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue[J]. Reprod Biomed Online,2009,18(3):337-347.
[5] POPPE K,VELKENIERS B,GLINOER D. Thyroid disease and female reproduction[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2007,66(3):309-321.
[6] EARL R,CROWTHER C A. Middleton interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy[J]. Cochrance Database Syst Rev,2010,65(9):CD008633.
[7] 杨菁,倪媛,孙伟. 甲状腺功能及其相关疾病与女性生殖关系的研究进展[J]. 中国性科学,2016,25(4):141-144.
[8] STAGNARO-GREEN A,ROMAN S H,COBIN R H, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid Antibodies[J]. JAMA,1990,264:1422-1425.
[9] MECACCI F,PARRETTI E,CIONI R, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia[J]. J Reprod Immunol,2000,46(1):39-50.
[10] 满姗姗,刘义庆,高选. 山东地区不孕女性甲状腺功能指标分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(13):1804-1807.
[11] 李秀岩,马文旭,雷娟. A-TG、A-TPO 与不孕不育的相关性分析[J]. 按摩与康复医学,2013,4(7):123-124.
[12] 兰旭青,陈志英. A-TG、A-TPO 与不孕不育关系的研究[J]. 标记免疫分析与临床,2012,19(6):346-348.
[13] 张薛,刘海霞,吕啸舒,等. 甲状腺自身免疫致不孕流产的机制[J]. 国际内分泌代谢杂志,2017,37(5):348-351.
[14] BALUCAN F S,MORSHED S A,DAVIES T F. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance[J/OL]. J Thyroid Res,2013[2018-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thyroid+autoantibodies+in+pregnancy%3A+their+role%2C+regulation+and+clinical+relevance>.
[15] 王丁然,迟洪滨,乔杰. 子宫内膜异位症与自身免疫性甲状腺炎的相关性及对生殖功能影响的研究进展[J]. 中华医学杂志,2017,97(3):238-240.
[16] 吴庆永,王晶,高娟,等. 甲功五项测定在甲状腺功能诊断中的临床分析[J/CD]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,20(20):40-41.
[17] 付玉华,王瑞清. 甲功五项对甲状腺功能紊乱的诊断价值及临床意义研究[J]. 中国医学创新,2017,10(26):98-101.